

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Lucie LE BERRE

.....
Présentée et soutenue publiquement le 7 Juin 2005

LE CANCER DU SEIN :
Hormonothérapie et essais thérapeutiques

- Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie.
- Membre du jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie.
Mme Geneviève PERROCHEAU, Pharmacien. Chef du Centre
d'Evaluation Clinique au Centre Gauducheau
M. Mario CAMPONE, Médecin oncologue au Centre Gauducheau
Mlle Delphine DURAND, Pharmacien d'officine à Nantes.

INTRODUCTION :	8
PARTIE I :	10
1. Anatomie et développement du sein normal	9
1.1 Anatomie	9
1.2 Développement	11
2. Epidémiologie	13
3. Facteurs de risques	16
3.1. Facteurs de risques génétiques	16
3.2. Facteurs de risque épigénétiques.....	19
4. Histologie du cancer du sein	27
4.1. Histoire naturelle du cancer du sein	27
4.2. La classification anatomo-clinique des cancers du sein.....	29
4.3. Bilan pré-thérapeutique	34
5. Traitement du cancer	48
5.1. La chirurgie.....	48
5.2. Chimiothérapie adjuvante	52
5.3. La radiothérapie	58
5.4. L'hormonothérapie.....	62
5.5. Suivi du traitement	62
6. Dépistage du cancer du sein	63
6.1. La politique de dépistage en France	63
6.2. Programmes de dépistage dans les différents pays	65
6.3. Evaluation des programmes de dépistage	66
PARTIE II:	76
1. Généralités sur l'hormonothérapie	72
1.1 Notion d'hormonodépendance des tumeurs.....	72
1.2. Le dosage des récepteurs hormonaux et intérêt	76
1.3. Mode d'action de l'hormonothérapie.....	79
2. Les anti-oestrogènes.	92
2.1. Le Tamoxifène	92
2.2. Le Torémifène	103
3. Les inhibiteurs de l'aromatase	109
3.1. Généralités.....	109
3.2. Les inhibiteurs de l'aromatase de type I.....	113
3.3. Inhibiteurs de l'aromatase de type II.....	120

PARTIE III:	140
1. Faut-il mieux 5 ans de Tamoxifène ou 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ?	135
1.1. Etude ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)	135
1.2. Etude BIG (Breast International Group)	145
2. La mise en place d'un traitement relais Tamoxifène/inhibiteur de l'aromatase présente-t-elle un intérêt ?	150
2.1. Etude IES (Intergroup Exemestane Study)	150
2.2. Etude ITA (Italian Tamoxifen Arimidex)	157
2.3. Etudes ARNO 95 et ABCSG 8	158
2.4. Etude BIG	159
3. Y a-t-il un intérêt à poursuivre une hormonothérapie par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase après 5 ans de Tamoxifène ?	160
3.1. Etude MA 17	160
4. Conclusion	168
 CONCLUSION :	 171
 BIBLIOGRAPHIE :	 173

Liste des abréviations

ACE: Antigène embryonnaire
ACR: American College of Radiology
ACTH: hormone corticotrope
AJC : American Joint Committee
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ATAC : Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination
AUC : aire sous la courbe
BIG : Breast International Group
BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA : Breast Cancer
CA15-3 : Cancer Antigen
Clcr: clairance de la créatinine
DL 50 : Dose Létale 50
ERE : Estrogen Responsive Element
FDA : Food and Drug Administration
FEV: Fraction d'Ejection Ventriculaire
FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GCSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor
GH: Growth Hormone
GnRH: Gonadotrophin Releasing Hormone
IES: Intergroup Exemestane Study
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRM: Imagerie par résonance magnétique
ITA: Italian Tamoxifen Arimidex
LH: Luteinising Hormone
LH-RH : Luteinising Hormone Releasing Hormone
NCI : National Cancer Institute
RE : Récepteurs aux oestrogènes
RH : Récepteurs Hormonaux
RP : Récepteur à la progestérone
SBR: Scarff Bloom Richardson
SOR : Standard Options and Recommendations
TGF : Transforming Growth Factor
THS : Traitement Hormonal Substitutif
UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie générale du sein	9
Figure 2 : Organisation générale des canaux	9
Figure 3 : Représentation de la paroi des canaux	10
Figure 4 : Taux de cancer du sein en France en 2000	15
Figure 5 : Modèle général de cancérisation d'une cellule	27
Figure 6 : Radiographie pulmonaire	44
Figure 7 : Métastase hépatique	46
Figure 8 : Scintigraphie osseuse.....	47
Figure 9 : Structure d'un récepteur hormonal aux stéroïdes	73
Figure 10 : Représentation schématique du mode d'action des oestrogènes au niveau des tissus cibles depuis l'entrée de l'hormone dans la cellule jusqu'à l'activation de la transcription des gènes	75
Figure 11 : Synthèse des corps cétoniques et des stéroïdes	81
Figure 12 : Mode d'action de l'hormonothérapie	82
Figure 13 : Origine des oestrogènes et de la progestérone	84
Figure 14 : Mécanisme d'action des anti-oestrogènes	88
Figure 15 : Formule chimique du Tamoxifène.....	92
Figure 16 : Blocage de l'activité de transcription	96
Figure 17 : Formule chimique du Torémifène	103
Figure 18 : Rôle de l'aromatase ovarienne	109
Figure 19 : Action des anti-aromatases	110
Figure 20 : Activité aromatase	111
Figure 21 : Les deux types d'anti-aromatase	111
Figure 22 : Structure chimique du Formestane	113
Figure 23 : Structure chimique de l'Exemestane	114
Figure 24 : Structure chimique de l'Anastrozole	120
Figure 25 : Structure chimique du Létrozole	126
Figure 26 : Profil de l'étude (étude ATAC)	139
Figure 27 : Courbe de Kaplan Meier relative à la survie sans récurrence (étude ATAC)	140
Figure 28 : Probabilité de récurrence chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs (étude ATAC)	140
Figure 29 : Réponse aux objectifs chez toutes les patientes etchez les patientes présntant des récepteurs hormonaux positifs (étude ATAC)	144
Figure 30 : Courbe de Kaplan Meier : Estimation de la survie sans récurrence (étude MA 17) 163	

Listes des tableaux

Tableau I :Résultats des différentes études relatives.....	23
Tableau II : Classification TNM	30
Tableau III : Stade de cancer	33
Tableau IV : Classification ACR	42
Tableau V : Traitement adjuvant après chirurgie, sans atteinte ganglionnaire	52
Tableau VI : Traitement adjuvant après chirurgie,avec atteinte ganglionnaire	53
Tableau VII : Protocoles standard de première ligne	58
Tableau VIII : Valeur pronostique des RE	77
Tableau IX : Valeur pronostique des RP	78
Tableau X : Valeur pronostique de RE+RP	78
Tableau XI : Probabilité de réponse à l'hormonothérapie en fonction des récepteurs hormonaux.....	78
Tableau XII :Classification des anti-oestrogènes	88
Tableau XIII : Distribution des événements (étude ATAC)	139
Tableau XIV : Evénements indésirables (étude ATAC).....	142
Tableau XV : Localisation des rechutes (analyse intermédiaire étude BIG).....	148
Tableau XVI : Décès (analyse intermédiaire étude BIG)	148
Tableau XVII : Effets indésirables observés tous grades confondus (analyse intermédiaire étude BIG).....	149
Tableau XVIII : Récapitulatif des événements (étude IES).....	154
Tableau XIX : Récapitulatifs des effets indésirables (étude IES).....	154
Tableau XX : Sites de récurrences (étude MA 17)	164
Tableau XXI : Causes de décès (étude MA 17).....	164
Tableau XXII : Récapitulatif des effets indésirables (étude MA 17).....	165

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une pathologie de plus en plus fréquente, qui touche aujourd'hui environ 1 femme sur 9 dans le monde. On estime qu'en France, 10.1% de la population féminine peut être atteinte. Pour les Pays de la Loire, entre 1998 et 2000, 815 cas ont été enregistrés, soit un taux de 93.6 pour 10000 femmes.

Le nombre de cas continue d'augmenter, en revanche, la mortalité reste stable. Ceci est lié étroitement aux progrès thérapeutiques et à la sensibilisation de la population féminine à la nécessité d'un dépistage précoce.

Malgré une meilleure connaissance de la maladie, un très grand nombre de questions relatives aux facteurs prédisposant au cancer du sein, sont encore non élucidées. Parallèlement, on constate une inquiétude croissante dans la population générale. (exemple: effet potentiel du parabène présent dans de nombreux cosmétiques, dépistage génétique)

De nombreuses équipes de recherche travaillent actuellement sur la prise en charge thérapeutique, dans le but d'améliorer la survie sans récurrence, la qualité de vie des patientes mais également d'obtenir une thérapeutique de plus en plus ciblée et adaptée à chaque femme.

Depuis quelques années, on a constaté une évolution de l'hormonothérapie des cancers du sein. En effet, le Tamoxifène, traitement de référence depuis les années 1980 a progressivement été supplanté par les inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ménopausées.

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur l'hormonothérapie et de présenter l'avancement des recherches. Au cours de ma cinquième année hospitalo- universitaire au centre René Gauducheau j'ai participé à 2 études cliniques destinées à mettre en évidence la place des inhibiteurs de l'aromatase. Nous étudierons les différents essais cliniques réalisés à Nantes, et dans d'autres centres de recherche afin d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Partie I :
GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN

1. Anatomie et développement du sein normal

1.1 Anatomie [123] [146] [153]

Le terme sein, utilisé habituellement désigne ce que l'on appelle en zoologie, la mamelle. Le mot sein est réservé de façon spécifique à l'être humain. Il dérive du mot latin « sinus » qui désigne l'angle. Le terme grec « mastos » a donné mastopathies, mastite, etc. Le terme latin est « mamma » : la mamelle a également donné « maman ».

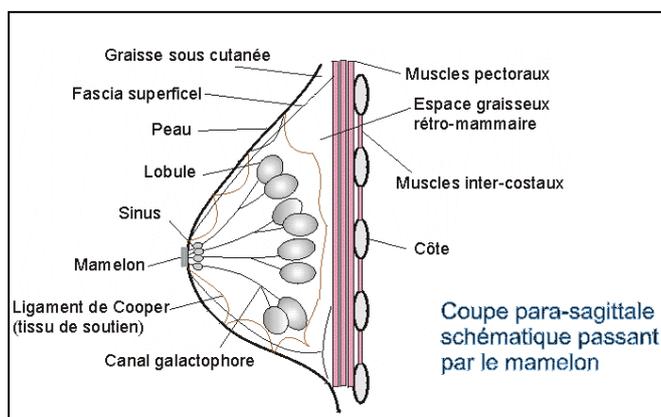


Figure 1 : Anatomie générale du sein [42]

Le sein est un cône à base thoracique dont le sommet est le mamelon entouré de l'aréole. Il est constitué de 10 à 15 canaux galactophores (qui ont un rôle excréteur), s'abouchant par un pore mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère.

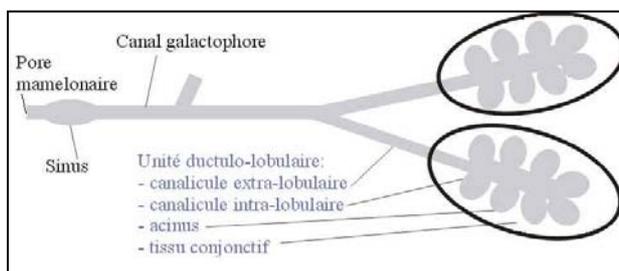


Figure 2 : Organisation générale des canaux [42]

Ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'à l'unité terminale. Cette unité terminale est constituée d'un canalicule extralobulaire se continuant par un canalicule intralobulaire dans lequel se jettent plusieurs canaux terminaux ou acini. La paroi des acini est

constituée par une couche de cellules épithéliales sécrétantes reposant sur des cellules myoépithéliales à activité contractile, l'ensemble se disposant sur une membrane basale.

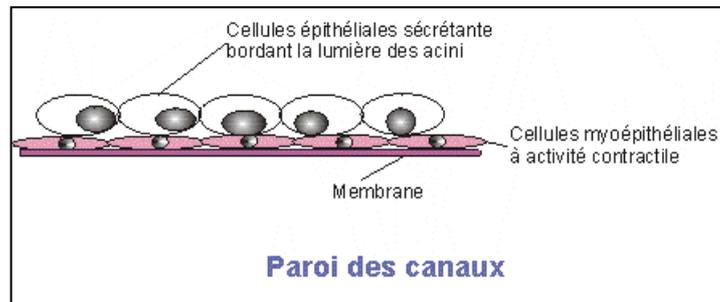


Figure 3 : Représentation de la paroi des canaux [42]

Ces acini sont entourés d'un tissu conjonctif (tissu de soutien) lâche tandis que le tissu de soutien extracellulaire est dense et peu cellularisé. Un tissu adipeux en proportion variable entoure tous ces constituants.

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques circulent dans ce tissu conjonctif et adipeux. La partie interne du sein est vascularisée par l'artère mammaire interne. Les parties externes et inférieures sont irriguées par des branches des artères mammaires externes, scapulaires inférieures, acromio-thoraciques et thoraciques supérieures. Enfin la glande mammaire reçoit quelques rameaux des artères intercostales.

Le drainage veineux est en partie assuré par un réseau superficiel, surtout visible pendant la grossesse et la lactation, dans lequel on peut parfois reconnaître un anneau anastomosique autour de l'aréole, appelé cercle veineux de Haller. Ce réseau se déverse dans les veines superficielles des régions voisines. Les veines plus profondes se drainent dans les veines mammaires externes, mammaires internes et intercostales.

Le drainage par les vaisseaux lymphatiques s'effectue vers la chaîne mammaire interne, les ganglions axillaires et sus claviculaires.

1.2 Développement [9] [34] [112] [118]

Le développement du sein est très lent ; ébauché dans la vie fœtale, il ne s'achève qu'à la première lactation. Il peut se partager en quatre étapes :

- Etape prénatale
- Etape pubertaire
- Gestation et lactation
- Ménopause et sénescence

1.2.1. Etape prénatale

Dès la quatrième semaine de la vie embryonnaire, une crête mammaire s'étend de la partie antérieure de l'aisselle à l'aîne pour disparaître vers la sixième semaine avec persistance des bourgeons mammaires pectoraux (dont le nombre et la situation sont fonction de chaque espèce).

Au cinquième mois de la vie embryonnaire, le bourgeon mammaire émet des prolongements qui se ramifient et se creusent d'une lumière vers le septième mois formant les canaux collecteurs. Ceux-ci s'ouvrent au niveau d'une invagination cutanée qui va s'inverser ensuite pour former le mamelon.

Les glandes mammaires des nouveaux nés sont anatomiquement semblables quel que soit le sexe.

Après l'accouchement, la crise génitale du nouveau né intéresse aussi bien le garçon que la fille. A la faveur de taux élevés de prolactine par sécrétion hypophysaire directe et suite à la chute des oestrogènes circulants d'origine maternelle, la glande mammaire rudimentaire particulièrement sensible, peut se congestionner et émettre une sécrétion colostrale appelée « lait de sorcière ».

Trois faits principaux doivent être retenus de ce développement prénatal :

- L'origine ectodermique de la glande mammaire et la migration dans le mésoderme d'ébauches ectodermiques d'où l'interdépendance des vascularisations cutanées et glandulaires.
- L'originalité de la plaque aréolo-mammelonnaire où se conjuguent des ébauches cutanées musculaires lisses et canalaire.
- La crête mammaire axillo-fémorale explique la topographie des seins ou mamelons surnuméraires.

1.2.2. Etape pubertaire

De la naissance à la puberté, les modifications morphologiques et histologiques chez la fille sont modestes (étape prépubertaire). On constate une légère augmentation de la ramification des canaux galactophores et une tendance à la lobulation par le développement du tissu conjonctif.

A la puberté, les modifications morphologiques sont importantes, mais dues avant tout à une augmentation de la graisse car le développement des galactophores et des acini reste modéré. On observe donc une augmentation du volume des seins, une saillie du mamelon, une pigmentation rosée et un élargissement de l'aréole. Les lobules ne se forment qu'après la première ovulation et le sein prend sa forme normale de nullipare.

1.2.3. Etape de la gestation et de la lactation

Dès le début de la grossesse, le sein présente des modifications importantes qui en font d'ailleurs un signe de gravidité. Les seins augmentent de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente comme le mamelon et prend un aspect grenu. Les tubercules de Morgagni et de Montgomery sont saillants. La peau laisse voir un réseau veineux sous cutané très développé. L'extension des canaux galactophores se produit pendant les six premiers mois de la grossesse et la différenciation des acini glandulaires ne se fait qu'au cours des trois derniers mois.

Après l'accouchement, durant deux à trois jours, la sécrétion mammaire est fluide et jaunâtre, c'est le colostrum. Au troisième jour, la sécrétion graisseuse augmente et le

colostrum se transforme en lait humain. Ainsi, la glande mammaire n'achève-t-elle son développement qu'avec la première lactation. Lorsque la lactation est terminée, la glande diminue très nettement de volume, et le sein peut changer de forme. Après une première grossesse sans allaitement, le volume du sein ne se modifie pas.

1.2.4. Ménopause et sénescence

La forme du sein varie après la ménopause, suivant que la femme est nullipare, paucipare, multipare et qu'elle a ou non allaité. La ménopause détermine l'atrophie de la glande, mais le volume du sein ne suit pas toujours cette atrophie. A l'extrême limite de la vie, le sein atrophique est le plus fréquent.

2. Epidémiologie [28]

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Les différentes données exposées datent du 11 Juillet 2001 et proviennent du Ministère de la Santé.

Le cancer du sein occupe le premier rang de la mortalité par cancer chez la femme en France. Le cancer du sein représente 35 % des nouveaux cas de cancer, soit 40000 nouveaux cas chaque année en France. Il est responsable de 11000 décès par an soit 19% des décès féminins par cancer.

La probabilité pour une femme française d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie est de 11.1% (aujourd'hui près de 300000 personnes en France vivent avec un cancer).

Le cancer du sein est rare avant 30 ans, il est en contrepartie extrêmement fréquent entre 60 et 64 ans. Le risque augmente significativement avec l'âge :

- Moins de 7 % de cancers diagnostiqués avant 40 ans
- 18% entre 40 et 50 ans
- 32 % entre 50 et 60 ans
- 43% après 60 ans

On a pu constaté également une augmentation régulière du nombre de nouveaux cas entre 1975 et 1995 (l'augmentation de la mortalité s'est révélée plus modérée).

On remarque une distribution géographique particulière de cette maladie. En effet, il existe de grandes disparités entre les différentes régions du globe et au sein d'un même pays.

- Les incidences les plus élevées sont retrouvées aux USA et en Europe du nord.
- On remarque un taux plus élevé de cancers dans les pays industrialisés : une femme sur 9 aux USA (sauf au Japon où l'incidence est faible en raison des habitudes alimentaires) par rapport aux pays en voie de développement.
- On constate également un gradient Nord Sud en Europe : en effet les taux maximums d'incidence sont retrouvés aux Pays Bas (120 pour 100000 femmes) et les taux minimums en Espagne (61 pour 100000 femmes) et en Grèce (63 pour 100000 femmes).

La France occupe une place médiane en Europe.

- En France, on constate également une disparité Est Ouest : la moitié Est est plus touchée que la moitié Ouest.
- On remarque également que les régions urbanisées sont plus concernées que les régions rurales.

Ces disparités peuvent faire envisager l'influence de l'environnement et des habitudes alimentaires. [110]

Il existe une très large prédisposition féminine au cancer du sein, en effet on décompte un cancer du sein chez l'homme pour 100 cas chez la femme.

Malgré l'évolution des thérapeutiques, le taux de mortalité reste stable, cependant on constate une amélioration du taux de survie à 5 ans (cette amélioration porte sur les tumeurs sans métastase). Ces gains sont attribuables aux traitements adjuvants et au dépistage plus précoce. Les taux de mortalité les plus élevés ne correspondent pas forcément aux départements ayant les incidences les plus fortes (par exemple l'Isère et le Bas -Rhin sont

parmi les départements avec la plus forte incidence mais pour lesquels les taux de mortalité sont les plus faibles. [100] [46]

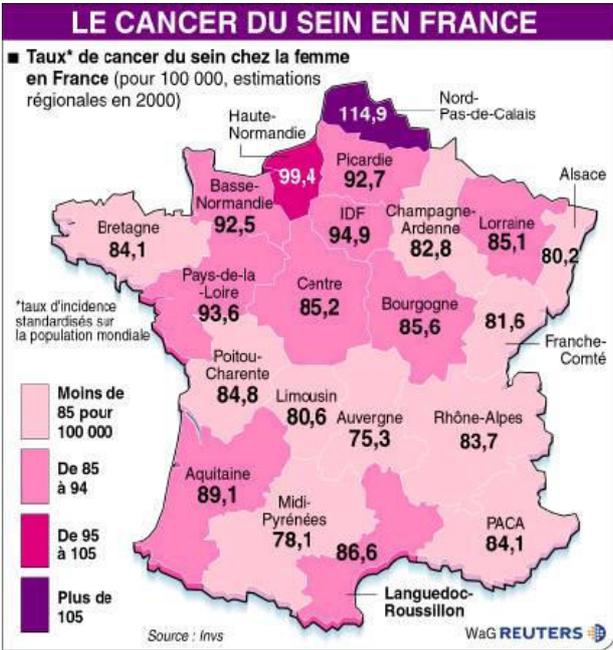


Figure 4 : Taux de cancer du sein en France en 2000 [164]

3. Facteurs de risques

3.1. Facteurs de risques génétiques

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont abordé le problème de l'hérédité dans la survenue des cancers. En quelques années, grâce aux progrès de la génétique moléculaire, les scientifiques ont pu localiser et identifier des gènes dont les altérations conduisent à une augmentation des risques à développer un cancer.

3.1.1. Les mutations **BRCA1** et **BRCA2**

Les chercheurs ont montré un risque familial de cancer du sein d'autant plus élevé qu'il existe des sujets atteints dans une même famille, que ces sujets ont des degrés de parenté proches, et que l'âge de survenue du ou des cancer(s) est précoce. Il faut noter cependant qu'il n'y a pas de définition spécifique de la famille à risque. Ainsi, l'indication de consultation oncogénétique repose sur des particularités cliniques permettant de dégager parmi les cas familiaux ceux d'origine génétique par un âge de survenue précoce, une atteinte bilatérale, des cancers multiples chez une même patiente, un cancer du sein chez l'homme, un cancer du sein médullaire infiltrant.

Il ressort de familles recensées par le Breast Cancer Linkage Consortium que **BRCA1** (Breast Cancer 1) et **BRCA2** (Breast Cancer 2) sont responsables d'environ 95% des familles seins ovariens et 70% des familles sein seul. [51]

BRCA1 a été localisé en 1990 sur le chromosome 17q21, il a été cloné en 1994. Cet allèle est impliqué dans la survenue de cancers du sein familiaux mais aussi de cancers ovariens dans ces familles. [62]. Le deuxième allèle de susceptibilité au cancer du sein, **BRCA2**, a été cloné en 1995, il est localisé sur le chromosome 13q12-13. [157]

BRCA1 et **BRCA2** auraient un rôle dans le processus de réparation des lésions de l'ADN, au vu de leur interaction avec RAD 51, une protéine impliquée dans la recombinaison et la réparation des cassures double brin de l'ADN. [127] [156] Leur rôle de

gène suppresseurs de tumeur est étayé par rapport à la délétion fréquente de l'allèle parental normal dans la tumeurs chez les sujets prédisposés. En revanche, et contrairement à la plupart des gènes suppresseurs de tumeurs connus, **BRCA1** et **BRCA2** ne semblent pas jouer un rôle important dans la genèse des cancers du sein sporadiques.

Il existe deux gènes PTEN et TP53, qui sont également impliqués dans les prédispositions génétiques au cancer du sein mais ils ne sont responsables que de très rares cas.

On suppose également l'existence d'un troisième gène de susceptibilité **BCRA3**, il pourrait être localisé en p12-p21 du bras court du chromosome 8. Ce gène n'a actuellement pas encore été cloné. [75]

Le risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation identifiée de **BRCA1** est de 50% à l'âge de 50 ans et de 85% à 70 ans avec un haut risque de second cancer du sein. [41] Il existe une hétérogénéité dans le risque de cancer ovarien, en moyenne de 40% à 70 ans mais variant selon les familles de 20 à 80% (le risque de cancer ovarien dans la population générale est de 0,9%). Les mutations de **BCRA1** confèrent par ailleurs un risque plus élevé que dans la population générale de développer un cancer colique ou prostatique.

Les altérations de **BRCA2** confèrent un risque similaire de cancer du sein, le risque de cancer de l'ovaire est plus faible (environ 25% au même âge). Il existerait dans ces familles un risque plus élevé de cancer pancréatique et prostatique. [143]

Les variabilités individuelles dans les risques tumoraux observés peuvent être expliquées de trois façons :

- Corrélation phénotype-génotype : l'existence de mutations localisées à un endroit précis d'un gène est parfois associée à une forme phénotypique particulière de la maladie,
- Facteurs environnementaux,
- Gènes modificateurs : on peut tout à fait supposer par ailleurs l'existence de gènes distincts de **BRCA1** et **BRCA2**, modificateurs de l'effet des mutations de ces gènes.

Les oncologues ont constaté que la majorité des tumeurs se développant dans un contexte **BRCA1** et **BRCA2** sont des carcinomes canaux infiltrants. Les tumeurs sont souvent

moins bien différenciées, et plus fréquemment négatives pour les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. [137]

3.1.2. Recherche des mutations germinales de BRCA1 et BRCA2 et conduite à tenir face à un sujet à risque

La connaissance des deux gènes **BRCA1** et **BRCA2** permet actuellement d'envisager un diagnostic direct de recherche des mutations chez les sujets dont l'arbre généalogique est évocateur d'une prédisposition majeure. Les gènes **BRCA1** et **BRCA2** sont souvent étudiés simultanément. La grande taille de ces gènes et la dispersion des mutations, rendent souhaitables l'utilisation d'une méthode de criblage avant d'envisager le séquençage du gène. La méthode de criblage repose sur la mise en évidence d'un mésappariement entre les deux allèles des gènes puisqu'un allèle est muté.

Une fois le criblage effectué, on réalise le séquençage : il s'agit d'une analyse exhaustive de la région mutée, après criblage du gène qui met en évidence de façon formelle la mutation.

Une banque de données internationales s'est constituée où l'ensemble des mutations germinales de ces deux gènes sont répertoriées. Dans 80% des cas, les mutations **BRCA1** et **BRCA2** sont clairement délétères et responsables de la survenue de la pathologie, puisqu'elles aboutissent à la production d'une protéine tronquée, non fonctionnelle.

Au sein d'une famille, la première recherche de mutation causale peut prendre plusieurs mois, mais une fois identifiée, la recherche de cette mutation chez les autres membres de la famille est très rapide.

Des recommandations pour la surveillance des femmes prédisposées ont été proposées en 1998 par un groupe d'experts.

- Le suivi doit s'effectuer dans un centre ayant une expérience et une pratique suffisantes en sénologie :
- Un examen clinique bi-annuel ou tri-annuel, dès l'âge de 20 ans,
- Mammographie bilatérale dès l'âge de 30 ans ou 5 ans avant l'âge du cancer familial le plus précoce.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant une mutation délétère des gènes **BRCA1** et **BRCA2** sont traitées de façon similaire par rapport aux autres patientes. Il est possible que les indications de mastectomies soient cependant plus fréquentes. De même, en cas de risque de cancer ovarien supérieur à 20%, une ovariectomie prophylactique doit être envisagée. De plus, le risque de cancer du sein contro-latéral étant augmenté, une mastectomie prophylactique pourra être proposée.

3.2. Facteurs de risque épigénétiques

3.2.1. Le sexe

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. [148]

3.2.2. L'âge [141]

Le cancer du sein est rare avant 30 ans et son incidence augmente jusqu'à l'âge de 75 ans avec cependant, une cassure aux alentours de 45-50 ans. Au delà de 50 ans, la croissance est tout de même moins importante.

On constate que 95% des cancers du sein surviennent après 40 ans.

3.2.3. Les facteurs en relation avec la vie génitale

L'ensemble de ces facteurs est en relation avec une surexposition aux oestrogènes.

3.2.3.1. L'âge de la puberté [77]

Des premières règles précoces semblent induire un surrisque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée.

3.2.3.2. La durée du cycle menstruel

Les femmes qui présentent les cycles les plus longs et les plus irréguliers ont moins de risques de développer un cancer du sein. L'explication biologique repose sur l'exposition aux oestrogènes qui semble moins importante par rapport aux femmes qui présentent un cycle court.

3.2.3.3. L'âge à la première grossesse et le nombre de grossesses [84]

Les femmes multigestes bénéficient d'une protection vis-à-vis du cancer du sein par rapport aux femmes nulligestes.

Cependant cette protection est variable en fonction de l'âge de la première grossesse, en effet certaines études ont révélé que le risque de cancer du sein est supérieur chez une femme présentant sa première grossesse à terme au-delà de 35 ans par rapport à une femme nullipare.

Le nombre d'enfants, et ce d'autant que la patiente les a eu jeune, semble également avoir un rôle protecteur.

Des études ont retrouvé une augmentation du risque de survenue de cancer du sein lié à l'avortement chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancers du sein. Ce risque a tendance à augmenter avec le nombre d'avortements. Le risque le plus important semblant lié à un avortement survenant avant la première grossesse à terme. [135] [99] [108] [8]

Ce rôle « protecteur » de la grossesse ne concerne que les cancers survenant après la ménopause. En réalité, l'effet protecteur de la grossesse proviendrait de la différenciation provoquée au niveau de la glande mammaire, la rendant ainsi moins sensible à l'action des carcinogènes. Ces notions ne semblent pas confirmées en cas d'antécédent familial de cancer du sein.

Une analyse réalisée par Jernström retrouve que les patientes qui ont une mutation BRCA1 ou BRCA2 authentifiée ont un risque majoré de cancer du sein en cas de grossesse. Il faut noter que ce risque augmente avec le nombre de grossesses et ne diminue pas avec le temps.

3.2.3.4. L'allaitement [84] [102]

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Ceci ne semble cependant pas démontré de façon absolue et notable en dehors de l'allaitement long de plus de deux ans (la durée de l'allaitement n'étant en réalité que le reflet du nombre d'enfants).

Cependant, des études récentes évoquent différentes hypothèses justifiant cette protection :

- Au niveau hormonal on note une augmentation du taux de prolactine et une diminution de la production d'oestrogènes ce qui diminue la durée d'exposition globale aux oestrogènes,
- L'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires (Etude d'Henderson), [66]
- L'allaitement nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes (Etude de Russo). [120]

3.2.3.5. Ménopause tardive [23] [147]

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Trichopoulos et Brinton retrouvent un rôle protecteur de l'ovariectomie après un période de latence de 10 à 20 ans. En effet, on note une diminution de 50% du risque de développer un cancer du sein pour une femme ayant bénéficié d'une ovariectomie avant 40 ans en comparaison avec une femme ménopausée entre 50 et 54 ans. Il faut noter que la réduction maximale du risque s'observe si la castration est effectuée avant 35 ans. Cet effet protecteur est de longue durée, il s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie.

3.2.4. Les facteurs hormonaux

3.2.4.1. La contraception orale [144] [93] [119]

La contraception orale n'est pas reconnue comme facteur de risque du cancer du sein. En effet, il n'existe aucun lien entre la prise de contraceptifs oraux et l'apparition de cancer du sein, et ceci quelque soit le dosage en oestradiol, la durée totale de la prise du contraceptif, l'âge du début.

3.2.4.2. Le traitement hormonal substitutif [117]

Actuellement, de nombreuses études sont en cours pour connaître l'implication du traitement hormonal substitutif dans le cancer du sein.

Six études prospectives de bon niveau de preuve ont été retenues dans la littérature. Elles comprennent la méta-analyse d'Oxford sur 51 études [32] 3 essais contrôlés randomisés américains : HERS II, WHI (suivi à 5.2 ans) et WHI (suivi à 6.8 ans) [71] [29] [142] et 2 études de cohorte, une anglaise, la Millionwomen study [MWS) [14] et une française, la E3N [3]. Les niveaux de risque rapportés dans ces études sont détaillés dans le tableau.

**Tableau I : Résultats des différentes études relatives
au risque de cancer du sein lié à l'utilisation du THS [2]**

Tableau Z. Risque relatif de cancer du sein lié à la prise d'un THS. Variation en fonction du type de produits et avec la durée d'utilisation (= ou < 5 ans).

1 ^{er} auteur, année (Réf.)	Type d'étude	Nombre de femmes THS/non-THS	Oestrogènes seuls	Traitement oestroprogestatif	Toutes utilisatrices
GGHFGC ¹ , 1997 (10)	Méta-analyse dirigée d'Oxford 51 études	62 705 ² 108 411	< 5 ans = 0,99 [0,09]† ≥ 5 ans = 1,34 [0,06]†	< 5 ans = 1,15 [0,19]† ≥ 5 ans = 1,53 [0,33]†	1,14 [0,03]† (p=0,0000)† ≥ 5 ans=1,35 [1,21-1,49]
Huflay, 2002 (23)	ECR « HERS (H) »	1 389 ³ 1 389 (placebo)		1,27 [0,84-1,94] (ECE+MPA)	
Chlebowski, 2002 (34)	ECR « Women's health initiative »	8 500 ³ 8 102 (placebo) Suivi : 5,2 ans		1,24 [1,01-1,54] (ECE+MPA)	
The WHI Steering Committee, 2004 (35)	ECR « Women's health initiative » « oestrogène seul »	5 310 ³ 6 420 (placebo) Suivi : 6,9 ans	0,77 [0,58-1,01]‡		
Beral, 2003 (36)	Cohorte « Million women study »	1 084 110 Suivi : 2,6 ans (incidence)	1,30 [1,22-1,38]‡ < 5 ans : 1,21 [1,07-1,37] ≥ 5 ans : 1,34 [1,23-1,46]	2,03 [1,91-2,09] < 5 ans : 1,70 [1,58-1,86] ≥ 5 ans : 2,21 [2,08-2,35]	1,43 [1,35-1,50]
Clavel, 2004 (3)	Cohorte « E3N »	20 420 ³ 25 128 Suivi : 5,8 ans	1,1 [0,8-1,6]‡	1,3 [1,1-1,5]‡	

ECR : essai contrôlé randomisé

¹20 % utilisent des oestrogènes seuls et durée moyenne égale à 11 ans.

²Indépendamment de la durée d'utilisation.

³moins de 5 ans (2 à 3 ans d'utilisation en moyenne en fonction des traitements).

† les chiffres entre crochets correspondent à la déviation standard. Les chiffres indiqués correspondent à un usage dans les 5 dernières années.

‡ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

Pris dans leur ensemble, ces résultats indiquent que, les oestrogènes qu'ils soient oraux ou transdermiques, associés aux progestatifs (essentiellement synthétiques) augmentent le risque relatif de 1.3 à 2 environ pour des durées d'utilisation supérieures à 5 ans, ce qui représente 4 à 6 cas supplémentaires sur 1000 femmes traitées pendant 5 ans. Les études sont discordantes s'agissant de l'effet des THS par oestrogènes seuls.

3.2.5. Les radiations

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein. Ces observations ont été effectuées :

- Après le suivi des femmes survivantes d'Hiroshima et Nagasaki, [145]
- Chez des patientes ayant bénéficié de radioscopies itératives dans le cadre du suivi de leur tuberculose. [101]
- Dans le suivi des patientes traitées par irradiation lors de leur premier cancer du sein (on note une augmentation du risque de cancer controlatéral). [133]

Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence. Il a été observé un effet dose linéaire et une augmentation du risque avec le temps.

L'effet délétère de la mammographie a également été évoqué : on constate une diminution de la quantité d'ondes utilisées avec les progrès techniques. De plus, on constate la large supériorité en terme de survie d'un diagnostic précoce par rapport au risque encouru par les femmes au cours de la mammographie. [45]

3.2.6. Les facteurs alimentaires

Les facteurs alimentaires sont incriminés pour expliquer l'incidence des cancers du sein plus importante dans les pays industrialisés et selon un gradient Nord –Sud.

3.2.6.1. Les graisses

On remarque une superposition étroite lorsque l'on compare les pays à forte consommation de calories d'origine lipidique et les pays à forte incidence de cancers du sein (ex : les Etats-Unis) [69]. Il faut cependant noter, que les graisses ne présentent pas un risque significatif dans la survenue du cancer du sein.

Dans ces études, il est important de prendre également en compte le type de graisses consommées, en effet on constate un effet protecteur des graisses monoinsaturées (l'administration d'Omega 3 prévient l'apparition de cancer du sein) et au contraire un effet délétère des graisses polyinsaturées [154] [155]

Il semble important de surveiller l'alimentation au cours de l'enfance et l'adolescence car son rôle est beaucoup plus déterminant dans la carcinogenèse mammaire.

3.2.6.2. Vitamines et oligoéléments

Une forte consommation de précurseurs de vitamine A diminuerait le risque de cancer du sein. Le rôle antioxydant de la vitamine A a été avancé pour expliquer son effet protecteur potentiel et son rôle dans le contrôle de la différenciation cellulaire. [31]

Il n'a pas été démontré d'effet protecteur pour les vitamines C et E.

3.2.6.3. La consommation d'alcool

Il existe vraisemblablement un effet dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. Cependant cette liaison fait l'objet de nombreuses controverses. [88]

3.2.7. Le tabac

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir de certitudes. Il ne semble pas en tout cas qu'il existe à ce jour de corrélation entre cancer du sein et intoxication tabagique. [87]

3.2.8. Les facteurs de l'environnement

A priori, il n'y a aucune relation entre onde électromagnétique, produit organophosphoré et cancer du sein. [131]

3.2.9. Les pathologies bénignes du sein

Le risque le plus élevé semble correspondre à la maladie fibrokystique associée à un hyperplasie proliférative et avec atypies cellulaires. [31]

4. Histologie du cancer du sein

4.1. Histoire naturelle du cancer du sein

Une meilleure connaissance des voies biochimiques et moléculaires impliquées dans la cancérogenèse permettrait d'avoir une approche thérapeutique préventive. L'histoire naturelle du cancer du sein comprend une étape préclinique, infraclinique, de l'hyperplasie épithéliale au cancer *in situ*, puis une étape clinique du carcinome invasif à la maladie métastatique (phase terminale) Chacune de ces étapes est caractérisée par l'acquisition d'altérations génétiques.

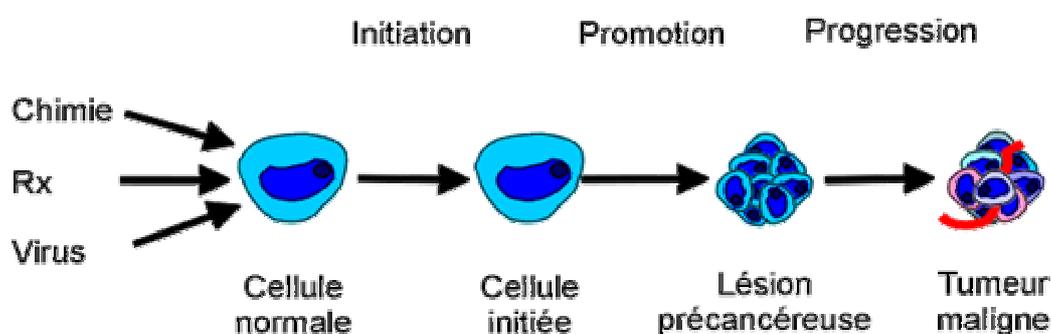


Figure 5 : Modèle général de cancérisation d'une cellule [159]

4.1.1. Modèle général de cancérogenèse [159]

Les différentes études sur les causes du cancer permettent de proposer un modèle général de la cancérisation qui n'apparaît pas comme un phénomène univoque, mais au contraire comme une succession d'étapes.

4.1.1.1. Initiation

L'initiation consiste en un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN est produite, et sera transmise aux cellules filles. Les molécules produisant cette initiation sont appelées génotoxiques.

4.1.1.2. Promotion tumorale

On appelle promotion la prolifération clonale des cellules initiées. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations.

4.1.1.3. Progression tumorale

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée.

L'accroissement du taux de divisions cellulaires augmente les risques de mutations. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites.

4.1.2. Modèle appliqué au cancer du sein

4.1.2.1. Phase préclinique

Cette phase recouvre la notion anatomopathologique des états précancéreux. Ces états précancéreux recouvrent l'ensemble des pathologies à la frontière de la pathologie bénigne dont le diagnostic est associé sur le plan évolutif à une plus grande fréquence d'apparition et de diagnostics de processus cancéreux. Cela se traduira par les entités d'hyperplasie atypique.

4.1.2.2. Phase infraclinique

Il s'agit des carcinomes in situ de bas grade et des carcinomes invasifs. Cette étape regroupe la notion d'initiation, de promotion et de progression tumorale. La cellule acquiert un phénotype malin par accumulation d'aberrations somatiques génétiques portant sur des gènes régulant la prolifération, la différenciation, l'invasion, et l'angiogenèse cellulaires.

4.1.2.3. Etape clinique

Elle débute par le diagnostic clinique entraînant la mise en place de protocoles thérapeutiques loco-régionaux et à distance.

La meilleure connaissance de l'histoire naturelle du cancer du sein et tout particulièrement des altérations génétiques permettra de mieux définir les cibles moléculaires thérapeutiques, et ceci à toutes les étapes clef de la carcinogenèse.

4.2. La classification anatomo-clinique des cancers du sein

La classification anatomo-clinique des cancers du sein a pour but de stadifier la maladie tumorale selon son extension clinique et histopathologique.

Au terme de l'examen clinique, il est possible de classer une tumeur mammaire dans le cadre de la classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et celle de l'AJC (American Joint Committee On Cancer staging and Results).

La classification TNM prend en compte la tumeur (T), les ganglions (N), et l'existence éventuelle de métastases (M).

4.2.1. Classification TNM

Tableau II : Classification TNM [158]

Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget's disease of the nipple with no tumor
	Note: Paget's disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1mic	Microinvasion ≤ 0.1 cm in greatest dimension
T1a	Tumor > 0.1 cm but not > 0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor > 0.5 cm but not > 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor > 1 cm but not > 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 2 cm but not > 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 5 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to
	(a) chest wall or
	(b) skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted, or in clinically apparent* ipsilateral

	internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastasis in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s), or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
Regional lymph nodes (pN) [†]	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells [‡]
pN0(i-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative IHC
pN0(i+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive IHC, no IHC cluster > 0.2 mm
pN0(mol-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)
pN1mi	Micrometastasis (> 0.2 mm, none > 2.0 mm)
pN1	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and/or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent [§]
pN1a	Metastasis in one to three axillary lymph nodes
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent [§]
pN1c	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent ^{§,}

pN2	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes, or in clinically apparent* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis
pN2a	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes (at least one tumor deposit > 2.0 mm)
pN2b	Metastasis in clinically apparent* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis
pN3	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes, or in infraclavicular lymph nodes, or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes with clinically negative microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit > 2.0 mm), or metastasis to the infraclavicular lymph nodes
pN3b	Metastasis in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent
pN3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
Distant metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

4.2.2. Détermination du stade de cancer

A partir de la classification TNM, on peut organiser les cancers en différents stades.

Tableau III : Stade de cancer [158]

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

4.3. Bilan pré-thérapeutique

C'est l'étape préliminaire indispensable de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ce bilan a pour objectif :

- Préciser le diagnostic et l'extension afin de classer la maladie,
- Déterminer le traitement le plus adapté,
- Evaluer les résultats thérapeutiques.

4.3.1. L'examen clinique [113]

L'examen clinique représente la première étape du bilan pré-thérapeutique. Il est systématique, complet et rigoureux.

L'examen clinique est effectué de préférence en première partie de cycle chez la femme jeune, il évalue l'extension locorégionale et à distance de la maladie.

L'examen clinique suit une logique bien déterminée et doit être réalisé dans un ordre précis :

4.3.1.1. L'interrogatoire : [113]

Le médecin cherche à faire rapporter la date, le mode de découverte de la tumeur, ainsi que les modifications depuis le premier signe clinique. Ces données permettent d'évaluer l'évolutivité de la lésion.

Les facteurs de risque individuels et familiaux sont recherchés au cours de l'interrogatoire :

- Antécédents gynécologiques, régularité des cycles, parité, âge de la première grossesse, allaitement maternel, contraception,
- Statut hormonal actuel
- Antécédents familiaux néoplasiques, en particulier cancer du sein chez les apparentés, leur âge au diagnostic et la notion de cancers bilatéraux

4.3.1.2. L'inspection [121]

La patiente est examinée torse nu, assise puis en *décubitus* dorsal.

Dès l'inspection, le médecin recherche une anomalie suspecte de cancer :

- Une voussure, un méplat cutané,
- Une ride cutanée spontanée ou provoquée à l'élévation du bras,
- Un envahissement cutané pouvant aller jusqu'à une ulcération localisée ou étendue,
- Une modification du mamelon avec une rétraction ou un aspect framboisé, kératosique évocateur de maladie de Paget,
- Un œdème localisé ou étendu à tout le sein, avec un aspect peau d'orange, associé ou non à une rougeur locale ou diffuse, évocateur de poussée évolutive.
- Des nodules dermo-épidermiques de perméation.

4.3.1.3. La palpation

La palpation est toujours douce, bilatérale, comparative pour préciser le diagnostic et pour rechercher une multifocalité, une localisation controlatérale et une diffusion régionale.

a) La palpation des seins

L'examen est pratiqué les mains à plat pour étaler le sein sur le gril costal, quadrant par quadrant afin d'apprécier la consistance, l'homogénéité et la sensibilité de la glande mammaire.

Cet examen recherche un ou plusieurs nodules et permet de préciser :

- La localisation,
- La taille mesurée dans les deux axes orthogonaux,
- La consistance,
- La sensibilité,
- La régularité,
- Les rapports avec le reste de la glande.

Les caractères dur, irrégulier, mal individualisable et fixé au plan superficiel sont évocateurs de malignité.

La pression douce péri aréolaire recherche un écoulement suspect par son caractère sanglant et unigalactophorique.

b) La palpation des aires ganglionnaires

Cet examen est toujours bilatéral et comparatif. Le médecin palpe les creux sus et sous claviculaires, de même que les sillons deltopectoraux et les zones para et présternales.

Cet examen permet de différencier des ganglions d'aspect banal, d'adénopathies fortement suspectes : dures, asymétriques, au moins centimétriques, fixées entre elles et au plan musculaire.

4.3.1.4. L'examen général

L'examen général est systématique afin de ne pas méconnaître une comorbidité ou une atteinte métastatique synchrone. Il évalue l'état général de la patiente. Il comporte la palpation hépatique, l'auscultation pulmonaire, et un examen osseux guidé par l'interrogatoire à la recherche de douleurs osseuses spontanées ou provoquées.

L'examen clinique est un examen peu reproductible, avec une variabilité d'un médecin à l'autre, néanmoins il reste fondamental pour le choix thérapeutique et en particulier l'évaluation des critères d'opérabilité et de traitement chirurgical conservateur.

4.3.2. Recherche des marqueurs tumoraux

Un marqueur tumoral est une molécule ou une famille de molécules qui apparaissent à des concentrations élevées chez un individu porteur d'un cancer. Ces molécules peuvent déjà être présentes lors de la vie embryonnaire mais leur synthèse est ensuite réprimée partiellement ou totalement.

Dans le cadre du cancer du sein on note deux marqueurs tumoraux principaux : le CA15-3 et l'ACE.

On constate qu'aucun de ces marqueurs ne peut actuellement être utilisé dans le dépistage des cancers du sein.

4.3.2.1. Le CA15-3 (Carbo-hydrate Antigen ou Cancer Antigen) [12]

Le CA15-3 est devenu le marqueur principal des cancers du sein. Il appartient au groupe des mucines : ce sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire qui sont constituées d'un squelette protéique et de chaînes polysaccharidiques. Les mucines ont été découvertes dans le lait humain, liées aux gouttelettes lipidiques et sont très immunogènes. Les mucines sont exprimées dans la membrane apicale des tissus épithéliaux normaux dont le sein, les glandes salivaires, l'œsophage, l'estomac, le pancréas, la bile, le poumon, la vessie, l'utérus, le testicule. Elles sont le constituant principal du mucus, barrière principale de protection des épithéliums.

Le terme CA15-3 correspond en réalité à l'un des épitopes du produit d'expression du gène MUC-1. Ce gène code une glycoprotéine membranaire : la PEM (Polymorphic Epithelial Mucin).

Dans les cancers du sein, le gène MUC-1 est fortement surexprimé et on note une perte de la polarité cellulaire de la PEM. De plus, on remarque des perturbations importantes des voies de synthèse de la PEM qui expliquent l'apparition de nouveaux épitopes, tels que le CA15-3, non accessibles dans le tissu normal.

Ces anomalies ont des effets directs sur les régulations cellulaires en particulier : phénomènes d'adhésion intercellulaire, activation de la croissance cellulaire, et inhibition des lymphocytes T et NK.

a) Dosage du CA15-3

Le CA15-3 est dosé par des techniques d'immuno-analyse de type Sandwich. L'antigène à doser est incubé avec un anticorps fixé sur une phase solide (anticorps de capture). L'addition d'un deuxième anticorps qui porte le traceur (anticorps de révélation marqué) permet la révélation des complexes antigènes- anticorps formés.

La technique de référence fait appel à deux anticorps monoclonaux : 115D8 comme anticorps de capture et le DF3 comme anticorps de révélation. Les résultats sont exprimés en unités arbitraires.

Il existe plusieurs trousse en Europe pour le dosage du CA15-3 qui n'utilisent pas les mêmes anticorps ni les mêmes systèmes de quantification du signal, il est donc important dans le suivi d'un patient de ne pas changer de techniques.

b) Les valeurs du CA15-3

On remarque des variations physiologiques du CA15-3 qui sont très rares. En effet l'âge, le sexe, la période du cycle menstruel, les grossesses, la lactation sont sans influence sur cette concentration.

On constate des élévations non spécifiques dans le cas d'affections bénignes mammaires, hépatopathies bénignes, bronchopneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, maladies auto-immunes. Pour cette raison, le CA15-3 ne peut être utilisé comme marqueur dans le dépistage du cancer.

Durant l'évolution du cancer du sein, le CA15-3 suit les variations de la masse tumorale.

Il existe une différence significative entre les concentrations de CA15-3 observées chez les femmes porteuses de tumeurs bénignes et celles atteintes de tumeurs malignes au stade I. La fréquence d'élévation dépend du stade de cancer et s'observe surtout à partir du stade II.

Le CA15-3 est corrélé positivement à la taille de la tumeur, à l'existence ou non d'invasion ganglionnaire, et au nombre de ganglions envahis. Il n'est en revanche pas corrélé aux types histologiques ni à la présence ou non de récepteurs hormonaux.

Si le CA15-3 pré thérapeutique est élevé, sa normalisation révèle l'efficacité thérapeutique et présente une valeur pronostique.

4.3.2.2. L'ACE (Antigène carcinoembryonnaire) [12]

L'ACE est une glycoprotéine de surface membranaire fortement glycosylée. L'ACE appartient à la famille des molécules d'adhésion qui fait partie de la superfamille des immunoglobulines, l'ACE interviendrait dans les phénomènes de reconnaissance cellulaire et de prolifération.

On constate cependant la faible spécificité de l'élévation de l'ACE par rapport au cancer du sein puisqu'on retrouve des concentrations plus ou moins élevées pour d'autres

tumeurs, dans différents états pathologiques non malins et chez les gros fumeurs. En effet, l'ACE est secrété dans de nombreuses cellules cancéreuses : colon, rectum, estomac, pancréas, foie, poumon et cancers gynécologiques.

a) Dosage de l'ACE

L'ACE est dosé, tout comme le CA15-3, par des techniques d'immuno-analyse de type sandwich. Les premières études cliniques utilisaient des anticorps polyclonaux à l'origine de nombreuses réactions croisées. Il existe désormais des anticorps monoclonaux capables de ne pas reconnaître les molécules apparentées. La corrélation entre les différentes techniques n'est pas excellente en raison de variants de glycosylation de formes circulantes de l'ACE et des différentes spécificités des anticorps commercialisés.

Il est par conséquent important d'utiliser les mêmes techniques pour le suivi des patients.

b) Les valeurs de l'ACE

Le dosage de l'ACE n'a d'intérêt que pour la surveillance des cancers du sein en complément du CA 15-3.

En effet, on constate une élévation dans les cancers du sein métastatiques proportionnelle au stade de la maladie.

Au même titre que le CA 15-3, on constate que l'ACE ne peut être utilisé pour le dépistage du cancer du sein en raison de sa sensibilité et de sa spécificité.

4.3.2.3. Autres marqueurs

Il existe également d'autres marqueurs du cancer du sein mais moins utilisés, il s'agit :

- D'analogues du CA 15-3,
- Du TPA (Tissue Polypeptid Antigen) : marqueur tumoral à large spectre. Ce marqueur a été présenté comme marqueur de prolifération dans différents cancers, permettant de suivre la réponse thérapeutique,

- GCDFP (Gros Cystic Disease Fluid Protein) et la kappa-caséine retrouvées dans les sécrétions mammaires exocrines, ne sont pas utilisées en pratique courante.

Certaines études ont prouvé que le CA 15-3 reste supérieur par rapport aux différents autres marqueurs. [150]

4.3.3. Mammographie

4.3.3.1. Principe de l'examen [44] [86]

La mammographie est actuellement l'examen à réaliser en première intention pour explorer les seins d'une patiente, qu'elle soit symptomatique ou non. La sensibilité globale de la mammographie est proche de 90%.

La mammographie ou "mastographie" est examen radiologique du ou des seins. Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies.

Les clichés sont réalisés en compression douce qui doit rester supportable pour la patiente afin d'améliorer le contraste, de diminuer le rayonnement diffusé, le flou et l'exposition.

La mammographie comprend au moins deux incidences : céphalo-caudale (face) et médio-latérale oblique (qui permet de visualiser le prolongement axillaire de la glande) sur chaque sein, qui peuvent être complétées en cas d'anomalies par des clichés complémentaires. L'interprétation d'une mammographie repose d'abord sur la qualité de l'examen, et cette qualité peut être très variable d'un centre à l'autre. Ainsi en 1986, l'American College of Radiology (ACR) a mis en place un programme d'accréditation. Ce programme assure que les unités de mammographies répondent à des normes de qualité, que le personnel concerné a suivi une formation adéquate, mais aussi que des contrôles de qualité réguliers sont effectués. Un autre objectif poursuivi par l'ACR est de permettre un encodage des données afin de faciliter le monitoring du dépistage et d'apporter des améliorations : le système BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) a ainsi été proposé. [5]

Selon l'ACR le compte rendu mammographique devrait être concis et organisé de la manière suivante :

- Incidence : les incidences mammographiques réalisées doivent être précisées en utilisant une terminologie standardisée,
- Comparaisons aux anciens clichés : une phrase doit indiquer si une comparaison aux anciens clichés a été effectuée, en précisant la date de cet examen,
- Composition mammaire : une phrase décrivant le type de seins est à inclure dans le compte rendu. En effet, il est fondamental de préciser la densité des seins car elle influence la sensibilité de la mammographie,
- Description des principales lésions mammographiques ; chaque lésion significative doit être décrite de manière claire et précise en utilisant un lexique défini. Chaque lésion décrite est présumée néoformée. Si une lésion était présente sur les précédents clichés, il convient d'expliquer comment celle-ci s'est éventuellement modifiée. La localisation et la taille de la lésion doivent être rapportées.

A partir de ces différents critères, on a ainsi développé la classification ACR. Cette classification permet de définir une attitude et de faciliter l'encodage des résultats.

4.3.3.2 Classification ACR

Tableau IV : Classification ACR [6]

ACR 0	Nécessité d'investigations complémentaires : cette catégorie est proposée par l' ACR pour les situations du dépistage et doit être évitée après un bilan complet d'imagerie. Les évaluations complémentaires comprennent : un cliché avec compression centrée, un agrandissement, des incidences particulières, une échographie, ... (A chaque fois que cela est possible, une comparaison avec les anciens clichés doit être réalisée).
ACR 1	Négative : il n'y a rien à signaler sur cet examen mammographique. Le tissu conjonctivo-glandulaire est réparti de manière symétrique. Aucune masse, distorsion architecturale ou calcification suspecte n'est présente.
ACR 2	Lésions bénignes : il s'agit également d'une mammographie négative, mais le radiologue souhaite décrire une lésion qui pourrait être mal interprétée. Les lésions suivantes peuvent entrer dans cette catégorie : opacité circonscrite correspondant à un kyste typique à l'échographie, fibroadénome calcifié, multiples calcifications sécrétoires diffuses, lésions contenant du tissu adipeux tels qu'un kyste huileux, un lipome, une galactocèle, un hamartome, un ganglion intra-mammaire, un implant mammaire, ...
ACR 3	Lésions probablement bénignes, une surveillance à court terme est conseillée : une surveillance clinique et radiologique est recommandée, sous réserve qu' il n' existe aucun facteur de risque particulier et que la surveillance soit possible. Les lésions placées dans cette catégorie ont une très haute probabilité de bénignité, mais le radiologue préfère néanmoins s'assurer de sa stabilité. La plupart des approches restent intuitives. Toutefois, plusieurs études confirment l'efficacité et la sécurité d'un suivi rapproché pour certaines lésions (voir ci-dessous). La fréquence de cette surveillance est variable suivant les auteurs. Un contrôle semestriel pendant 2 ans semble être une attitude prudente.
ACR 4	Anomalies suspectes, une biopsie devrait être envisagée : ces lésions n'ont pas un aspect typique de cancer, mais peuvent néanmoins correspondre à une lésion maligne. Le radiologue est suffisamment inquiet pour recommander une biopsie. La technique de prélèvement est à adapter en fonction de l'anomalie. La prise en charge doit idéalement être confiée à des structures multidisciplinaires disposant des compétences et des moyens techniques nécessaires.
ACR 5	Lésions fort suspectes de malignité, une prise en charge adéquate est recommandée . Une biopsie/exérèse est souvent souhaitée. Les techniques de prélèvements percutanés peuvent être utilisées à titre stratégique afin de préciser les modalités thérapeutiques.

La mammographie s'avère être l'examen de référence, cependant, on notera quelques limites :

- Anatomiques (ex : sillon sous mammaire) d'où la nécessité absolue d'un examen clinique juste avant une mammographie,
- Certaines lésions, même de taille appréciable, n'ont pas de traduction mammographique,
- On note également le risque de non contribution de l'examen en cas de sein dense, glandulaire comme c'est le cas chez les femmes jeunes ou lorsque le tissu est mastosique.

4.3.4. Radiographie pulmonaire [162]

4.3.4.1. Principe de l'examen

Le cliché thoracique standard est un document indispensable à tout bilan pneumologique. Il complète l'examen clinique et apporte des données essentielles au diagnostic. Sa réalisation technique est simple, mettant en application l'utilisation des rayons X, trois constantes vont régler sa qualité :

- La quantité des électrons qui vont traverser le thorax (milliampère),
- La vitesse de ces électrons (kilovoltage),
- La durée d'exposition (temps de pose).

En effet, il est indispensable d'avoir un cliché de bonne qualité pour une exploitation maximale nécessitant la haute tension (120-140 kv), un temps de pose le plus court possible, l'inspiration profonde.

Actuellement les nouveaux appareillages de radiologie sont équipés de systèmes permettant d'intégrer toutes ces exigences (cellules photo-électriques).

La numérisation de l'image permet des modifications selon la structure ou le site privilégié.

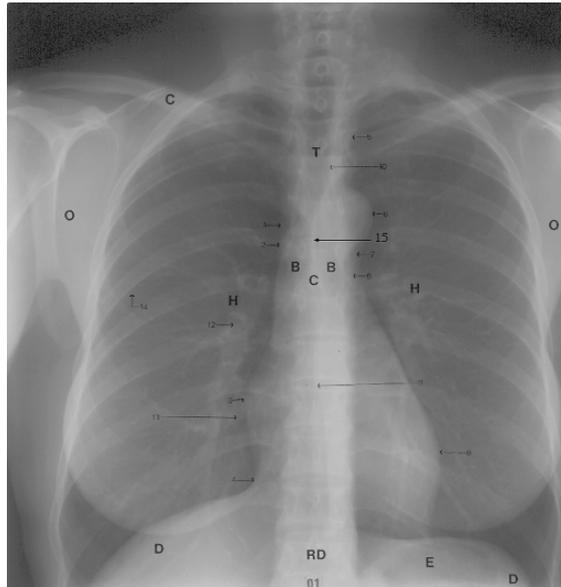


Figure 6 : Radiographie pulmonaire [162]

4.3.4.2. Syndrôme radiologique évocateur d'un cancer

Parmi les syndromes radiologiques évocateurs d'un cancer, nous citerons :

- Le syndrome alvéolaire ou d'atélectasie,
- Les nodules pulmonaires,
- La lymphagite carcinomateuse,
- Le nodule solitaire du poumon,
- Les cavités pulmonaires,
- Les tumeurs médiastinales,
- L'épanchement pleural,
- Le pneumothorax,
- Les métastases osseuses.

Généralement, dans le cadre des cancers du sein on observe des lymphangites carcinomateuses ou un épanchement pleural (tumeur métastatique à la plèvre)

4.3.5. L'échographie hépatique

L'échographie constitue un moyen très intéressant pour différencier les formations pleines des kystes et autres formations creuses.

Son intérêt majeur est sa rapidité d'exécution et le caractère non contraignant pour le patient. Cependant, il nécessite la présence d'un médecin radiologue entraîné à cette technique, car la production d'images est celle obtenue par le radiologue et la reproduction ne permet que rarement aux médecins correspondants de vérifier les descriptions du radiologue.

Ses principales indications sont le cancer de la thyroïde, les métastases hépatiques ou pancréatiques, le diagnostic des tumeurs pelviennes (ovaire), ou superficielles (thyroïde, testicule).

Les sondes intracavitaires sont très utiles pour certaines pathologies :

- Sonde endorectale pour le cancer de la prostate,
- Sonde endovaginale pour les cancers gynécologiques,
- Sonde associée à un endoscope pour certaines tumeurs digestives, notamment pour préciser le degré d'invasion : œsophage, rectum.

L'échographie sert aussi pour la réalisation de biopsie ou de ponction percutanées à l'aiguille ou au trocart afin d'obtenir une preuve histologique ou cytologique de malignité.

La qualité de l'échographie est très dépendante de l'opérateur, et les images fournies sont, en général, un pâle reflet de ce que le radiologue observe : ceci rend l'utilisation des échographies difficiles pour tous les essais thérapeutiques qui nécessitent des mensurations tumorales pouvant être répétées et vérifiées par des observateurs indépendants

Des améliorations techniques récentes permettent de mieux connaître la vascularisation des tumeurs et de faire des images en 3D.



Figure 7 : Métastase hépatique [162]

4.3.6. Scintigraphie osseuse [163]

Elle permet de détecter les métastases bien avant l'apparition des signes radiologiques, et constitue ainsi un examen de "dépistage" des métastases osseuses.

Le produit injecté est un diphosphonate marqué au Technétium 99. Il va se fixer là où on observe un remaniement osseux : cal de fracture, os en remaniement, maladie de Paget, tumeur.

La dose radioactive totale (740 MBq) est extrêmement faible, et ne présente pas de danger connu.

L'hyperfixation punctiforme très localisée est assez significative de métastase osseuse, mais peut s'observer dans des pathologies bénignes (arthrite, infection osseuse, séquelles traumatiques, etc.).

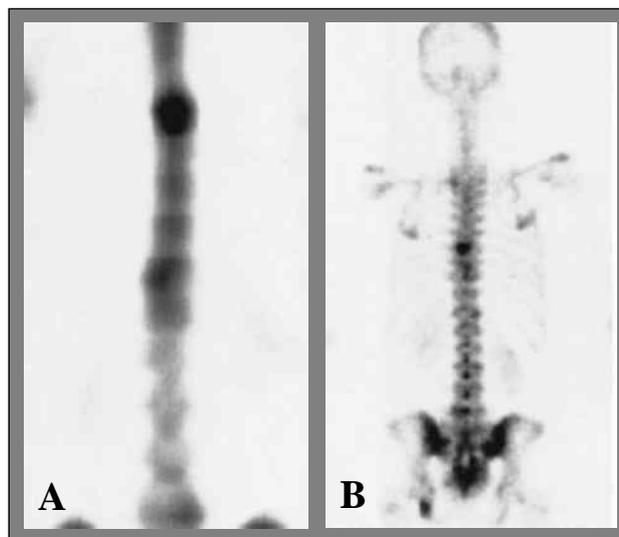
Seuls les cancers entraînant une réaction ostéoïde sont en principe repérés par la scintigraphie, mais pratiquement toutes les destructions osseuses lytiques s'accompagnent d'une petite réaction de reconstruction et donc d'une hyperfixation.

Les principales métastases détectées ainsi sont celles du cancer du sein, de la prostate, de la thyroïde. La scintigraphie osseuse permet souvent d'éviter de pratiquer des radiographies du squelette entier, et de ne faire que les examens radiologiques nécessaires. Les lésions primitives osseuses sont en général hyperfixantes.

Un aspect particulier est l'aspect dit en hyperscan de certaines métastases osseuses prostatiques ou mammaires diffuses qui incitent à un traitement par radiothérapie métabolique.

Cependant, pour instituer un traitement local (radiothérapie) ou pour réfuter une intervention d'exérèse de tumeur primitive, il vaut mieux avoir une autre confirmation que la simple scintigraphie osseuse (radiographie standard ou maintenant image IRM). En effet, surtout chez la personne âgée, on peut observer des hyperfixations au cours des processus dégénératifs (arthrose), mais également au cours de certaines affections métaboliques osseuses (ex: maladie de Paget).

La scintigraphie osseuse constitue un moyen simple de dépistage des métastases osseuses d'un cancer du sein, qui, par nature, est très ostéophile. Les lésions condensantes (et ostéolytiques avec une réaction ostéoblastique) fixent de manière très importante le marqueur qui mime le calcium.



**Figure 8 : Cliché postérieur qui montre une hyperfixation au niveau de D6
8B : un agrandissement sur la colonne vertébrale montrant une hyperfixation typique.[163]**

4.3.7. La fraction d'éjection ventriculaire [162]

L'angiocardigraphie radioisotopique repose sur l'injection intraveineuse périphérique d'une faible quantité de traceur radioactif et l'enregistrement de la radioactivité précordiale à l'aide d'une caméra à scintillations couplée à un ordinateur. L'isotope le plus communément employé est le Tc99m.

La fraction d'éjection est sans doute une des variables les plus intéressantes pour la caractérisation de la fonction ventriculaire gauche globale. Souvent elle justifie, à elle seule, la réalisation d'une étude isotopique.

La fraction d'éjection ventriculaire est importante à étudier dans le cadre du suivi des traitements par anthracyclines et par Trastuzumab (utilisé chez les patientes HER2+++) qui sont des drogues cardiotoxiques.

5. Traitement du cancer

5.1. La chirurgie

La chirurgie s'avère être dans la majorité des cas, le traitement de première intention à la suite du diagnostic de cancer du sein. Pendant longtemps, la chirurgie fut le seul traitement possible. On a pu également remarqué une évolution dans les techniques chirurgicales.

Trois gestes chirurgicaux composent actuellement la chirurgie carcinologique du sein : la tumorectomie, la mastectomie, le curage axillaire.

5.1.1. La tumorectomie [94]

La tumorectomie consiste en une ablation de la tumeur. Il s'agit d'une intervention au cours de laquelle on retire une grosseur cancéreuse (ou tumeur) ainsi qu'une enveloppe du tissu sain afin d'assurer que toute la tumeur est excisée. Comme la majorité du sein est conservée, on parle de chirurgie conservatrice.

On constate que différentes techniques peuvent être décrites :

- La tumorectomie simple lorsque la tumeur est palpable,
- Le repérage radiologique : dans le cas de lésions non palpables. Cette technique associe la radiologie et la chirurgie. Dans un premier temps, la patiente bénéficie d'une mammographie et /ou échographie, qui permettent de visualiser la lésion et de placer un repère métallique au contact de la lésion. Ensuite le chirurgien pratique une incision à proximité du repère et le suit jusqu'à la zone à retirer,
- La pyramidectomie dans le cas d'un écoulement mammelonnaire unipore suspect. Cette technique élimine en totalité le canal galactophore,
- La pamectomie correspond à l'exérèse de la plaque aréolo-mamelonnaire ainsi qu'à un cylindre du parenchyme sous-jacent.

En cas de lésion maligne, l'analyse histologique extemporanée et l'examen à la paraffine permettent de signaler au chirurgien si les marges de résection sont saines. On constate que la dimension tumorale maximale permettant un traitement conservateur est classiquement 2 ou 3 centimètres, en réalité on s'attache d'avantage au rapport du volume de la tumeur par rapport au volume du sein.

5.1.2. La mastectomie

Elle consiste à enlever la glande mammaire touchée par le cancer ainsi que la peau en regard de la glande.

On peut décrire différentes techniques :

- Mastectomie simple ou totale, consiste à l'ablation du sein entier mais sans ablation des ganglions lymphatiques axillaires, ni des muscles pectoraux,
- Mastectomie radicale modifiée ou mastectomie selon Patey (décrite en 1948) : cette intervention comprend l'ablation du sein entier et la dissection d'une partie des ganglions axillaires mais n'enlève pas le muscle pectoral. C'est la chirurgie la plus habituelle si la mastectomie est nécessaire, [111]

- La mastectomie radicale ou intervention de Halsted, décrite en 1894 : cette opération consiste à enlever le sein entier, les ganglions lymphatiques axillaires et les muscles pectoraux sous le sein. Cette intervention n'est aujourd'hui plus pratiquée. [63]

Les différentes techniques de mastectomie peuvent être complétées par des interventions de reconstructions mammaires réalisées en même temps que la mastectomie ou *a posteriori*.

Le choix d'un traitement conservateur est fonction :

- De la taille de la tumeur qui reste inférieure à 3 centimètres,
- Du caractère unique de la tumeur,
- De la localisation extra aréolaire,
- De l'histologie de la lésion.

5.1.3. Le curage axillaire

Le curage ganglionnaire consiste en l'évidement du tissu lymphoganglionnaire du creux axillaire.

On distingue 3 niveaux aux ganglions axillaires : les ganglions sous le petit pectoral, derrière le petit pectoral et au dessus du petit pectoral.

Le curage axillaire est primordial tant au niveau de l'évaluation du pronostic que dans l'orientation thérapeutique. En effet, on constate que les cellules cancéreuses qui se sont disséminées au-delà du sein et des ganglions axillaires répondent mieux au traitement systémique.

Le but principal du curage axillaire est de préciser le stade d'évolution du cancer et de choisir le meilleur traitement complémentaire.

Des études récentes [22] [21] ont mis en évidence l'intérêt de l'examen du ganglion sentinelle, premier relais ganglionnaire susceptible d'être atteint. Ce premier ganglion peut être repéré soit par épreuve colorique (bleu patent), soit par épreuve isotopique, ou par

l'association des 2 techniques. Son étude histologique per-opératoire, permet en cas de négativité de ne pas poursuivre le curage axillaire.

5.1.4. Les effets secondaires de la chirurgie

5.1.4.1. Effets secondaires de la chirurgie au niveau du sein

La chirurgie peut provoquer une douleur à court terme et le plus souvent une sensibilité de la zone opérée.

Les effets indésirables principaux comprennent : l'infection de la plaie et l'hématome. En ce qui concerne l'ablation du sein, on observe parfois un déséquilibre responsable de douleur dans le cou et le dos, également la peau de la zone d'ablation peut être tendue provoquant une contracture des muscles du dos et de l'épaule.

5.1.4.2. Effets secondaires liés au curage axillaire

La lymphocèle : un geste chirurgical réalisé au niveau d'une structure lymphatique est susceptible de provoquer un lymphorrhée et lorsque la lymphe s'accumule dans une cavité, c'est la lymphocèle. Il s'agit de la complication la plus spécifique du curage.

Le lymphoedème ou gros bras : il apparaît dans un délai moyen de 12 à 18 mois postopératoire. [97] En dehors de son côté invalidant, il peut également être responsable de lymphangites, érysipèle, cellulite du membre supérieur [128] et dans des cas extrêmes, lymphangiosarcome ou syndrome de Steward Steves.

Des douleurs postopératoires qui sont très variables et difficiles à apprécier. Une diminution de la mobilité de l'épaule, une diminution de la force motrice, et une PériArthrite Scapulo-Humérale (P.A.S.H.). [134] [68]

On a constaté qu'une mobilisation rapide du membre opéré évite l'enraidissement, en contrepartie, une rééducation trop brutale peut provoquer une tendinite, voire une PASH de type « épaule gelée ».

Des dysesthésies de type hypoesthésie ou paresthésie au niveau de la face interne du bras. La cause est la section des nerfs perforants intercostaux. La récupération s'avère généralement lente et imparfaite.

Les infections et cellulites du membre supérieur sont exceptionnelles.

Des cordes cicatricielles qui disparaissent totalement à l'aide de massages.

5.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est réalisée après la chirurgie, même si le cancer n'est pas cliniquement détectable, dans le but d'éliminer des micrométastases présentes au moment du diagnostic.

La chimiothérapie consiste en un traitement systémique administré par voie injectable ou par voie orale.

Les agents anticancéreux interfèrent avec la biosynthèse des macromolécules, inhibent la prolifération cellulaire et entraînent la mort cellulaire.

La chimiothérapie améliore la survie sans récurrence et la survie globale.

Tableau V : Traitement adjuvant après chirurgie, sans atteinte ganglionnaire : d'après l'ouvrage collectif, Standards Options et Recommandations.

	<i>Femme non ménopausée ou < 50 ans</i>			<i>Femme ménopausée ou > 50 ans</i>		
	Risque métastatique		Pas de risque métastatique	Risque métastatique		Pas de risque métastatique
	RH+	RH-		RH+	RH-	
Standards	Chimiothérapie + Tamoxifène	Chimiothérapie seule	Si récepteurs hormonaux positifs : Tamoxifène ou pas de traitement adjuvant	Hormonothérapie	Chimiothérapie	Si récepteurs hormonaux positifs : Hormonothérapie
Options	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiothérapie + castration +/- Tamoxifène ▪ Castration + Tamoxifène +/- Chimiothérapie 			Hormonothérapie + Chimiothérapie	Pas de traitement adjuvant	Pas de traitement adjuvant

Tableau VI : Traitement adjuvant après chirurgie, atteinte ganglionnaire : d'après l'ouvrage collectif, Standards Options et Recommandations.

	<i>Femme non ménopausée ou < 50 ans</i>		<i>Femme ménopausée ou > 50 ans</i>	
	RH+	RH-	RH+	RH-
Standards	Chimiothérapie + Tamoxifène	Chimiothérapie seule	Chimiothérapie + Hormonothérapie	Chimiothérapie seule
Options	<ul style="list-style-type: none"> ▪Chimiothérapie + castration ovarienne +/- Tamoxifène ▪Castration + Tamoxifène +/- Chimiothérapie 		Hormonothérapie seule	Rien

5.2.1. A qui s'adresse la chimiothérapie ? [160]

Elle s'adresse systématiquement à toutes les patientes présentant une atteinte ganglionnaire.

La chimiothérapie est également proposée aux patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire, mais pour lesquelles d'autres facteurs de mauvais pronostic sont présents, tels que l'absence de récepteurs hormonaux, une tumeur de taille supérieure à 20 mm ou bien si le grade SBR est de II ou de III.

5.2.2. Réalisation de la chimiothérapie [149]

Au cours de la consultation avec l'oncologue, ce dernier décide le protocole thérapeutique le plus adapté à la situation de la patiente. Il explique les modalités de traitement, les effets indésirables, et fixe les différents rendez-vous.

Dans la majorité des cas, la réalisation des cures de chimiothérapie est précédée de la pose d'un site implantable, réalisée selon le mode ambulatoire. Ainsi, l'infirmière au moment de la chimiothérapie pique directement dans le réservoir. Les chambres implantables sont utilisées si le médicament est administré sur plusieurs heures (et *a fortiori* sur plusieurs jours), si la durée de la chimiothérapie doit être assez longue, si les veines du bras ne sont pas suffisantes. A la fin de la chimiothérapie, la chambre est retirée au cours d'une petite intervention chirurgicale.

La chimiothérapie est administrée par cycle. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales. La durée d'une chimiothérapie est de 3 à 6 mois.

A la suite de la chimiothérapie, une nouvelle consultation est programmée avec l'oncologue pour évaluer les bénéfices (l'oncologue peut décider au bout de quelques cycles de chimiothérapie de réaliser une première observation de l'efficacité thérapeutique et le cas échéant de modifier cette stratégie).

5.2.3. Les molécules utilisées [39]

L'utilisation des polychimiothérapies (traitement utilisant au moins 2 agents cytotoxiques : on choisira des associations qui agissent à différents niveaux cellulaires avec si possible une action synergique ou tout au moins additive) s'est avérée plus efficace en terme de diminution du risque de récurrence et de décès. Ce bénéfice est indépendant de l'âge au diagnostic, de l'envahissement ganglionnaire, du statut hormonal.

Les anthracyclines sont des agents intercalants. Les molécules s'intercalent dans la double hélice de l'ADN entre 2 bases adjacentes, provoquant un trouble de la réplication de transcription de l'ADN. Ces phénomènes provoquent la formation de radicaux libres et des lésions membranaires qui inhibent la topoisomérase II.

Les anthracyclines ont démontré une réduction du risque relatif de rechute, de décès et un bénéfice absolu sur la survie.

Ces molécules présentent d'autant plus d'avantages en cas d'association au 5 fluoro-uracile et au cyclophosphamide.

Ainsi, la chimiothérapie standard en France consiste en 6 cycles de FEC : 5 fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide.

Les anthracyclines représentent actuellement le traitement de référence en situation adjuvante.

Les taxanes sont des molécules qui interfèrent avec la tubuline. Ils favorisent l'assemblage et la stabilisation des microtubules en inhibant la dépolymérisation. Les taxanes sont à l'étude dans un très grand nombre de protocoles. En effet, ces molécules, utilisées seules ou associées aux anthracyclines s'avèrent très efficaces en situation métastatique par

conséquent, leur essai dans le cadre des tumeurs avec atteinte ganglionnaire s'avère tout à fait justifié.

5.2.4. Durée de traitement et schéma d'administration

On constate qu'il n'existe pas de bénéfice au-delà de 6 cycles de chimiothérapie en terme de diminution de risque de récurrence et de décès. Ainsi, on note l'absence de bénéfice de chimiothérapie supérieure à 6 mois et le caractère non optimal des chimiothérapies inférieures à 3 mois.

En terme de fréquence, les cures de chimiothérapie sont généralement espacées de 21 jours (ce délai peut être légèrement augmenté en cas de non récupération complète des lignées sanguines). Certains protocoles sont actuellement à l'essai pour évaluer l'intérêt de la réduction du laps de temps entre 2 chimiothérapies à 14 jours.

5.2.5. Les effets indésirables de la chimiothérapie et leur traitement [160]

Les effets secondaires observés au cours des chimiothérapies sont dans tous les cas temporaires (à l'exception des modifications du cycle menstruel qui peuvent s'avérer permanentes).

5.2.5.1. La toxicité hématologique

Les cellules hématopoïétiques de la moelle sont particulièrement sensibles aux chimiothérapies, il peut en résulter une leucopénie (risque infectieux), une thrombopénie (risque hémorragique), une anémie (fatigue, palpitations, dyspnée).

On constate que le taux de cellules sanguines baisse pour atteindre son minimum entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour après le début du cycle puis augmente de nouveau progressivement.

Dans tous les cas, avant chaque perfusion de chimiothérapie, le médecin devra s'assurer, par une prise de sang, que le taux de cellules sanguines est revenu à un niveau satisfaisant pour permettre de réaliser la perfusion.

Cette toxicité hématologique impose parfois de décaler le traitement, de réduire les doses ou d'utiliser des facteurs de croissance (par exemple, les dérivés de l'érythropoïétine pour les érythrocytes, les dérivés du GCSF pour les polynucléaires neutrophiles).

5.2.5.2. L'alopecie

L'alopecie est fréquente avec les anthracyclines et les taxanes, elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. La perte des cheveux et des poils débute généralement 2 à 3 semaines après le premier traitement.

Pour lutter contre l'alopecie, il est possible d'avoir recours au casque froid, ce dernier provoque une vasoconstriction et limite la toxicité des molécules employées au niveau du follicule pileux. Cependant cette méthode s'avère peu efficace en cas de traitement par les taxanes ou par les anthracyclines.

En raison de l'impact psychologique lié à la perte des cheveux, les oncologues prescrivent de manière systématique une perruque qui devra être achetée avant le début du traitement, de même ils conseillent généralement une coupe très courte des cheveux avant le traitement. La repousse des cheveux survient en quelques mois.

5.2.5.3. L'intolérance digestive

L'intolérance digestive se manifeste généralement par des nausées et des vomissements. Ces derniers apparaissent dans les heures qui suivent l'administration de la chimiothérapie.

Ces nausées et ces vomissements sont contrôlables par l'administration de corticoïdes à fortes doses, associés à des antiémétiques puissants de type métoclopramide et sétrons. Ces manifestations pouvant se prolonger pendant quelques jours, il est conseillé de poursuivre le traitement jusqu'à la disparition des signes.

5.2.5.4. Les mucites et les aphtes

Il s'agit d'une irritation voire d'ulcérations buccales. Cette toxicité muqueuse des chimiothérapies peut être minimisée par une hygiène buccale stricte. En cas d'apparition de cette mucite, le patient aura recours à un traitement symptomatique à base de bains de bouche, désinfectant, antalgiques et si besoin à des antifongiques.

5.2.5.5. Les troubles du transit intestinal

Ils se manifestent par des diarrhées (par exemple en cas de traitement par 5 fluoro uracile ou par CAMPTO®) ou au contraire par de la constipation (par exemple en cas d'utilisation des sétrons ou de traitement par les alcaloïdes de la pervenche).

Dans tous les cas, le traitement utilisé sera un traitement symptomatique associé à des mesures hygiéno- diététiques.

5.2.5.6. Perturbations du cycle menstruel

Certains médicaments peuvent altérer le fonctionnement des ovaires, les principales manifestations sont une irrégularité du cycle menstruel conduisant parfois à une aménorrhée temporaire ou définitive.

5.2.5.7. Troubles du rythme et de la conduction

Les troubles du rythme et de la conduction sont spécifiques aux anthracyclines et au taxol d'où la nécessité de réaliser régulièrement la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire afin d'évaluer la survenue d'une éventuelle insuffisance cardiaque qui pourrait avoir des séquelles au long cours. [52]

5.2.6. Protocoles standards

Tableau VII : Protocoles standard de première ligne [130]

CMF	Cyclophosphamide	Jour 1 et Jour 8 : Methotrexate et 5-fluoro-uracile en perfusion courte
	Methotrexate	Jour 1 à Jour 14 Cyclophosphamide en comprimés
	5-fluoro-uracile	Traitement pour prévenir les nausées Traitement recommencé au Jour 28
FEC 100	5-fluoro-uracile	Jour 1 : Cyclophosphamide et 5-fluoro-uracile en perfusion courte
	Epirubicine	Epirubicine injectée directement dans le cathéter
	Cyclophosphamide	Traitement pour prévenir les nausées Traitement recommencé au Jour 21 (en général 6 cures)

5.3. La radiothérapie [126]

La radiothérapie est tout comme la chirurgie, un traitement local. Le but de la radiothérapie est de diminuer au maximum le risque de récurrence grâce à l'utilisation de rayons haute énergie qui détruisent les cellules cancéreuses et les empêchent de se multiplier.

5.3.1. Le principe

La radiothérapie agit par l'intermédiaire de radiations ionisantes (rayons X, rayons γ , particules telles que des électrons, des protons, des neutrons). La création d'ions et de radicaux libres a une action sur le cytoplasme, la membrane et surtout l'ADN avec rupture de brins, altération des bases, destruction des désoxyriboses et la formation de pontages et de dimères aboutissant à des cassures chromosomiques ou à des translocations. L'action sur le cytoplasme, la membrane et l'ADN va donc altérer la cellule avec 3 conséquences :

- La mort instantanée,
- La mort différée de type cellulaire reproductive (c'est-à-dire une mort aboutissant au bout de plusieurs mitoses, ou une mort par apoptose à la suite d'une altération du génome),
- Des lésions sublétales qui peuvent être réparées.

Il existe principalement deux types d'irradiations : l'irradiation externe et la curiethérapie (ou brachythérapie).

Dans le cadre du cancer du sein, la technique utilisée est l'irradiation externe. Actuellement, les traitements s'effectuent sur 5 à 7 semaines avec 5 séances par semaine. Il faut noter que si l'étalement du traitement est trop long, il existe un risque de repopulation tumorale par réparation sublétales et reproductibilité. Si l'étalement est trop court, l'irradiation peut entraîner des accidents (nécrose).

5.3.2. Réalisation de la radiothérapie

La radiothérapie externe utilise des rayons de différentes énergies en fonction de la zone à traiter, de la profondeur, de la taille, de la radiosensibilité de la lésion. Ces différents rayons peuvent être associés entre eux au cours d'un même traitement, ils sont émis par deux types d'appareil : appareil de cobalthérapie ou accélérateurs linéaires.

En pratique, on utilise une ou plusieurs portes d'entrée qui convergent et ce, en fonction de la topographie de la tumeur, de façon à concentrer la dose au niveau du volume à traiter.

Le raisonnement en cancérologie suit les étapes suivantes :

- On définit le volume à traiter : volume tumoral+ zone qui tient compte des mouvements du malade pendant l'irradiation+ zone qui tient compte des caractéristiques du faisceau.
- La simulation ou consultation de centrage qui a pour but de repérer le champ d'irradiation et de déterminer la position de la patiente. Il est important que la dose de rayons soit maximale sur le volume cible mais minimale au niveau des organes au voisinage. Lors de cette séance de nombreuses mesures sont prises dans la position exacte dans laquelle le patient sera installé. La zone à irradier est délimitée par des marques de feutre ou des tatouages (ces marques ne doivent pas être effacées avant la fin de la radiothérapie) ; la séance de repérage dure environ 30 minutes. Pour les séances, la patiente est placée en décubitus dorsal sur le plan incliné et l'épaule est en abduction de 90 degrés, le bras étant horizontalisé sur un appui bras.

- Le choix du type de rayonnement et de l'énergie.
 - On limite les champs d'irradiation grâce à des blocs de plomb coulés pour chaque malade.
 - Le calcul des doses.
 - On rédige une carte de traitement avec les instructions.
 - Il faut savoir que le malade est seul dans la salle de traitement pour des raisons de radioprotection.
 - Des contrôles médicaux hebdomadaires seront réalisés avec le radiothérapeute afin de s'assurer du bon déroulement du traitement.

5.3.3. Les effets secondaires liés à l'irradiation.

5.3.3.1. Les effets aigus

Ils dépendent de la dose et ceci par effet cumulatif. Ces désagréments sont également passagers, ils surviennent au milieu du traitement et régressent après son interruption.

Au niveau du sein, on peut observer un érythème et un œdème modéré dans les volumes irradiés. Ils sont d'autant plus importants que le sein est volumineux. Ces manifestations peuvent être atténuées par des règles d'hygiène et des soins locaux. Des conseils seront donnés aux patientes sur l'utilisation de produits à appliquer pour limiter le « coup de soleil ». Dans certaines situations, une radioépithélite exsudative peut apparaître dans les zones de frottement que l'on peut traiter par de l'éosine aqueuse. Il n'existe malheureusement pas de traitement préventif de ces complications.

L'irradiation sus claviculaire ou de la chaîne mammaire interne peuvent être responsables d'une oesophagite modérée.

5.3.3.2. La toxicité chronique

a) Toxicité cutanée :

On peut parfois constater une pigmentation de la zone irradiée.

b) Toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque se manifeste principalement par une ischémie coronarienne et plus rarement par une péricardite. Cette toxicité cardiaque est plus importante en cas d'irradiation du sein gauche.

Il faut rester vigilant chez les patientes présentant un cancer avec envahissement ganglionnaire pour lesquelles le traitement adjuvant associera une chimiothérapie par anthracyclines et une radiothérapie.

c) Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire se manifeste sous la forme d'une fibrose. Cependant, les conséquences cliniques de cette irradiation sont transitoires et très faibles.

Dans la pratique, la prévention de ces complications passe par une limitation du volume du poumon inclus dans les faisceaux tangentiels irradiant la paroi thoracique et / ou le sein.

d) Les autres toxicités

En cas d'irradiation axillaire, il existe un risque de plexite radique qui est très faible, dans tous les cas les neuropathies du plexus brachial sont en rapport avec une erreur technique.

L'irradiation axillaire peut également provoquer un œdème.

La radiothérapie est souvent utilisée à visée palliative, ceci est notamment le cas dans le traitement des métastases osseuses où la radiothérapie présente dans ce cas une activité antalgique.

5.4. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement adjuvant proposé à toutes les femmes présentant des récepteurs hormonaux positifs.

Généralement, les femmes non ménopausées reçoivent une hormonothérapie par Tamoxifène, les femmes ménopausées peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase ou par Tamoxifène et même parfois les 2 associés (traitement relais : essais cliniques en cours)

Ces deux stratégies seront développées dans la deuxième partie de la thèse.

5.5. Suivi du traitement

Les patientes traitées pour un cancer du sein font l'objet d'une surveillance régulière, en principe sur une période de 20 ans.

En ce qui concerne le rythme de cette surveillance, d'une manière générale il est admis qu'il doit être effectué selon le schéma suivant, modulé en fonction des éléments qui permettent de saisir une éventuelle gravité pronostique, à savoir un examen tous les 4 mois pendant 2 à 5 ans, puis 2 examens annuels de 5 à 10 ans postthérapeutiques, et enfin un examen annuel jusqu'à la 20^{ème} année.

Les contrôles comportent un examen clinique 2 fois par an et une mammographie annuelle. Si un traitement systémique à base d'anthracyclines a été effectué une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire est également conseillée.

Cette surveillance permet de surveiller la survie sans rechute, l'apparition d'éventuelles métastases, mais également d'évaluer l'existence de séquelles thérapeutiques sur le plan physique ou psychologique, et d'y apporter une réponse adaptée. En effet, il faut citer le lymphoedème du membre supérieur, mais également les séquelles psychologiques et sociales qui touchent les patientes à des degrés divers et à des moments variables de l'évolution de leur maladie.

6. Dépistage du cancer du sein

Le plan de lutte contre le cancer doit contribuer à rééquilibrer la place de la prévention dans la stratégie globale de lutte contre le cancer. Dans cette politique, le dépistage qui doit permettre la détection précoce des tumeurs à un stade où les chances de guérison sont les plus élevées, est tout aussi essentiel.

La politique de dépistage est relativement difficile à mettre en place :

- Elle s'adresse à des personnes en bonne santé : il faut donc sélectionner un nombre minimum de personnes qui doivent subir des examens complémentaires,
- Les programmes tiennent compte des données scientifiques internationales. La tranche d'âge concernée par le dépistage va par conséquent de 50 à 70 ans. Il est souhaitable qu'un maximum de femmes appartenant à cette tranche d'âge participent à ce dépistage, tout en conservant le principe du volontariat,
- La politique de dépistage doit s'inscrire dans un processus de suivi assurant la connexion avec le soin. Le dépistage doit s'organiser de telle sorte qu'il puisse effectivement sauver des vies sans soumettre à une contrainte inutile l'ensemble de ceux qui n'en tireront pas un bénéfice direct.

On constate que la politique de dépistage diffère d'un pays à l'autre. Nous comparons ainsi, ces différentes politiques en prenant pour exemple le modèle français ainsi que quelques modèles européens.

6.1. La politique de dépistage en France [1]

Les premiers essais de dépistage de cancer du sein ont apporté la preuve dans les années 1980 que la mortalité par cancer du sein pouvait être réduite d'environ 30% chez les femmes de 50 à 69 ans soumises à un dépistage mammographique.

En France dès 1989, six programmes expérimentaux de dépistage du cancer du sein ont été mis en place puis quatre autres en 1991.

En 1994, le ministre décide d'étendre graduellement ce programme aux autres départements.

Pour passer de l'étape expérimentale à un programme national, un cahier des charges est établi. Ainsi en 1996 vingt départements participaient au programme puis trente en 1999. La particularité du programme français a été de faire appel aux structures médicales existantes, en particulier de radiologie, sans créer d'unités spécialisées. Cette organisation devait se substituer au dépistage opportuniste qui avait déjà une importance considérable. Le programme de dépistage entre 1989 et 2000 avait une gestion départementale dont deux programmes sur trente avec des unités mobiles. La population concernée était âgée de 50 à 69 ans.

Un radiologue, librement choisi par la patiente, effectuait l'examen qui consistait en un cliché oblique externe de chaque sein, sans examen clinique. Ce cliché subissait une deuxième lecture par un autre radiologue. Les résultats étaient ensuite communiqués aux femmes ainsi qu'à leur médecin traitant. En cas d'examen négatif, les femmes étaient invitées de nouveau trois ans plus tard.

En cas d'examen positif, les femmes s'adressaient à leur médecin traitant, qui les orientait vers un bilan diagnostique et une éventuelle prise en charge. Le programme a été modifié, il a suivi les recommandations européennes de 1992 et 1996.

En 1999, de nouvelles recommandations sur les modalités du dépistage ont été publiées par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé) :

- La mammographie devait comprendre deux incidences par sein de face et oblique externe,
- Une deuxième lecture de préférence centralisée,
- Le rythme entre deux examens passait de trois ans à deux ans.

En 2001, les cahiers des charges concernant la future organisation des dépistages et des protocoles radiologiques ont été publiés.

La population concernée par le programme national a été étendue de 50 à 74 ans. Les invitations sont envoyées par le programme à la population cible à partir d'un fichier centralisé, mais les femmes peuvent aussi l'obtenir sur demande à la date souhaitée par rapport à leur dernière mammographie. Ce double mode d'entrée devrait permettre

d'augmenter le taux de participation. La mammographie est prise en charge à 100% tous les deux ans dans le dispositif.

Pour s'assurer de la qualité des actes de radiologie, la formation des professionnels au dépistage est devenue obligatoire par le biais d'un enseignement spécifique de trois journées. Les clichés sont rendus à la patiente après la deuxième lecture. Si l'examen de dépistage est anormal, le bilan de diagnostic complémentaire peut être réalisé par le radiologue le jour même pour éviter une perte de temps et une angoisse liée à l'attente des résultats.

6.2. Programmes de dépistage dans les différents pays

Le dépistage du cancer du sein est réalisé différemment selon les pays en fonction de leur système de santé, des prises en charge financières et de leur culture. On peut distinguer les pays qui ont mis en place des programmes de dépistage organisé dans les différentes régions du monde (Asie, Europe, Océanie, Canada) et ceux qui proposent un système basé sur des recommandations présentées par différents organismes nationaux (Etats-Unis, Amérique Latine).

Les différents essais qui ont débuté, en particulier aux Etats-Unis (1963), aux Pays Bas (1974), en Suède (1976), au Royaume Uni (1979) et au Canada (1980) ont montré que le dépistage organisé du cancer du sein pouvait conduire à une diminution de la mortalité liée à cette maladie. C'est à la suite de cette démonstration que de nombreux pays ont débuté des expériences de dépistage organisé du cancer du sein.

Les premiers programmes organisés ont débuté en 1986-1989 dans les pays nordiques et en 1989 au Royaume-Uni. En 1986, un réseau de projets pilotes européens a été mis en place sous la tutelle du programme « Europe contre le cancer » : sept pays ont débuté en 1989 (Belgique, France, Grèce, Irlande, Italie, Portugal et Espagne) et d'autres se sont joints progressivement (Danemark, Allemagne et Luxembourg) pour atteindre seize projets dans dix pays différents. [35]

En créant un réseau, l'objectif majeur du programme « Europe contre le cancer » a été de faciliter le dépistage organisé du cancer du sein par le partage de l'information et la mise en place de structures appropriées.

Ce programme souhaitait jouer un rôle de guide, apporter une stimulation au cours des différentes étapes et favoriser des encouragements politiques. Au cours des dix années de suivi de réseau, se dessine une homogénéité conforme aux recommandations des European Guidelines for Quality Assurance in Mammographic Screening [43], surtout en ce qui concerne les critères opérationnels : gratuité, tranche d'âge de 50 à 64 ans, s'étendant progressivement à 69 ans, deux incidences au moins à la première vague, intervalle de deux ans, double lecture des mammographies.

A la suite des résultats, des essais randomisés menés dans les différents pays, et en particulier en Europe, ayant mis en évidence une diminution de la mortalité par cancer du sein, de très nombreux pays de tous les continents ont proposé aux femmes un dépistage systématique de ce cancer. Ces pays ont cherché à définir une méthodologie de dépistage applicable à leur système de santé, à leurs ressources et à leur culture, tout en obtenant la même efficacité.

6.3. Evaluation des programmes de dépistage

L'objectif du programme de santé publique est de réduire la mortalité par cancer du sein, ce qui ne peut, du point de vue de l'évaluation, se mesurer qu'à long terme. Des indicateurs précoces sont donc nécessaires afin de vérifier que le programme répond aux normes et se déroule de manière satisfaisante.

L'institut de veille sanitaire est chargé de l'évaluation des programmes de dépistage et du suivi épidémiologique de l'ensemble de ces indicateurs. Un rapport annuel de la situation française est publié.

6.3.1. Les indicateurs précoces

Ils comprennent plusieurs catégories selon que l'on veut analyser l'impact, la qualité ou l'efficacité.

6.3.2. Indicateurs d'impact

Ils permettent d'apprécier l'adhésion des femmes au programme.

6.3.2.1. Taux de participation

Les taux de participation peuvent être calculés par rapport aux femmes invitées ou bien par rapport à la population INSEE. La référence européenne sur le taux de participation était de 60% en 1996. Il faut considérer que le taux de participation de 60% est un taux minimum pour atteindre une diminution de la mortalité. Bien évidemment l'impact sur la mortalité sera d'autant plus important que le taux de participation sera élevé. [7]

6.3.2.2. Taux de couverture

Le taux de couverture correspond à l'addition du nombre de femmes participant au dépistage organisé et du nombre de femmes participant au dépistage individuel. En France, le taux de couverture est élevé et varie entre 50 et 70% selon les départements. [10]

6.3.3. Indicateurs de qualité

Deux indicateurs de qualité permettent d'analyser les pratiques et de vérifier que les examens complémentaires ainsi que les biopsies sont effectuées à bon escient.

6.3.3.1. Le taux de rappel ou taux de mammographie positif

Ils correspondent au pourcentage de femmes qui ont une image suspecte à la mammographie et qui doivent effectuer un ou des examens complémentaires. L'objectif du programme est de ne pas passer à côté de cancers appelés faux négatifs mais aussi de ne pas effectuer des examens inutiles et angoissants pour la femme appelée faux positif. La valeur du taux de dépistages positifs est le reflet de la qualité de la chaîne mammographique et de

l'expérience des lecteurs. Dans le programme de dépistage français, il atteint 7,6% en prévalence.

6.3.3.2. Valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie chirurgicale

Cet indicateur représente le pourcentage de cancers détectés parmi les biopsies effectuées. Il permet d'évaluer l'adéquation de la prescription de la biopsie.

6.3.4. Les indicateurs d'efficacité

Ces indicateurs sont les marqueurs de substitution de la mortalité. Ils permettent de présumer de l'efficacité de l'action du programme de dépistage et sont donc essentiels pour savoir si le programme se déroule de manière satisfaisante pour atteindre une réduction de la mortalité.

6.3.4.1. Taux du cancer

Le taux du cancer est le nombre de cancers détectés parmi les femmes venues dans le programme. Ce taux est un indicateur de base de la qualité et de l'efficacité du programme. Il est fonction de l'incidence de la maladie et de la sensibilité du test de dépistage. Deux types de cancer sont analysés. Les cancers *in situ* et les cancers invasifs.

a) Le pourcentage de cancers in situ

La proportion de cancer *in situ* doit être plus élevée par rapport à celle des cancers invasifs.

b) Le pourcentage de cancers invasifs inférieurs 10 mm

Le pourcentage de cancers invasifs inférieurs à 10 mm est la proportion de cancers invasifs inférieurs à 10 mm parmi l'ensemble des cancers invasifs.

La mesure de la taille correspond à une mesure histologique et non à une mesure radiologique.

Les cancers de taille inférieure à 10 mm sont généralement de bon pronostic, par conséquent ce taux témoigne de la qualité de l'image et des performances du radiologue.

c) Le pourcentage de cancers sans envahissement ganglionnaire

Le taux de cancer sans envahissement ganglionnaire est, parmi les cancers invasifs, le pourcentage de cancers sans atteintes ganglionnaires. Le diamètre d'envahissement ganglionnaire est donc un indicateur de bon pronostic.

6.3.4.2. Les cancers d'intervalles

Ils sont définis comme des cancers survenant dans l'intervalle entre une mammographie de dépistage négatif et la mammographie de dépistage suivante programmée deux ans après.

Il existe deux types de cancers d'intervalles :

- Les vrais cancers d'intervalles qui n'existent pas lors de la mammographie de dépistage,
- Les faux négatifs : qui sont des cancers qui existent lors de la mammographie de dépistage et qui n'ont pas été identifiés,
- Les cancers occultes qui sont des cancers non visibles à la mammographie,

Un programme de dépistage doit veiller à ce que le taux de cancers d'intervalles soit le plus faible possible. Ceci est assuré par la formation à la lecture, le contrôle de qualité de la chaîne de mammographies, dont la double lecture des clichés, d'autre part le programme

intègre un examen clinique concomitant à la mammographie, dont l'objectif est d'identifier les cancers palpables mais radiologiquement occultes.

6.3.5. Situation du programme français

On observe une diminution dans le temps du nombre de faux positifs, à la fois par une diminution des taux de dépistages positifs et une augmentation de la valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie chirurgicale. Les indicateurs d'efficacité sont pour la plupart au dessus des normes européennes.

Par ailleurs, la diminution des tailles tumorales au diagnostic a été observée au cours du temps dans les départements avec dépistage organisé.

Le programme français intègre l'évaluation et permet ainsi de suivre régulièrement l'évolution de la situation. Il est essentiel de rappeler l'importance de la surveillance de ces indicateurs précoces qui permettent de vérifier qu'à tout moment le programme propose aux femmes un niveau de qualité maximal.

Partie II :
HORMONOTHERAPIE DES CANCERS DU SEIN

1. Généralités sur l'hormonothérapie

1.1 Notion d'hormonodépendance des tumeurs [96] [122]

1.1.1. La découverte de l'hormonodépendance

En 1896, en rapportant deux cas de régression de métastases de cancer du sein après ovariectomie, Beatson démontrait qu'une manipulation hormonale pouvait agir sur l'évolution d'un cancer. Ainsi, naissait il y a plus d'un siècle la première forme d'hormonothérapie du cancer du sein.

La découverte des récepteurs hormonaux dans les années 1960 a permis d'élucider le phénomène d'hormonodépendance des tumeurs mammaires et plus particulièrement de montrer le rôle des oestrogènes (notamment l'oestradiol) dans la prolifération cellulaire.

1.1.2. Les hormones mises en cause

Les oestrogènes peuvent stimuler la croissance des cellules tumorales en entrant en interaction avec des récepteurs oestrogénosensibles présents à la surface des cellules.

D'autre part, une autre hormone et un polypeptide semblent également impliqués dans l'environnement hormonal du cancer mammaire : il s'agit de la progestérone et de la prolactine.

Concernant la progestérone, de nombreux travaux lui attribuent une activité inhibitrice sur la prolifération cellulaire épithéliale. [96]. Cette activité s'exercerait principalement par l'activation de la 17 bêta- hydroxystéroïde- déshydrogénase, enzyme transformant l'oestradiol en estrone (dont l'affinité pour le récepteur à l'oestradiol est faible), et par la diminution de la synthèse de récepteurs aux oestrogènes RE dans les cellules cibles.

La prolactine pourrait potentialiser l'activité de l'oestradiol sur la croissance des cellules cancéreuses en induisant une accumulation de récepteurs des oestrogènes créant ainsi une hypersensibilité à ces hormones.

1.1.3. La structure des récepteurs aux oestrogènes

Elle est bien connue depuis les travaux de Greene. Elle est semblable à celle des récepteurs aux hormones stéroïdes. Il s'agit d'une protéine nucléaire, de poids moléculaire 60000 Da et constituée de six parties, dont trois ont une importance particulière.

- Un domaine E : poche hydrophobe qui permet la liaison au ligand et au domaine de dimérisation. Il comprend la zone de transactivation AF2 dépendante du ligand. AF2 est constituée d'une hélice α indispensable à l'activité transcriptionnelle. Elle interagit avec SRC (Steroid Receptor Coactivators) tel que p160.
- Un domaine C : sa structure est organisée autour de deux régions e doigt de zinc riches en cystéines qui lui confèrent une forte capacité de liaison à l'ADN. Il contient un domaine de liaison entrant en interaction avec l'ADN (DBD), capable de déclencher la synthèse de protéines spécifiques après activation du stéroïde. La région de cette interaction est appelée élément de réponse à l'hormone (ERE).
- Un domaine A/B : côté NH₂ terminal. Il comprend une zone de transactivation indépendante de la liaison de l'hormone au récepteur : AF1. elle est la cible pour la phosphorylation du récepteur à l'oestrogène.

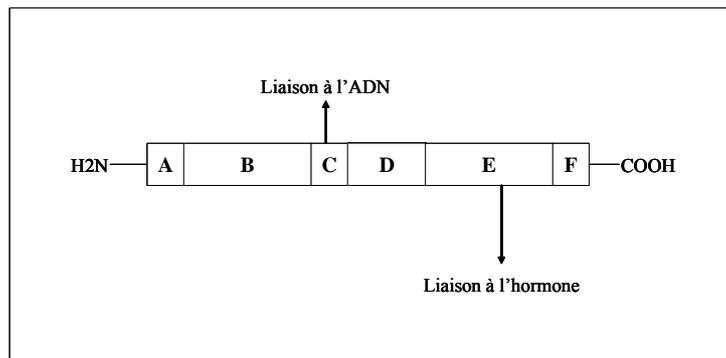


Figure 9 : Structure d'un récepteur hormonal aux stéroïdes [76].

Il existe deux types de récepteurs aux oestrogènes codés par deux gènes différents : RE α et RE β . Le RE α est essentiel à la croissance de l'utérus et au développement de la glande mammaire. Le RE β est exprimé dans les ovaires, la prostate, la rate, les poumons, les testicules, hypophyse et le thymus. Le RE est une protéine phosphorylée.

Les RE α et β présentent une grande analogie de structure au niveau de leur site de liaison à l'ADN. En revanche, ils présentent des différences notables au niveau de leurs sites de liaison à l'hormone et de leurs zones d'activité transcriptionnelle, AF1 et AF2.

RE α et RE β contiennent donc deux fonctions d'activation (AFs) qui contribuent à leur activité transcriptionnelle. L'activité respective de ces deux domaines dépend du type de promoteur cible et du type de cellule concernée.

Une fois activé, le récepteur à l'œstrogène sous forme dimérisé transloque au niveau du noyau, se fixe sur des zones de consensus spécifiques de l'ADN, les ERE (Estrogen Responsive Element).

La fixation sur les ERE du récepteur à l'œstrogène dimérisé a pour conséquence la mobilisation de la machinerie transcriptionnelle sur le promoteur du gène- cible et une modification de la courbure de l'ADN, le tout favorisant l'initiation de la transcription. [62]

1.1.4. Le mécanisme d'activation du récepteur à l'œstrogène

1.1.4.1. Mécanisme classique

a) Mécanisme ERE dépendant

L'œstradiol transporté par la SBG (Sex Binding Globulin) dans la circulation sanguine, franchit la membrane cellulaire, se fixe sur son récepteur cytoplasmique qui devient actif et libère la Hsp 90 (protéines choc thermique) , Hsp 70 et des cyclophilin 40 et P23 qui maintenaient le récepteur à l'œstrogène en conformation inactive.

On assiste alors à la dimérisation du récepteur à l'œstrogène (RE) et à un véritable changement de conformation du RE ; c'est en effet sous forme dimérique que le RE se lie à des séquences de l'ADN les ERE (Estrogen Responsive Element), zones palindromiques : A/GGGTCA séparées par trois nucléotides.

Ainsi, le récepteur fonctionne comme facteur de transcription soit directement en se fixant sur l'ADN à proximité d'un gène cible, soit indirectement en modulant l'activité des autres facteurs de transcription. Il induit l'expression d'une multitude de gènes impliqués dans les processus de régulation de la prolifération et différenciation cellulaire.

Cependant, la balance entre corécepteurs permet de moduler l'activité des RE, processus de régulation qui peut être altéré dans le cancer du sein. [138] [85] [91] [48]

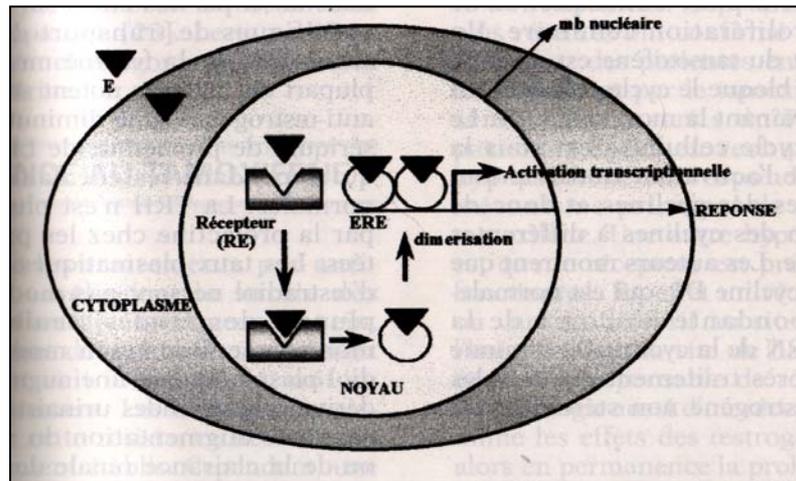


Figure 10 : Représentation schématique du mode d'action des oestrogènes au niveau des tissus cibles depuis l'entrée de l'hormone dans la cellule jusqu'à l'activation de la transcription des gènes [42]

b) Mécanisme ERE-indépendant.

L'oestradiol se lie au récepteur à l'oestrogène cytoplasmique. Le RE dimérisé et activé fixe alors des facteurs de transcription tels que Fos et Jun.

L'ensemble se fixe au niveau d'un domaine AP-1 sur l'ADN ; la transcription peut ainsi se réaliser.

1.1.4.2. Mécanisme ligand indépendant.

Des facteurs de croissance activent *via* la voie des MAP kinases (Mitogen activated phosphorylated kinase) la phosphorylation du RE (domaine AF1) et peuvent induire la fixation du récepteur sur les ERE sur l'ADN.

Ainsi, l'EGF (Epidermal Growth Factor), dont le signal est médié par la voie des MAP kinases, entraîne la phosphorylation de la position 118 du domaine AF1 qui est indispensable au rôle d'activation transcriptionnelle du RE.

1.2. Le dosage des récepteurs hormonaux et intérêt

Dans le cancer du sein, la présence de récepteurs hormonaux aux oestrogènes RE et à la progestérone RP définit :

- un indice pronostique,
- un indice de réponse à l'hormonothérapie

1.2.1. Les techniques de dosage [42] [92] [95]

Le dosage des récepteurs s'effectue sur des prélèvements tumoraux obtenus soit sur pièce opératoire, soit par biopsie chirurgicale ou cytoponction.

Les dosages sont réalisés chez toute femme présentant une lésion mammaire ou chez les malades présentant une récurrence locale ou une métastase supposée, antérieurement opérée d'un cancer du sein.

Le dosage fait appel aux méthodes radiochimiques (utilisant des radioligands) et immunoenzymatiques (tests ELISA). Ces deux méthodes ne peuvent être effectuées que sur des extraits liquides de tissu tumoral. Elles permettent un dosage quantitatif.

La méthode radiochimique utilise des stéroïdes radioactifs spécifiques (radioligands) qui se fixent sur RE ou RP. On mesure le nombre de molécules complexées aux récepteurs spécifiques. L'inconvénient est la nécessité d'une masse importante de tissu tumoral.

La seconde méthode consiste en une détection immunoenzymatique des récepteurs à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques qui reconnaissent les différents domaines de la molécule constituant chacun des récepteurs.

Dans la pratique, les dosages radiochimiques tendent à être remplacés par des dosages immunoenzymatiques qui sont accessibles à un grand nombre de laboratoires (pas de radioactivité), plus robustes et peu sensibles à l'état d'occupation du site de liaison par les hormones endogènes ou par les antioestrogènes.

La notion de « seuil de positivité » est délicate. En pratique, le seuil le plus souvent utilisé est de 10fmol/mg (1fmol= 10^{-5} mol). L'hormonosensibilité est d'autant plus probable que les taux sont les plus élevés (un taux de 100fmol/mg est considéré comme élevé).

1.2.2. Intérêt du dosage des récepteurs [124]

La présence de récepteurs n'est pas constante dans le cancer du sein, mais le taux de malades RE+ (malades présentant un taux positif de récepteurs à l'œstrogène au sein de la tumeur) serait de 60 à 80% et celui des malades RP+ (taux de récepteurs à la progestérone) serait de 40 à 50%.

L'expression de RE et RP dans les tumeurs n'est pas homogène. Ils peuvent être tous les deux exprimés ou non.

Le dosage de ces récepteurs permet :

- Une analyse pronostique : l'absence de récepteurs est corrélée à un pronostic défavorable. Les tumeurs RE+ et RP+ ont une meilleure survie sans récurrence ou sans métastase à 5 ou 7 ans.

Tableau VIII : Valeur pronostique des RE [42]

	SSR : survie sans rechute		SSM : survie sans métastases		S : survie globale			
	Nombre de patients		SSR(%)		SSM(%)		S(%)	
	RE+	RE-	RE+	RE-	RE+	RE-	RE+	RE-
Fisher et al.(1988)	525	300	74	66	80	72	92	82
Université du Texas (1988)	1422	606	76	67			84	75

Tableau IX : Valeur pronostique des RP [42]

	Nombre de patients		SSR(%)		SSM(%)		S(%)	
	RP+	RP-	RP+	RP-	RP+	RP-	RP+	RP-
Fisher et al. (1988)	387	318	74	68	79	74	91	83

Tableau X : Valeur pronostique de RE+RP [42]

		SSR (%)	SSM (%)	S (%)
Fisher (1998)	RE+RP+	73	79	91
	RE-RP-	64	70	77
Héry (1989)	RE+RP+		96.7	
	RE- ou RP-		92.5	

- Une analyse thérapeutique : le dosage permet de définir une probabilité de réponse à l'hormonothérapie. 60%des tumeurs RE+ répondent aux antioestrogènes contre moins de 10% pour les tumeurs RE-.

Tableau XI : Probabilité de réponse à l'hormonothérapie en fonction des récepteurs hormonaux [42]

Statut des récepteurs	Probabilité de réponse à l'hormonothérapie
RE+RP+	70%
RE-RP-	10%
RE+RP-	32%
RE-RP+	35%

L'analyse des récepteurs à la progestérone RP permet d'affiner le degré d'hormonodépendance tumorale. La survie est meilleure en cas de RP+. [129].

En revanche il est important de souligner que l'hormonothérapie peut obtenir des résultats chez les malades à récepteurs hormonaux négatifs (résultats de la méta-analyse d'Oxford [115]. En effet, les antioestrogènes ont une double action, à la fois cytostatique et cytolytique qui s'explique par une stimulation de sécrétion de TGF β (facteur d'inhibition de la croissance cellulaire tumorale).

Schématiquement, 30% des cancers du sein répondent à l'hormonothérapie. La suppression de l'action des oestrogènes est à la base du traitement hormonal : elle entraîne une régression tumorale chez un tiers de l'ensemble des malades et chez plus de 60% des malades quand la tumeur exprime le récepteur à l'oestrogène.

1.3. Mode d'action de l'hormonothérapie

1.3.1. Rappels sur la biosynthèse des stéroïdes

La synthèse des stéroïdes est une succession de réactions enzymatiques contrôlées dans différents tissus stéroïdogènes :

- la glande corticosurrénale produit principalement les corticostéroïdes (cortisol, cortisone, aldostérone), mais aussi les différents stéroïdes androgènes ; le taux des oestrogènes sécrétés y est nul ou très faible,
- Les ovaires produisent la progestérone, les oestrogènes et des stéroïdes androgènes,
- Dans différents tissus périphériques (foie, tissu adipeux, muscle, cerveau) et surtout chez la femme ménopausée, on observe la formation des oestrogènes par aromatisation d'androgènes,

Le cholestérol est le composé carboné polycyclique de départ de la synthèse des stéroïdes hormonaux. Cette dernière se fait en deux étapes :

- la dégradation de la chaîne latérale du cholestérol,
- l'aménagement du squelette par des réactions d'oxydation et de réduction, ce qui conduit selon la glande aux hormones corticosurrénales ou gonadiques.

Les phases spécifiques de la biosynthèse des hormones sexuelles sont d'une part la formation des androgènes et d'autre part celle de la progestérone et des oestrogènes :

- les androgènes prennent une valeur particulière après la ménopause puisqu'ils deviennent la source principale des oestrogènes. Ces androgènes sont en effet aromatisés en oestrogènes au niveau des tissus périphériques, cette réaction d'aromatation faisant intervenir une aromatasase à cytochrome P450,
- la progestérone peut avoir deux destinées : soit elle exerce son action physiologique en tant qu'hormone à part entière, soit elle constitue un intermédiaire fugace dans la formation des oestrogènes,
- Les oestrogènes (17 bêta-oestradiol et estrone) résultent toujours de l'action d'une aromatasase à cytochrome P450 à partir des androgènes.

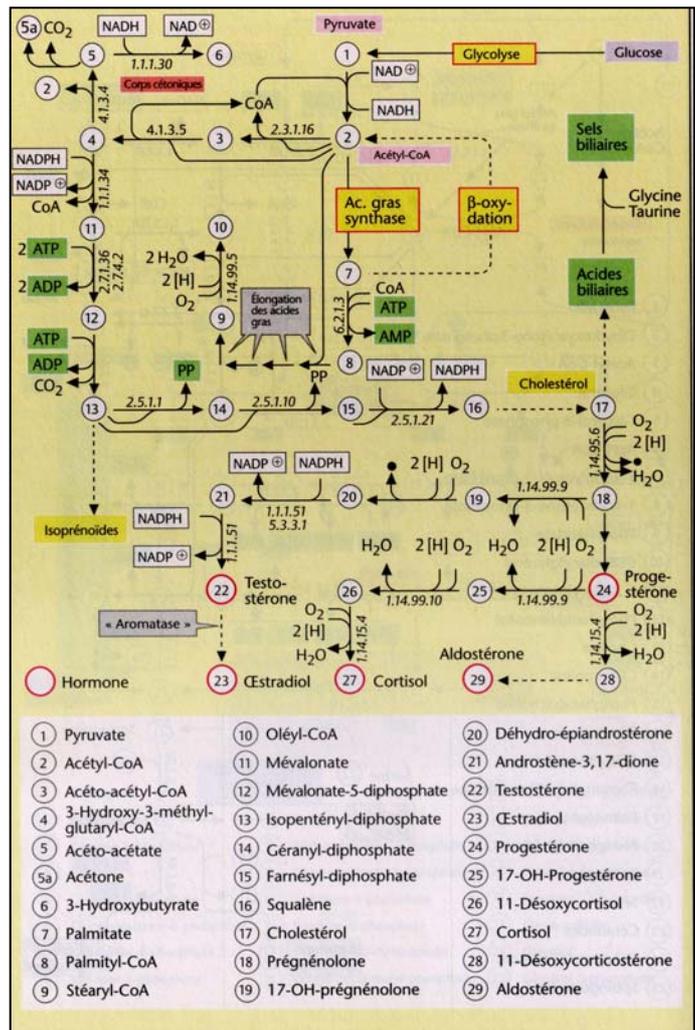


Figure 11 : Synthèse des corps cétoniques et des stéroïdes [76]

La prolifération des cellules cancéreuses du sein dépend en partie de la présence des oestrogènes. Les traitements médicaux auront donc pour but essentiel une suppression de cet effet mitogène et pourront interférer avec la biosynthèse des oestrogènes.

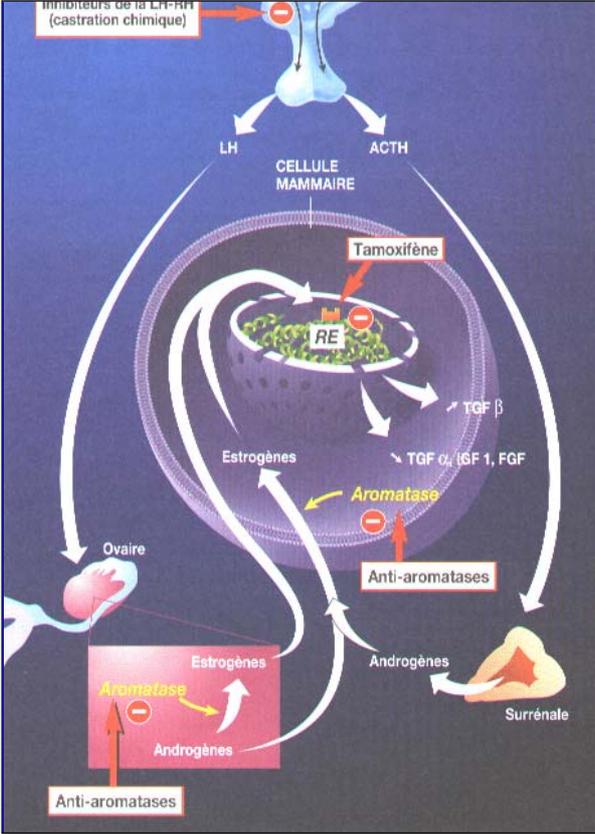


Figure 12 : Mode d’action de l’hormonothérapie dans le cancer du sein [162]

1.3.2. L'hormonothérapie suppressive ou ablativ [47] [65] [124]

Elle revient à effectuer une castration chez la femme non ménopausée. Cette suppression de l'activité ovarienne peut se faire soit par chirurgie, soit par radiothérapie, soit par l'utilisation d'agonistes de la LH-RH (Luteinising Hormone- Releasing Hormone).

- *La castration chirurgicale ou ovariectomie* : c'est la méthode la plus ancienne puisqu'il s'agit de l'ovariectomie bilatérale effectuée par Beatson en 1896. C'est le moyen le plus rapide permettant d'obtenir une suppression oestrogénique maximale chez la femme non ménopausée. Aujourd'hui, on la réalise par coelochirurgie. La surrénalectomie bilatérale et l'hypophysectomie sont actuellement abandonnées au profit des médicaments.
- *La castration radiothérapique* : l'irradiation ovarienne donne des taux de réponse identiques à l'ovariectomie mais avec un effet thérapeutique retardé de six à huit semaines. Des doses faibles de l'ordre de 12 à 15 Grays en trois à quatre séances entraînent la disparition des follicules matures et amènent en quelques semaines un arrêt des sécrétions hormonales. Cette castration a pour effet d'entraîner une ménopause précoce avec toutes les suites physiologiques qui en découlent. Les indications sont posées après une concertation multidisciplinaire (chirurgien, chimiothérapeute, et radiothérapeute).

Castration chirurgicale et radiothérapie sont de plus en plus rares et laissent volontiers la place à une castration chimique par agonistes de LH-RH qui présente l'intérêt de la réversibilité.

- *La castration médicamenteuse ou chimique* : elle est réalisée grâce aux analogues de la LH-RH. La LH-RH est une GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone), c'est-à-dire une hormone hypothalamique qui régule la sécrétion des hormones hypophysaires (FSH : Follicule Stimulating Hormone et LH : Luteinising Hormone), ces dernières régulant elles mêmes la sécrétion des hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone).

La sécrétion de la LH-RH est pulsatile et entraîne une libération également pulsatile de LH par l'hypophyse. Les analogues de la LH-RH, qui ont des demi-vies longues, stimulent l'hypophyse en permanence et induisent rapidement l'absence de réponse de l'hypophyse. Les deux principaux effets pharmacologiques des analogues de la LH-RH sont un effet hormonal dit de « castration indirecte » ainsi qu'un effet antiprolifératif direct. [47]

Parmi ces analogues de la LH-RH, citons la buséréline (SUPREFACT®), la goséréline (ZOLADEX®), la leuproréline (ENANTONE®, LUCRIN®), la nafaréline (SYNAREL®) et la triptoréline (DECAPEPTYL®).

Les deux spécialités qui ont obtenu à ce jour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec comme indication le cancer du sein métastatique sont ZOLADEX® et ENANTONE®.

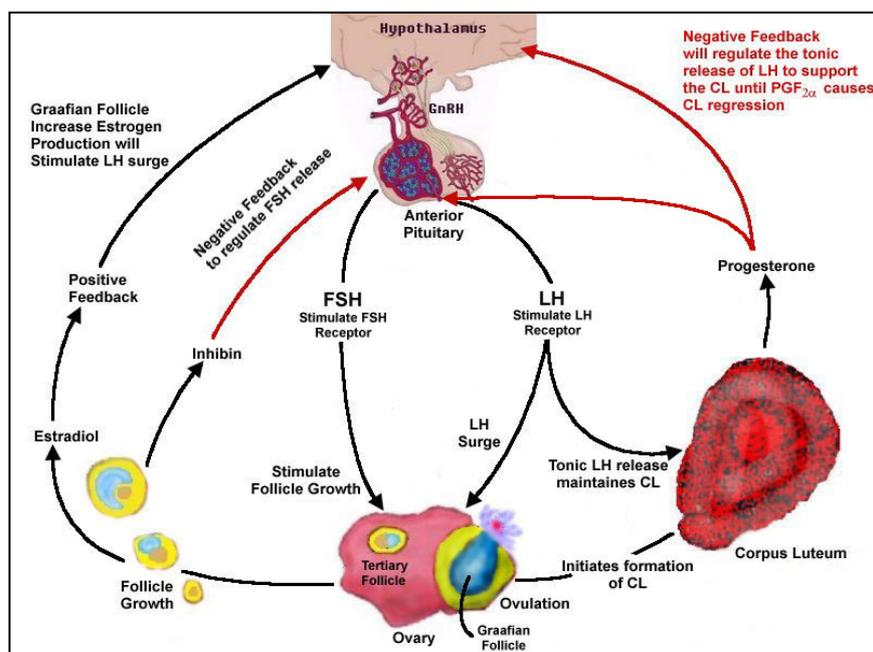


Figure 13 : Origine des oestrogènes et de la progestérone [161]

Actuellement, les résultats favorables de la castration sont évalués entre 21 et 37% et sont obtenus indépendamment du grade de la tumeur et des récepteurs hormonaux quoique les réponses soient meilleures pour les tumeurs différenciées RE+.

1.3.3. L'hormonothérapie additive

Elle apporte une hormone. Les hormones additives constituent véritablement les premiers médicaments hormonaux préconisés dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Plusieurs groupes de composés sont utilisés depuis plus de quarante ans :

- Les oestrogènes,
- Les androgènes,
- Les progestatifs.

1.3.3.1. Les oestrogènes

Ils ne sont plus utilisés en pratique courante. Ils étaient administrés dans les formes métastatiques chez les femmes ménopausées. Les composés les plus utilisés furent le diéthylstilbestrol, l'éthinylestradiol, et les oestrogènes conjugués. Le taux de réponse moyen (26%) et leur mauvaise tolérance (nausées, vomissements, anorexie, augmentation de la libido, métrorragies, rétention hydrique, insuffisance cardiaque et accidents thromboemboliques) ont imposé l'arrêt du traitement dans 10% des cas. Leur mode d'action reste inexpliqué : ils agiraient en saturant de façon permanente les récepteurs oestrogéniques ou en bloquant de façon rétroactive les stimulines hypophysaires et la prolactine.

1.3.3.2. Les androgènes

Ils sont efficaces (taux de réponse 21%) dans les formes métastatiques mais sont abandonnés du fait de leurs effets secondaires : nausées, vomissements, anorexie, augmentation de la libido, virilisation avec hyperpilosité et raucité de la voix, rétention hydrique, toxicité hépatique. Les plus utilisés furent la testostérone intramusculaire (100 mg, 3 fois par semaine) et la fluoxymestronne *per os* (20 mg par jour).

1.3.3.3. Les progestatifs de synthèse

Ils sont actifs sur les cellules présentant des récepteurs de progestérone. Deux progestatifs sont utilisés par voie orale :

- L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) administré à la dose de 500mg par jour,
- L'acétate de mégestrol (AM) administré à la dose de 160 mg par jour.

Le MPA peut également être administré par voie intramusculaire.

Le mécanisme d'action antitumorale est parfaitement connu : effet antioestrogène par diminution du taux de RE et effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales mammaires. Le taux de réponse globale est de 31% et il est plus élevé quand les RE et RP sont positifs. Les effets secondaires sont doses dépendantes : prise de poids chez 50% des malades, rétention hydrosodée pouvant décompenser une insuffisance cardiaque, faciès cushingoïde, hypertrichose et acné, métrorragies, thrombophlébites. Leur effet anabolisant peut être exploité chez des malades amaigris, en médiocre état général. Cependant, en raison de leur relative mauvaise tolérance, les progestatifs restent un traitement de seconde ou troisième ligne.

1.3.4. L'hormonothérapie compétitive

Elle est relativement récente. Elle empêche l'action des hormones impliquées au niveau du tissu tumoral cible. Il s'agit principalement des antioestrogènes découverts en 1970, qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des oestrogènes naturels sur leur récepteur.

- *Les antioestrogènes* : par définition, ce sont des substances qui antagonisent l'effet des oestrogènes. La plupart d'entre eux sont des composés non stéroïdiens, soit des dérivés triphényléthyléniques, soit des dérivés benzothiophènes ou hydronaphtalènes.

Le chef de file des antioestrogènes est le Tamoxifène : il est largement prescrit soit en première intention comme traitement adjuvant (en prévention des récives) soit dans les

formes évoluées avec progression locale ou envahissement métastatique. Il s'agit de la molécule de référence dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes de la femme ménopausée, il donne un taux de réponse de 50% sur les tumeurs RE+ (qui expriment le récepteur aux oestrogènes) de la femme pré ou post ménopausée.

Un nouvel anti-oestrogène est commercialisé depuis 2001 : le Torémifène (FARESTON®). Plusieurs molécules anti-oestrogéniques ont montré *in vivo* une affinité pour le récepteur d'oestradiol supérieure à celle du Tamoxifène, certains sont en investigation clinique (Droloxifène, Trioxyfène, Idoxyfène, Raloxifène). Les résultats préliminaires des études les plus avancées montrent une efficacité similaire à celle du Tamoxifène avec une bonne tolérance immédiate.

Le Raloxifène est déjà commercialisé en France sous le nom d'EVISTA® pour la prévention des tassements vertébraux non traumatiques de la femme ménopausée à risque accru d'ostéoporose à la dose de 60 mg par jour. Des essais ont pu montrer que cette molécule administrée pendant deux ans avait diminué le risque de cancer du sein mais des études complémentaires sont nécessaires. [58]

Tableau XII :Classification des anti-oestrogènes [159]

<i>Classification</i>	<i>Molécules</i>
Anti-oestrogènes triphenyléthylènes	
	Tamoxifène
	4-OH Tamoxifène
	Droloxifène
	Torémifène
	Idoxifène
Anti-oestrogènes stéroïdiens	
	RU 58668
	ICI 163384
	ICI 182780 (FASLODEX®)
Anti-oestrogènes benzothiphénone	
	Raloxifène

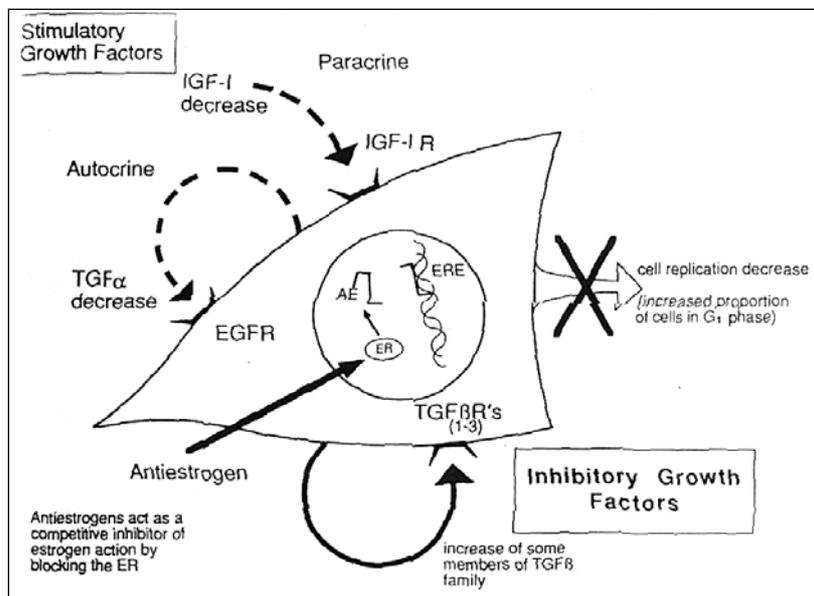


Figure 14 : Mécanisme d'action des anti-oestrogènes [159]

- *Deux nouvelles molécules sont en cours de développement : le Faslodex® et l'Onapristone [37]*

Les antioestrogènes « purs » : ces nouvelles molécules auront une action antioestrogénique exclusive au niveau de n'importe quel tissu (sein et utérus), contrairement au Tamoxifène, antioestrogène au niveau des tissus mammaires, mais qui garde un effet oestrogénique sur d'autres organes, notamment au niveau de l'utérus, ce qui explique le risque d'augmentation de cancer de l'endomètre, gênant en situation adjuvante.

Il s'agit par exemple du FASLODEX® (Fulvestrant) qui a entraîné 37% de réponse partielle et 32% de stabilisation prolongée chez 19 malades ménopausées en progression sous Tamoxifène, ce qui est prometteur.

Un autre essai comparant le FASLODEX® avec l'Anastrozole en hormonothérapie de seconde lignée chez des patientes ayant un cancer du sein avancé est en cours de réalisation. D'autre part, le fait d'être anti-oestrogène pur pourrait conférer à cette molécules des effets défavorables qui méritent d'être bien étudiés avant d'en proposer l'utilisation (cette molécule aurait des effets défavorables au niveau du cerveau et du tissu osseux). Ce nouvel anti-oestrogène est très prometteur mais il faut attendre les résultats des essais cliniques en cours pour confirmer ses bénéfices et sa tolérance [70].

Des progestatifs sont également en cours de développement : il s'agit des anti-progestines. Le plus ancien est le RU 486 (Mifépristone) déjà utilisé comme médicament abortif. Son effet anticancéreux a été démontré sur des lignées cellulaires RP+ et sur les tumeurs animales. Une trentaine de malades ont été traités dans les études préliminaires, le traitement est bien toléré, des réponses ont été observées.

L'anti-progestine, à l'essai, dans la prise en charge des cancers est l'Onapristone.

1.3.5. L'hormonothérapie inhibitrice par les inhibiteurs de l'aromatase ou anti-aromatases

L'action antitumorale résulte ici d'une inhibition de l'activité aromatase, enzyme qui catalyse la synthèse des oestrogènes dans les tissus périphériques (tissu adipeux principalement) et dans la tumeur. Environ 56% des tumeurs du sein analysées chez des femmes préménopausiques RE+ présentent une forte activité de l'aromatase, et plus de 80% en situation postménopausique.[11]

Tous les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués chez la femme ménopausée et en principe en seconde ligne lorsqu'un cancer avancé est devenu résistant au Tamoxifène ou en cas d'intolérance à ce médicament.

Leur efficacité est diminuée chez la femme préménopausée, chez qui, en empêchant la synthèse de l'oestradiol, ils suppriment le rétrocontrôle négatif que celui-ci exerce sur la sécrétion de FSH et de LH.

Tous les inhibiteurs de l'aromatase ont en commun leur effet inhibiteur de la conversion des androgènes en oestrogènes à plus de 90%.

1.3.5.1. L'aromatase

L'aromatase est un complexe enzymatique essentiel, responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du C19 et aromatisation du cycle A du stéroïde.

L'aromatisation est spécifique et irréversible. L'aromatase appartient à la superfamille des cytochromes P450, et elle est codée par le gène CYP19. Elle est constituée du cytochrome P450 aromatase, entité spécifique et responsable du mécanisme de l'aromatisation, et de la cytochrome P450 NADPH réductase (une flavoprotéine) entité ubiquiste permettant de donner des électrons nécessaires à la réaction enzymatique. Ces deux protéines sont membranaires et sont localisées au niveau du réticulum endoplasmique.

L'expression de l'aromatase est retrouvée dans de nombreux tissus tels que le placenta, les hépatocytes fœtaux, les cellules de la granulosa de l'ovaire et les cellules de Leydig. De façon intéressante, une activité aromatase et des transcrits du CYP 19 ont été

retrouvés dans le tissu adipeux, site principal d'aromatation chez la femme ménopausée, mais aussi dans le tissu mammaire normal et tumoral.

Ainsi, depuis quelques années, la génération des molécules inhibant l'aromatase a été développée et commercialisée pour le traitement du cancer du sein.

1.3.5.2. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein

Ces médicaments ont montré une équivalence d'efficacité aux progestatifs dans un certain nombre d'essais, voire pour certaines molécules une efficacité qui semble supérieure, et moins d'effets indésirables. C'est pourquoi ces médicaments sont actuellement indiqués de manière préférentielle dans le cancer du sein métastatique en seconde ligne avant les progestatifs.

D'autre part des travaux comparant l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase au Tamoxifène ont également montré une équivalence d'efficacité et même un peu moins d'effets indésirables (moins d'accidents thromboemboliques). La place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein fera l'objet de la troisième partie de cette thèse.

Pour l'instant, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés pour les cancers du sein métastasés hormonodépendants post-ménopausiques après échec ou intolérance au Tamoxifène (exception faite pour l'ARIMIDEX® qui possède également l'AMM en traitement adjuvant).

2. Les anti-oestrogènes.

2.1. Le Tamoxifène [79]

2.1.1. Rappels historiques

La découverte du Tamoxifène dans les années 1960 a révolutionné le traitement hormonal du cancer du sein.

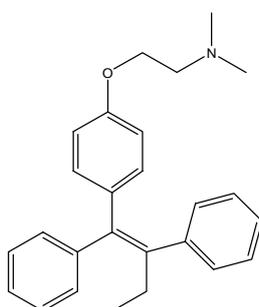


Figure 15 : Formule chimique du Tamoxifène

Il s'agit d'un dérivé œstrogénique dont diverses substitutions ont été effectuées pour réduire au maximum son effet œstrogénique tout en gardant son effet de captation par les récepteurs des œstrogènes.

Le Tamoxifène est né de la recherche hormonale et notamment contraceptive. Dès 1933, Cook avait montré que certains produits synthétiques dépourvus du noyau phénantrène avaient une activité oestrogénique. Parmi eux les triphényléthylènes pouvaient avoir un effet « oestrogène like » chez l'animal mais aussi un effet antagoniste. C'est ainsi qu'est né le Tamoxifène synthétisé en 1966 après l'éthamoxytriphétol (MER25) et le Clomiphène inducteur puissant de l'ovulation.

Les premières études cliniques du Tamoxifène ont commencé en Angleterre, puis en France, dès 1971 par le laboratoire Jordan et Nicholson qui montra son effet supprimeur sur la carcinogénèse mammaire du rat. L'autorisation de mise sur le marché est donnée après les phases III en 1976 et la drogue est exportée aux USA où la FDA l'approuve en 1978.

Dans la décennie suivante, l'utilisation plus systématique des dosages de récepteurs hormonaux découverts en 1967 par Jensen permet de mieux préciser les indications et de préciser le taux d'efficacité, la durée d'action et les effets secondaires, qui paraissent suffisamment rares et bénins, en maladie avancée ou métastatique pour que soient proposés des essais de traitement adjuvant d'abord court 1 à 2 ans puis prolongé 5 voire 10 ans.

Les premiers résultats de ces études arrivent en 1984-1985 et témoignent de l'effet bénéfique sur la survie sans récurrence, la survie globale et même la prévention du second cancer du sein controlatéral dont on connaît la fréquence de 1% par an.

C'est à cette même époque en 1985 que Killackey remarque 3 cancers de l'endomètre sous Tamoxifène et conseille une étude de cette relation. Quatre ans plus tard, Fornander établit une fréquence plus élevée des cancers endométriaux et soulève le problème de la cancérogénicité du produit alors même qu'on commence à envisager de faire des essais de chimio-prévention. Une polémique survient inquiétant médecins et malades et conduit à des prises de position très fermes de la part du NCI et de FNCLCC. [59]

2.1.2. Mécanismes d'action du Tamoxifène [152]

2.1.2.1. Au niveau cellulaire

Trente ans après sa synthèse, les mécanismes d'action du Tamoxifène sont encore très mal connus. Chez l'animal, les effets sont très variables selon l'espèce, la dose et la durée d'administration.

Schématiquement, on peut dire qu'à faible dose (thérapeutique) le produit est surtout cytostatique et agit en se liant aux récepteurs d'oestrogènes comme anti-oestrogène pour altérer la transcription de certains gènes, diminuer la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire; il a toutefois des propriétés « oestrogène like » notamment pour l'induction de la transcription des gènes codant pour les récepteurs de progestérone mais aussi pour stimuler la croissance de certaines tumeurs humaines greffées chez la souris (carcinome de l'endomètre EnCa 101 -Gottardis 1988). Cet effet serait lié à une stimulation de synthèse d'acide phosphatidique par un mécanisme peut être non hormonal (les oestrogènes n'ont pas cet effet)

et cet acide agit comme 2^{ème} médiateur pour stimuler la croissance du cancer endométrial; il n'est plus observé à forte dose .

Il augmente également la phase G1 du cycle cellulaire, et entraîne les cellules d'un pool prolifératif rapide vers un pool prolifératif lent. Cet effet a pour conséquence de ralentir la prolifération cellulaire.

A plus forte dose (expérimentale) le produit peut avoir des effets beaucoup plus graves et être cytotoxique et potentiellement génotoxique et carcinogène.

Il présente un effet cytotoxique, en bloquant le cycle cellulaire en phase G1, ce qui provoque la mort cellulaire (le contrôle du cycle cellulaire est sous la dépendance de l'activation transcriptionnelle des gènes des cyclines et donc de l'accumulation des cyclines à différentes phases du cycle).

Il agit aussi sur des facteurs de croissance et de régulation autocrine en diminuant le TGF α (Transforming Growth Factor), l'FGF (Fibroblast Growth Factor) et l'IGF1 (Insulin Growth Factor), ce qui contribue à la régression des tumeurs mammaires; il augmente le TGF β promoteur ,inhibe la protéine kinase, se lie à la calmoduline, inhibe l'angiogenèse et reverse l'activité MDR de la gp170.Ces actions peuvent concerner des cellules dépourvues de récepteurs hormonaux et sont à la base de nouvelles utilisations du produit dans divers types tumoraux (tumeurs cérébrales, hépatocarcinome, mélanome...)et en association avec d'autres thérapeutiques.

L'utilisation de fortes doses en expérimentation a pu provoquer l'apparition de cancers chez le rat en particulier au niveau du foie, mais ceci pour des doses 1000 fois plus fortes et durant presque toute la vie de ces animaux. Ces observations sont aussi corrélées par l'observation d'adduits sur l'ADN qui n'ont cependant pas été retrouvés chez la femme traitée à dose thérapeutique. On a pu extrapoler que pour provoquer un cancer du foie chez la femme il faudrait administrer 80 comprimés de Tamoxifène par jour sur une période de 14 à 40 ans.

2.1.2.2. Au niveau tissulaire

Chez la femme, l'action du Tamoxifène est aussi diversifiée selon les tissus et le statut ménopausique:

- L'ovaire en préménopause est en hyperactivité avec des cycles ovulatoires. Sous Tamoxifène, on a pu décrire 8 grossesses normales et 1 cas de malformation : syndrome de Goldenhar et de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale, des kystes et leurs complications et une hyperoestrogénie parfois considérable .Il y a peu d'effet en post ménopause,
- Au niveau vaginal, on observe un effet anti-oestrogène avant la ménopause et un effet oestrogène après,
- Au niveau utérin, on observe un épaissement de l'endomètre en post ménopause. Les conséquences hormonales sont aussi variables: en post ménopause la FSH, la LH et la GH sont diminuées, la prolactine est non modifiée. En préménopause les résultats sont fonction de l'activité ovarienne mais souvent les oestrogènes sont élevés et peuvent même reverser l'action du Tamoxifène, les FSH ne sont pas diminuées et la GH est augmentée,
- Au niveau hépatique, c'est surtout le métabolisme lipidique qui peut être intéressé avec un effet « oestrogène like »: augmentation des HDL, VLDL et diminution des LDL de sorte que le rapport HDL/LDL est plutôt favorablement augmenté. Le LDL-cholestérol est diminué (12%) aussi bien en pré-ménopause qu'en post ménopause. Il existe aussi une diminution de l'antithrombine III qui contribue peut être aux complications thrombo-emboliques et une augmentation de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG),
- Sur le plan osseux, il existe une perte de minéralisation osseuse, 1.2 fois supérieure à la normale, en préménopause et un accroissement de cette minéralisation de 1.17% en post ménopause (effet oestrogène like); cette amélioration porte plus particulièrement sur l'os trabéculaire et concerne peu les extrémités. Elle est liée à une diminution de l'ostéocalcine avec diminution des phosphatases alcalines,

- Enfin sur le plan pharmacologique, il faut mentionner le phénomène de Flare-up initial qui survient dans 4 à 6% des cas avec une aggravation des symptômes qui témoignent le plus souvent d'une efficacité ultérieure .A la posologie de 20 mg/j le taux sanguin ne se stabilise qu'après 6 à 8 semaines de traitement. Le métabolisme hépatique conduit à un hydroxy-Tamoxifène très actif puis à une élimination biliaire lente puisqu'il faut attendre 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement, pour que le Tamoxifène ne soit plus retrouvé au niveau des récepteurs.

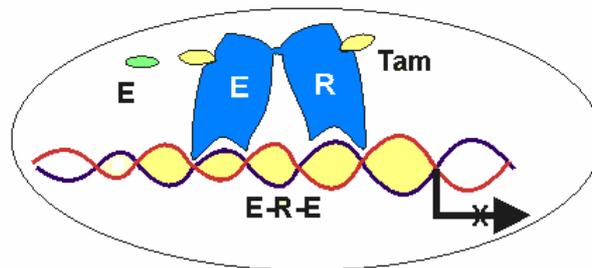


Figure 16 : Blocage de l'activité de transcription du récepteur des oestrogènes par le Tamoxifène [159]

Un certain nombre de laboratoires commercialisent cette molécule sous les noms de :

- NOLVADEX®
- KESSAR®
- ONCOTAM®
- TAMOFENE®
- TAMOXIFENE® (plusieurs laboratoires).

2.1.3. Indications thérapeutiques

Traitement du carcinome mammaire :

- Soit en traitement adjuvant (prévention des récurrences),
- Soit en traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est beaucoup plus importante chez les malades dont la tumeur contient des récepteurs de l'oestradiol et/ou de la progestérone. Le taux de réponse est de l'ordre de 50% chez les malades ayant des récepteurs œstrogéniques dans la tumeur primitive, et environ 15% chez des malades sans récepteur œstrogénique.

2.1.4. Propriétés pharmacodynamiques

Il s'agit d'un anti-estrogène, qui exerce son activité par inhibition compétitive de la liaison de l'oestradiol avec ses récepteurs. Par ailleurs, le Tamoxifène possède un effet oestrogénique sur plusieurs tissus tels que l'endomètre, l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

2.1.5. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le pic de concentration sérique de Tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.

Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%). La demi-vie de la molécule mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.

Le métabolisme se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites. Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante : son affinité pour les récepteurs de l'oestradiol est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule mère.

L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique. A l'arrêt du traitement, le Tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines et cela en raison de sa longue demi-vie.

2.1.6. Sécurité pré-clinique

Selon les espèces animales et les tests employés, le Tamoxifène s'est montré irrégulièrement mutagène, carcinogène et tératogène (hépatocarcinome chez le rongeur). Toutefois, en clinique, la responsabilité du Tamoxifène dans la survenue de cancers hépatiques n'est pas établie.

2.1.7. Posologie usuelle

En traitement adjuvant la dose recommandée est de 20 mg par jour en 1 à 2 prises. Les méta-analyses ont montré l'intérêt de donner un traitement adjuvant par Tamoxifène chez les femmes ménopausées pendant une durée d'environ 2 ans. Une étude de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer a montré l'intérêt de poursuivre cette hormonothérapie pendant un temps plus prolongé (et peut-être de façon définitive).

Dans la prise en charge des formes évoluées, les doses journalières sont comprises entre 20 et 40 mg répartis en 1 ou 2 prises.

2.1.8. Effets indésirables [61]

2.1.8.1. Chez l'ensemble des patientes traitées

- Un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies,
- Quelques cas d'accidents thrombo-emboliques ont été rapportés,
- Des troubles visuels incluant des cataractes, des modifications cornéennes et/ou des rétinopathies dans un petit nombre de cas, et pour lesquels un suivi ophtalmologique est conseillé,
- Des bouffées de chaleur et un prurit vulvaire en rapport avec l'effet anti-oestrogène,
- Des phénomènes nauséux rares cédant au fractionnement de la thérapeutique,
- Des leucorrhées peu importantes,
- Des éruptions cutanées ou une alopécie,
- En début de traitement on peut observer, rarement, une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur), une hypercalcémie chez des patientes présentant des métastases osseuses,
- Une leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement une neutropénie sévère.
- Des modifications des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, des anomalies hépatiques de type stéatose, cholestase et hépatite,
- Très rarement une rétention hydrosodée.

2.1.8.2. Chez la femme non ménopausée

Certains effets indésirables sont plus spécifiquement rapportés :

- Une aménorrhée ou des irrégularités du cycle,
- Une élévation importante des taux d'oestradiol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des métrorragies.

2.1.9. Contre indications

Hypersensibilité au Tamoxifène ou à l'un des excipients.

Grossesse et allaitement.

2.1.10. Mises en garde et précautions d'emploi

2.1.10.1. Mises en garde

Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre est augmenté dans la population traitée par Tamoxifène, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive (échographie abdomino-pelvienne annuelle et consultation gynécologique).

La prévention primaire du cancer du sein par le Tamoxifène (c'est-à-dire l'administration du produit à des femmes non atteintes) ne se justifie pas en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.

2.1.10.2. Précautions d'emploi :

a) Chez l'ensemble des patientes traitées

La détermination des taux de récepteurs de l'oestradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, avant de débiter le traitement, a une valeur pronostique.

Un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle,

En outre, la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal : des examens approfondis doivent alors être pratiqués. En effet, un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancer) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité oestrogénique du Tamoxifène sur l'endomètre, On note également la nécessité d'effectuer une surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements de longue durée (supérieure à deux ans).

b) Chez la femme non ménopausée

Le Tamoxifène, en tant qu'anti-estrogène, peut occasionner de fortes élévations des concentrations plasmatiques d'oestradiol (1000 à 2000 pg/ml). La femme non ménopausée se trouve ainsi exposée :

- Au maintien de sa fertilité, avec un risque de grossesse, théoriquement contre-indiquée en cas de cancer mammaire,
- A la survenue de kystes fonctionnels de l'ovaire, de métrorragies.

L'apparition de ces effets secondaires peut nécessiter la mise au repos de l'ovaire.

En raison d'un effet malformatif du Tamoxifène, retrouvé en expérimentation animale, il convient d'éliminer, avant toute prescription et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, la possibilité d'une grossesse. Il est nécessaire d'assurer une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé oestrogénique.

De plus il faut noter, que le cancer du sein contre-indique l'allaitement.

2.1.11. Résistance au Tamoxifène

Les traitements anti-oestrogènes améliorent la survie des patientes présentant un cancer du sein, cependant, des phénomènes de résistance surviennent fréquemment soit initialement, soit au cours du traitement.

Les mécanismes responsables de cette résistance ne sont pas encore clairement établis, de nombreuses hypothèses ont été suggérées : [27] [74] [107]

- Une altération de la structure et de la fonction du récepteur aux oestrogènes. Le RE α joue un rôle crucial dans la réponse aux antioestrogènes des tissus et des tumeurs, il est donc licite de penser qu'une perte ou une altération structurale du RE α puisse être responsable d'une résistance au Tamoxifène. Cependant, des études ont confirmé la présence de RE α chez des patientes en rechute après un traitement par Tamoxifène et la présence de transcrits du RE α chez des patientes âgées en rechute. Ce mécanisme ne correspond donc pas au mécanisme principal de résistance au Tamoxifène.

Une autre hypothèse suggère la présence de récepteur mutant ou variant non défectif au site de liaison de l'hormone ou au site de liaison de l'ADN, mais il peut s'agir

également d'un récepteur muté qui mime les effets oestrogènes induisant ainsi une prolifération cellulaire. Les travaux de Jordan sur un modèle de lignées de cancer du sein stimulées par le Tamoxifène montre une mutation ponctuelle du RE α dans une des lignées. Cette mutation a pour résultat le changement d'un acide aminé dans le domaine de liaison de l'hormone. Cette mutation augmente l'activité oestrogénique d'un analogue du Tamoxifène : le Raloxifène. Lorsque le Raloxifène est lié, cela induit une modification conformationnelle empêchant l'activation des coactivateurs du RE α . [67] [53].

- Des modifications de la pharmacocinétique du Tamoxifène,
- Stimulation d'un autre mécanisme d'activation post récepteur,
- Modification de l'équilibre antagoniste/agoniste du Tamoxifène : la dualité de l'effet du Tamoxifène a été démontrée *in vivo* et *in vitro*. Plusieurs études ont montré que la tumeur répond initialement à l'anti-oestrogène par inhibition de la prolifération et secondairement par une réponse proliférative. Cette hypothèse est encouragée par le fait que les patientes qui échappent aux anti-oestrogènes répondent en général à une autre hormonothérapie telle que les inhibiteurs de l'aromatase. Ces études suggèrent une altération post récepteur : les cellules ne répondent plus à l'effet inhibiteur du TGF β sécrété sous l'effet du Tamoxifène par les cellules tumorales et stromales. [105]

2.2. Le Torémifène [82]

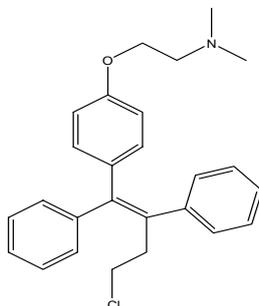


Figure 17 : Formule chimique du Torémifène

La molécule est commercialisée sous le nom de FARESTON®.

2.2.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.

L'administration de FARESTON® n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux oestrogènes.

2.2.2. Propriétés pharmacodynamiques

- Le Torémifène est un dérivé non-stéroïde du triphényléthylène. Comme les autres composés de cette famille, le Tamoxifène et le Clomifène, le Torémifène se lie aux récepteurs aux oestrogènes et peut exercer des effets oestrogéniques, anti-oestrogéniques ou les deux selon la durée du traitement, l'espèce animale étudiée, le sexe, l'organe cible et l'objectif choisi. Toutefois, en règle générale, les dérivés non-stéroïdiens du triphényléthylène exercent essentiellement une action anti-oestrogénique chez le rat et chez l'homme et oestrogénique chez la souris.
- Chez le rat femelle, la plus faible dose de Torémifène exerçant une activité oestrogénique intrinsèque sur l'utérus est environ 40 fois supérieure à celle du

Tamoxifène. Dans le même modèle, la dose efficace anti-oestrogénique la plus faible est 10 fois supérieure à celle du Tamoxifène, suggérant un ratio oestrogénique/anti-oestrogénique moindre pour le Torémifène que pour le Tamoxifène. Aucune donnée n'est disponible sur ce ratio chez l'homme. Chez les femmes ménopausées volontaires recevant une thérapie oestrogénique par voie orale ou transdermique, il a été montré que le Torémifène exerçait un effet anti-oestrogénique sur la muqueuse vaginale en réduisant l'index d'épaississement. Cet effet a été montré de manière reproductible pour des doses de Torémifène allant de 20 à 200 mg/jour, sans différence par rapport à ceux produits par 20 mg de Tamoxifène. Les faibles doses de Torémifène ne sont pas opposées à la stimulation oestrogénique de l'épithélium vaginal.

- Chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein, le traitement par Torémifène est associé à une diminution modérée de la cholestérolémie totale et de la teneur plasmatique en lipoprotéines de basse densité (LDL).
- Le Torémifène se lie spécifiquement aux récepteurs aux oestrogènes, en compétition avec l'oestradiol et inhibe la synthèse de l'ADN et la réplication cellulaire induites par les oestrogènes. Dans certains cancers expérimentaux et/ou après administration de doses élevées, le Torémifène provoque des effets anti-tumoraux non-oestrogène-dépendants.
- L'action anti-tumorale du Torémifène dans le cancer du sein est essentiellement liée à son effet anti-oestrogénique, bien que d'autres mécanismes d'action (expression des oncogènes, sécrétion de facteurs de croissance, induction d'apoptose et influence sur la cinétique du cycle cellulaire) peuvent également être impliqués dans l'activité anti-tumorale du produit.

2.2.3. Propriétés pharmacocinétiques

▪ Absorption

Le Torémifène est facilement absorbé *per os*. Le pic de concentration sérique apparaît en moyenne en 3 heures (2-5 heures). L'alimentation n'a pas d'effet sur l'absorption mais peut retarder l'atteinte du pic sérique de 1,5 à 2 heures. Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives.

▪ Distribution

- La courbe de concentration plasmatique est biphasique. La demi-vie de distribution est de 4 heures (2 à 12 heures), et celle de la phase d'élimination de cinq jours (2 à 10 jours).
- Le Torémifène est lié complètement aux protéines plasmatiques (>99,5%), principalement à l'albumine.
- Le Torémifène présente une cinétique sérique linéaire lorsqu'il est administré *per os* à la dose quotidienne de 11 à 680 mg. La concentration moyenne en Torémifène à l'état d'équilibre est de 0,9 µg/ml (0,6 à 1,3 µg/ml) après administration de la dose de 60 mg/jour.

▪ Métabolisme

- Le Torémifène est totalement métabolisé.
- Chez l'homme, son principal métabolite est le N-déméthyltorémifène, dont la demi-vie est de 11 jours (4 à 20 jours). La concentration du métabolite à l'état d'équilibre est environ 2 fois supérieure à celle de la substance mère. Son activité anti-oestrogénique est similaire à celle du Torémifène, mais son activité anti-tumorale est plus faible. Sa liaison aux protéines plasmatiques est encore plus complète que celle du Torémifène, supérieure à 99,9 %.
- Trois métabolites mineurs ont été détectés dans le sérum humain : le déaminohydroxy-torémifène, le 4-hydroxutorémifène, et le N,N didéméthyltorémifène. Les concentrations de ces métabolites du Torémifène qui

ont des propriétés hormonales intéressantes, sont trop faibles pour jouer un rôle biologique important.

- Elimination

Le Torémifène est éliminé essentiellement sous forme métabolisée dans les fécès. Une circulation entéro-hépatique est probable. Environ 10 % de la dose administrée est éliminée dans l'urine sous forme métabolisée. L'élimination étant lente, les concentrations sériques à l'état d'équilibre sont atteintes en 4 à 6 semaines.

2.2.4. Sécurité préclinique

La toxicité aiguë du Torémifène est faible, avec une DL50 par voie orale supérieure à 2000 mg/kg chez la souris et le rat. Dans les études de toxicité répétée, la principale cause de décès chez le rat a été la dilatation gastrique. Les observations des études de toxicité aiguë et chronique sont principalement liées aux effets hormonaux du médicament. Chez le rat, le Torémifène n'a entraîné aucun effet génotoxique ni carcinogène. Chez la souris, les oestrogènes induisent des tumeurs testiculaires et ovariennes ainsi que des ostéosarcomes et une hyperostose. Chez la souris, le Torémifène exerce une action de type oestrogénique, spécifique de l'espèce, et induit des tumeurs similaires. Ces résultats semblent de peu d'intérêt concernant la tolérance du médicament chez l'homme, pour lequel le Torémifène a une action principalement anti-oestrogénique.

2.2.5. Posologie usuelle

La dose recommandée est de 1 comprimé dosé à 60 mg par jour.

L'insuffisance rénale ne justifie aucun ajustement de posologie.

Le Torémifène doit être administré avec précaution chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

2.2.6. Effets indésirables

Les effets indésirables du Torémifène sont habituellement modérés. Ils sont essentiellement liés à l'action hormonale du produit.

Dans les études cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les suivants :

- Bouffées de chaleur (jusqu'à 20 %),
- Sueurs (14 %),
- Nausées (8 %),
- Leucorrhée (8 %),
- Etourdissements (4 %),
- Oedèmes (3 %),
- Douleurs (2 %),
- Vomissements (2 %).

Des effets indésirables moins fréquents ont également été décrits:

- Saignement vaginal,
- Douleur thoracique,
- Fatigue,
- Lombalgies,
- Céphalées,
- Dépigmentation cutanée,
- Prise de poids,
- Insomnie,
- Constipation,
- Dyspnée,
- Parésies,
- Tremblements,
- Vertiges,
- Prurit,
- Anorexie,
- Opacité réversible de la cornée.

Des manifestations thromboemboliques et quelques cas d'élévation des transaminases ont été rapportées.

Le traitement a été interrompu en raison de manifestations indésirables chez environ 3% des patientes, le plus souvent en raison de nausées, vomissements, vertiges, hypercalcémie et saignement vaginal. L'apparition d'une hypercalcémie en début de traitement est possible, surtout en présence de métastases osseuses.

Une hypertrophie de l'endomètre peut se développer au cours du traitement en raison de l'action hormonale (oestrogénique partielle) du Torémifène. Il existe une augmentation du risque de modifications de l'endomètre (hyperplasie, polypes et cancer). Cela peut être dû au mécanisme sous-jacent de stimulation oestrogénique.

2.2.7. Contre indications

La présence d'une hyperplasie de l'endomètre et d'une insuffisance hépatique sévère sont des contre-indications à l'utilisation au long cours du Torémifène.

2.2.8. Mises en garde et précautions d'emploi

- Une surveillance attentive devra être exercée chez les patientes présentant une insuffisance cardiaque décompensée ou une angine de poitrine sévère.
- Les patientes présentant des métastases osseuses devront également être suivies attentivement en raison de la possibilité de survenue d'une hypercalcémie en début de traitement.
- Le Torémifène ne devra pas être administré chez les patientes ayant des antécédents de troubles thromboemboliques sévères.
- Grossesse et Allaitement

L'utilisation du Torémifène est réservée à la femme ménopausée. En raison du manque de données spécifiques, le Torémifène ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

3. Les inhibiteurs de l'aromatase

3.1. Généralités

L'aromatase ovarienne joue, bien sûr, un rôle beaucoup plus important pour la fabrication des œstrogènes que l'aromatase surrénalienne, tout au moins avant la ménopause. L'ovaire, en tant que glande endocrine, peut être considérée comme ayant deux compartiments. Le compartiment interstitiel ou stromal, soumis à l'action de la LH, qui contrôle la production d'androstènedione par les cellules stromales et le compartiment thécal, où les cellules de la granulosa, sous l'influence de la FSH, régulent la quantité d'aromatase présente, nécessaire à la fabrication d'œstrone et d'œstradiol. La quantité d'aromatase présente au moment de l'ovulation est 8 à 10 fois plus importante qu'au moment des règles.

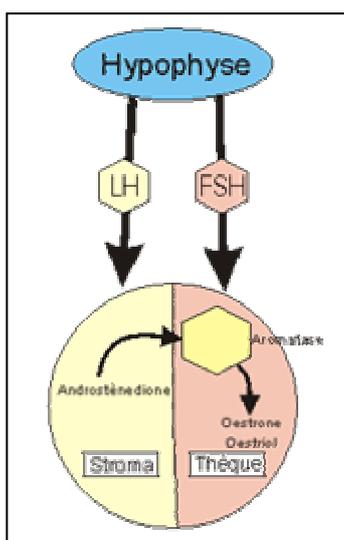


Figure 18 : Rôle de l'aromatase ovarienne [159]

Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstènedione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, les follicules pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales. Les inhibiteurs de l'aromatase suppriment cette activité.

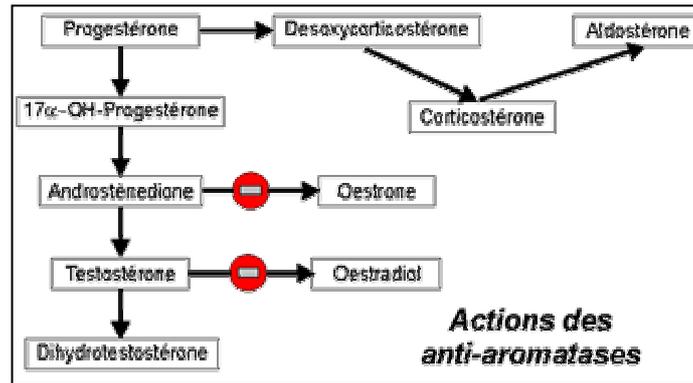


Figure 19 : Action des anti-aromatases [159]

L'aminogluthémide est l'anti-aromatase de référence. Il s'agit d'un agent initialement prescrit comme anti-convulsivant dans les années 1960, et qui a été retiré du marché compte-tenu de ses effets surrénaliens. L'aminogluthémide agit au niveau des surrénales en bloquant la chaîne de production des stéroïdes en empêchant le cholestérol de se transformer en Delta-5-pregnenolone ; d'autre part il inhibe l'aromatase périphérique des androgènes en œstrogènes par l'intermédiaire du cytochrome P450.

L'effet anti-corticosurrénalien n'existe qu'avec de fortes posologies d'aminogluthémide ; à faibles doses, seul persiste l'activité anti-aromatase. Néanmoins, il est nécessaire d'associer systématiquement à l'aminogluthémide de l'hydrocortisone dans le but d'une part de prévenir une éventuelle insuffisance cortico-surrénalienne, d'autre part d'éviter une élévation réactionnelle du taux d'ACTH qui entraînerait une augmentation de la sécrétion d'androgènes.

De nouveaux anti-aromatases ont été synthétisés: ils agissent par compétition directe avec l'enzyme (dérivés de l'imidazole), et empêchent directement la transformation des androgènes en œstrogènes (notamment dans le tissu cancéreux). Ils n'ont pas ou peu d'action au niveau des surrénales.

Ces produits ne sont actifs que chez la femme ménopausée.

L'activité aromatase dépend d'une enzyme, l'aromatase à proprement parlée, à laquelle se combine l'androgène (T), et un co-enzyme ou réductase.

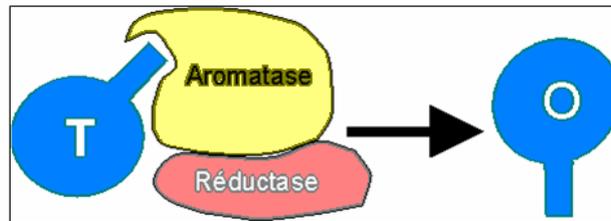


Figure 20 : Activité aromatase [159]

On distingue :

- Les **anti-aromatases de type I**, de nature stéroïdienne, regroupant les produits qui se fixent sur le site d'action de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes, de façon irréversible (inhibiteurs suicides). Pour pouvoir transformer à nouveau les androgènes en œstrogènes, les cellules cancéreuses doivent synthétiser à nouveau de l'aromatase. Ce sont : le Formestane (LENTARON®) et l'Exémestane (AROMASINE®).
- Les **anti-aromatases de type II** agissent sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire. Il s'agit de l'Anastrozole (ARIMIDEX®) et du Létrozole (FEMARA®).

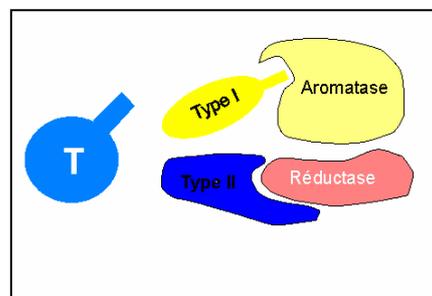


Figure 21 : Les deux types d'anti-aromatase

- Type I : compétitif avec l'androgène, avec une liaison irréversible,
 - Type II : action sur le coenzyme : réductase du cytochrome P 450
- [159]

Les effets indésirables de ces médicaments sont peu nombreux et généralement bénins. Dans le cancer du sein, les anti-aromatases ont une efficacité assez importante (environ 33% de réponses en première ligne chez les malades métastatiques).

La comparaison de l'Anastrozole et du Létrozole avec le Tamoxifène montre une efficacité approximativement identique avec l'anti-œstrogène, mais un moindre risque d'accidents thrombo-emboliques et bien sûr l'absence de cancers secondaires de l'endomètre. De ce fait, les anti-aromatases ont tendance à supplanter les anti-œstrogènes dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée.

Les différents essais comparant les deux classes de molécules seront étudiés au cours de la troisième partie.

3.2. Les inhibiteurs de l'aromatase de type I

3.2.1. Formestane [81]

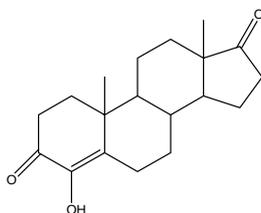


Figure 22 : Structure chimique du Formestane

Le Formestane était commercialisé sous le nom de LENTARON®. Il n'est plus commercialisé depuis Août 2003, du fait de la disponibilité de molécules équivalentes administrables par voie orale.

3.2.1.1. Indications thérapeutiques

Le Formestane était indiqué dans la prise en charge du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée, après échec des antioestrogènes type Tamoxifène.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les femmes présentant des récepteurs hormonaux négatifs aux oestrogènes.

3.2.1.2. Posologie usuelle

La posologie recommandée était d'une injection de 250 mg (1 ampoule) tous les 15 jours par voie IM.

Le traitement était poursuivi jusqu'à ce que l'on constate une nouvelle progression tumorale.

3.2.2. Exemestane [83]

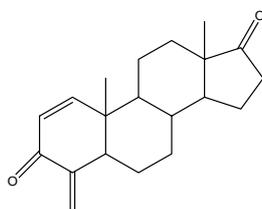


Figure 23 : Structure chimique de l'Exemestane

L'Exemestane est commercialisé sous le nom d'AROMASINE®.

3.2.2.1. Indications thérapeutiques

L'Exemestane est indiqué dans le traitement hormonal du cancer du sein à un stade avancé chez les femmes ayant atteint la ménopause naturellement ou artificiellement et dont la maladie a évolué après traitement antioestrogénique.

3.2.2.2. Propriétés pharmacodynamiques.

L'Exemestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel, l'androstènedione. Chez les femmes ménopausées, cette spécialité *per os* a diminué significativement les concentrations sériques en oestrogènes à partir d'une dose de 5 mg, atteignant une suppression maximale (> 90 %) avec une dose comprise entre 10 et 25 mg. Chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein, traitées avec une dose journalière de 25 mg, l'aromatase dans l'ensemble de l'organisme a été réduite de 98%.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée et soumise à un panel indépendant de relecture des dossiers, cette spécialité à la dose quotidienne de 25 mg a démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du délai jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport au traitement hormonal de référence : l'acétate de mégestrol. L'étude a été conduite chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par le Tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée.

L'Exemestane ne possède aucune activité progestative ou oestrogénique. Une légère activité androgénique, probablement due au dérivé 17-hydro, a été observée principalement aux doses élevées. Dans des études portant sur l'administration de doses quotidiennes multiples, cette spécialité n'a pas eu d'effet décelable sur la biosynthèse surrénalienne du cortisol ou de l'aldostérone, mesurée avant et après épreuve à l'ACTH, ce qui démontre sa sélectivité vis-à-vis des autres enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse. La substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde n'est donc pas nécessaire.

Une légère augmentation non dose-dépendante des taux sériques de LH et de FSH a été observée même à faibles doses : cet effet est toutefois attendu pour la classe pharmacologique et résulte probablement d'un rétro-contrôle au niveau hypophysaire suite à une réduction des taux d'oestrogènes qui stimule la sécrétion pituitaire des gonadotrophines également chez les femmes ménopausées.

3.2.2.3. Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

Après une administration orale, l'Exemestane est rapidement absorbé. La fraction de la dose absorbée par le tractus gastro-intestinal est importante. La biodisponibilité absolue chez l'homme n'est pas connue, mais l'on s'attend à ce qu'elle soit limitée dû à un important effet de premier passage hépatique. Chez le rat et le chien, un effet similaire est apparu avec une biodisponibilité absolue de 5%. Après administration d'une dose unique de 25 mg, les taux plasmatiques maximums de 18 ng/ml sont atteints après deux heures. L'ingestion concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité de 40%.

- Distribution

Le volume de distribution de l'Exemestane, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale est d'environ vingt litres. La cinétique est linéaire et la demi-vie terminale d'élimination est d'environ 24 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration. L'Exemestane et ses métabolites ne se fixent pas aux cellules sanguines.

L'Exemestane ne s'accumule pas d'une façon inattendue après des doses répétées.

- Métabolisme et excrétion

L'Exemestane est métabolisé par oxydation de la fonction méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction de la fonction 17-céto par l'aldocétoréductase après conjugaison. La clairance de l'Exemestane est d'environ 500 litres/heure, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale. Les métabolites sont soit inactifs soit moins actifs que le composé parent pour l'inhibition de l'aromatase.

La quantité de substance éliminée sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1% de la dose. Après une semaine, des quantités égales (40%) d'Exemestane radiomarqué au carbone 14 ont été retrouvées dans les urines et les fèces.

- Populations spéciales

Insuffisance rénale :

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave (Clcr <30 ml/min), l'exposition systémique à l'Exemestane a été le double de celle observée chez les volontaires sains. Etant donné le profil de tolérance de l'Exemestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

Insuffisance hépatique :

Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, l'exposition à l'Exemestane est 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires saines. Etant donné le profil de tolérance de l'Exemestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

3.2.2.4 Sécurité pré-clinique

- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'Exemestane *per os* est faible avec chez les rongeurs une dose létale DL 50>2000 mg/kg et chez le chien une bonne tolérance jusqu'à 1000 mg/kg.

- Toxicité chronique

Dans les études de toxicité par administration répétée, les doses maximales tolérées après un traitement d'un an ont été de 50 mg/kg/jour chez le rat et de 30 mg/kg/jour chez le chien, ce qui a produit une exposition systémique approximativement 3 à 6 fois supérieure à celle observée en clinique à la dose de 25 mg/jour. Dans toutes les espèces étudiées et pour les deux sexes, il y a eu des effets sur les organes reproducteurs et leurs annexes qui étaient liés à l'activité pharmacologique de l'Exemestane. Les autres effets toxicologiques (sur le foie, les reins ou le système nerveux central) ont été uniquement observés pour des expositions considérées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme si bien que leur apparition en clinique est peu probable.

- Mutagenèse :

L'Exemestane n'a pas été génotoxique pour les bactéries (test d'Ames), les cellules de Hamster chinois V79, les hépatocytes de rat ou dans le test du micronucleus de souris. Bien que l'Exemestane soit clastogène sur les lymphocytes *in vitro*, il ne l'était pas dans deux études *in vivo*.

- Toxicité sur la reproduction

Chez le rat et le lapin, cette spécialité a été embryotoxique pour des niveaux d'exposition systémique similaires à ceux obtenus chez l'homme pour une prise de 25 mg/jour. Il n'y a eu aucun signe de tératogénéité.

- Carcinogénéité

Compte tenu de l'indication thérapeutique visée, aucune étude de carcinogénéité n'a été conduite avec l'Exemestane.

3.2.2.5. Posologie usuelle

La dose d'Exemestane recommandée est de 25 mg par jour en une prise, à prendre avec des aliments (préférentiellement après un repas). Le traitement par Exemestane devrait être poursuivi jusqu'à ce qu'on obtienne un signe évident de l'évolution de la tumeur. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

3.2.2.6. Effets indésirables

Dans les études cliniques conduites avec l'Exemestane, les effets indésirables étaient en général bénins à modérés. Le taux d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables était de 2,8% pour l'ensemble de la population recevant une dose standard de 25 mg. Les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure à 10% étaient les bouffées de chaleur et les nausées. Les autres effets indésirables fréquents étaient une fatigue, une augmentation de la sudation et des vertiges.

Les autres effets indésirables moins fréquents, rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 2% étaient des céphalées, des insomnies, des douleurs, des éruptions cutanées, des douleurs abdominales, une anorexie, des vomissements, une dépression, une alopecie, des oedèmes périphériques ou des membres inférieurs, une constipation et une dyspepsie.

On a observé une diminution occasionnelle des lymphocytes chez approximativement 20% des patientes recevant l'AROMASINE®, en particulier chez celles présentant déjà une lymphocytopénie. Cependant, les valeurs moyennes des lymphocytes chez ces patientes n'ont pas changé significativement au cours du temps et aucune augmentation des infections virales n'a été observée. Des cas de thrombocytopénies et de leucopénies ont été occasionnellement rapportés.

Une élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines a été parfois observée. Dans l'étude pivot contrôlée, ces élévations sont apparues chez la majorité des patientes présentant des métastases hépatiques ou osseuses ou présentant d'autres altérations hépatiques. Ces modifications peuvent être ou non liées à l'utilisation d'AROMASINE®.

3.2.2.7. Contre indications

Hypersensibilité à l'Exemestane ou à l'un des excipients.

3.2.2.8. Précautions d'emploi

Il est conseillé de déterminer préalablement les taux des récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, car la réponse au traitement est meilleure si les récepteurs sont positifs.

Pratiquer un examen gynécologique soigneux à la recherche d'un cancer de l'endomètre.

Ce produit est à utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

3.3. Inhibiteurs de l'aromatase de type II

3.3.1. Anastrozole [78]

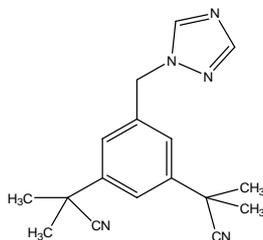


Figure 24 : Structure chimique de l'Anastrozole

L'Anastrozole est commercialisé sous le nom d'ARIMIDEX®.

3.3.1.1. Indications thérapeutiques

L'Anastrozole est indiqué dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.

- Soit en traitement adjuvant.
- Soit à un stade avancé.

3.3.1.2. Propriétés pharmacodynamiques

Cette spécialité est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, cette spécialité, à raison d'une dose quotidienne de 1mg, a freiné de plus de 80% la production de l'oestradiol dont la mise en évidence s'est effectuée par une méthode de dosage hautement sensible.

Dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé, les essais cliniques contrôlés ont démontré l'efficacité de cette spécialité :

- En 1ère ligne,
- En 2ème ligne après évolution sous Tamoxifène ou autres anti-oestrogènes.

Cette spécialité est dénuée de toute activité progestative, androgénique ou oestrogénique.

L'administration de cette spécialité jusqu'à 10 mg/j n'a aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après épreuve à l'A.C.T.H. Un apport de corticoïdes s'avère donc superflu.

Les études cliniques de phase III ont montré que cette spécialité est efficace dans le traitement du cancer du sein au stade avancé et en adjuvant chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.

En adjuvant une étude de phase III incluant 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable a montré que cette spécialité est statistiquement supérieure au Tamoxifène en terme de survie sans récurrence ($p= 0.015$).

Chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs, la supériorité statistique de cette spécialité est plus importante en terme de survie sans récurrence en comparaison au Tamoxifène ($p= 0.007$) et en terme de réduction de l'incidence du cancer du sein controlatéral ($p= 0.042$).

Chez les patientes recevant un traitement par chimiothérapie, cette spécialité n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport au Tamoxifène.

L'association de cette spécialité au Tamoxifène n'apporte pas d'efficacité supplémentaire par rapport au Tamoxifène seul.

3.3.1.3. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'Anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent classiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (patiente à jeun).

L'Anastrozole s'élimine lentement, la demi-vie d'élimination plasmatique étant de 40 à 50 heures. L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption sans influencer cependant sur l'ampleur de celle-ci. Il est peu vraisemblable que la légère

variation de la vitesse d'absorption constatée se traduit par un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques d'équilibre dans le cadre de l'administration de cette spécialité à raison d'une prise quotidienne unique.

Les concentrations plasmatiques en Anastrozole atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95% des cas. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'Anastrozole soient fonction du temps ou de la dose.

La pharmacocinétique de l'Anastrozole est indépendante de l'âge chez la femme ménopausée.

La liaison de l'Anastrozole aux protéines est de 40% environ.

L'Anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10% de la dose étant excrétés dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'Anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique et urinaire, n'inhibe pas l'aromatase.

La clairance orale apparente de l'Anastrozole chez des volontaires présentant une cirrhose du foie ou une insuffisance rénale stabilisée se situe dans les limites normales observées chez les volontaires sains.

3.3.1.4. Sécurité préclinique

- Toxicité aiguë

Chez les rongeurs, la DL 50 d'Anastrozole a été supérieure à 100 mg/kg/jour, par voie orale, et à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Chez le chien, la DL 50 par voie orale est supérieure à 45 mg/kg/jour.

- Toxicité chronique

Les études de toxicité par administration répétée ont été réalisées chez le rat et le chien. Au cours des études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'Anastrozole, mais les effets qui ont été observés aux doses minimales (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien : 3 mg/kg/jour, rat : 5 mg/kg/jour) étaient imputables soit aux propriétés pharmacologiques, soit à l'induction enzymatique de l'Anastrozole, et n'étaient associés à aucune modification toxique ou dégénérative.

- Mutagénicité

Absence de pouvoir mutagène ou clastogène.

- Etude toxicologique de la reproduction

Absence d'effet tératogène chez la rate et la lapine aux doses orales respectives de 1 et 0.2 mg/kg/jour. Les effets observés (hypertrophie du placenta chez les rates et avortements chez les lapines) étaient liés à la pharmacologie du médicament.

L'administration orale d'Anastrozole chez la rate entraîne une forte augmentation de l'infertilité à 1 mg/kg/jour et une diminution de la nidation à 0.02 mg/kg/jour. Ces effets sont complètement réversibles après 5 semaines d'arrêt du traitement.

Les portées nées de rates ayant reçu 0.02 mg/kg/jour du 17^{ème} jour de gestation au 22^{ème} jour après la mise bas se sont avérées non viables.

Ces effets étaient dus aux propriétés pharmacologiques du médicament sur la parturition.

Il n'y a eu aucun effet sur le comportement ou le potentiel de reproduction de la première génération attribuable au traitement reçu par la mère.

- Carcinogénicité

Une étude d'oncogénicité de 2 ans chez le rat a montré une augmentation de l'incidence chez la femelle des néoplasmes hépatiques et des polypes utérins et chez le mâle des adénomes thyroïdiens à la dose élevée de 25 mg/kg/jour.

La dose sans effet tumorigène (5 mg/kg/jour) détermine une exposition sanguine 25 fois supérieure à l'exposition humaine. Une étude d'oncogénicité à 2 ans chez la souris a entraîné une induction de tumeurs ovariennes bénignes à toutes les doses.

Cet effet est considéré comme relevant de l'activité de l'inhibiteur de l'aromatase.

3.3.1.5. Posologie usuelle

Chez la femme adulte la posologie est de un comprimé de 1 mg par jour.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

En traitement adjuvant, il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

3.3.1.6. Effets indésirables

Les effets indésirables se sont avérés généralement peu à modérément sévères, et n'ont que rarement donné lieu à l'arrêt du traitement.

Effets liés à l'activité pharmacologique du produit : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et raréfaction des cheveux.

D'autres effets ont également été signalés : troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), asthénie, somnolence, arthralgie, raideur articulaire, céphalées ou éruptions cutanées incluant de très rares cas d'atteintes cutanéomuqueuses du type érythème multiforme ou syndrome de Stevens-Johnson.

Des modifications hépatiques (augmentation des γ -GT ou, plus rarement, des phosphatases alcalines) ont été décrites chez des patientes porteuses d'un cancer du sein à un stade avancé, avec, pour la plupart des métastases hépatiques et/ou osseuses. L'imputabilité au traitement n'a pu être établie.

De légères augmentations du cholestérol total ont été observées.

Des saignements vaginaux ont été signalés peu fréquemment, principalement lors des premières semaines qui ont suivi le relais du traitement hormonal existant par ARIMIDEX®. Si les saignements persistent, un examen gynécologique doit être pratiqué.

3.3.1.7. Contre indications

Hypersensibilité à l'Anastrozole ou à un des excipients.

Traitement par oestrogènes en cours.

3.3.1.8. Précautions d'emploi

Il est conseillé de déterminer préalablement les taux des récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, car la réponse au traitement est meilleure si les récepteurs sont positifs.

Pratiquer un examen gynécologique soigneux à la recherche d'un cancer de l'endomètre.

Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

3.3.2. Létrozole [80]

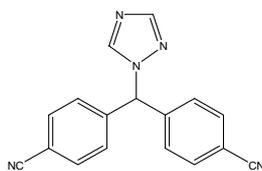


Figure 25 : Structure chimique du Létrozole

Le Létrozole est commercialisé sous le nom de FEMARA®.

3.3.2.1. Indications thérapeutiques

Le Létrozole est le traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antioestrogènes.

L'efficacité du Létrozole n'a pas été démontrée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

3.3.2.2. Propriétés pharmacodynamiques

Le Létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des oestrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée saine, des doses uniques de 0.1, 0.5 et 2.5 mg de Létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'oestradiol de respectivement 75, 78 et 78%, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48 à 78 heures.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, des doses quotidiennes de 0.1 à 5 mg diminuent les concentrations plasmatiques d'oestradiol,

d'oestrone et de sulfate d'oestrone de 75 à 95% par rapport aux valeurs initiales, chez l'ensemble des patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0.5 mg, la plupart des taux d'oestrone et de sulfate d'oestrone se situent au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression oestrogénique plus marquée est obtenue avec ces doses.

La suppression oestrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patients.

L'inhibition par le Létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été notée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy- progestérone ou d'A.C.T.H., ni au niveau de l'activité de la rénine plasmatique, chez les patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de Létrozole de 0.1 à 5 mg. Une stimulation par l'A.C.T.H., réalisée au bout de 6 à 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0.1 ; 0.25 ; 0.5 ; 1 ; 2.5 et 5 mg, n'a indiqué aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification n'a été observée au niveau des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) chez les femmes ménopausées saines avec des doses uniques de 0.1 ; 0.5 et 2.5 mg de Létrozole, ni au niveau des concentrations plasmatiques d'androstènedione, chez les patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes. Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le Létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

3.3.2.3. Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

Le Létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue : 99.9%). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption (t_{max} médian : 1 heure à jeun versus 2 heures en postprandial, et C_{max} moyenne : 129 ± 20.3 nmol/l à jeun versus 98.7 ± 18.6 nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le Létrozole peut donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

- Distribution

La liaison du Létrozole aux protéines plasmatiques est de 60% environ et concerne principalement l'albumine (55%). La concentration du Létrozole au niveau des hématies représente 80% environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2.5 mg de Létrozole radiomarké, environ 82% de la radioactivité plasmatique correspondent au médicament inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du Létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1.87 ± 0.47 l/kg.

- Métabolisme et élimination

La clairance métabolique en un métabolite carbinol dépourvu d'action pharmacologique est la principale voie d'élimination du Létrozole ($Cl_m = 2.1$ l/h) mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 se sont avérés capable de transformer le Létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du Létrozole. Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de Létrozole radiomarké à des volontaires ménopausées saines, $88.2 \pm 7.6\%$ de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et $3.8 \pm 0.9\%$ dans les fèces.

Au moins 75% de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ($84.7 \pm 7.8\%$ de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9% à deux métabolites non identifiés et 6% au Létrozole inchangé.

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 jours. Après une administration quotidienne de 2.5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2.5 mg, et sont environ 1.5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui indique une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du Létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2.5 mg.

Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du Létrozole.

L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du Létrozole.

- Groupes particuliers de patientes :

Lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures allant de 9 à 116 ml/min), aucun effet n'a été retrouvé sur la pharmacocinétique du Létrozole après l'administration d'une dose unique de 2.5 mg.

Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'AUC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire modérée ont été de 37% supérieures à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude comparant la pharmacocinétique de Létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie sévère avec insuffisance hépatocellulaire sévère, à des volontaires sains (N= 8), l'AUC et la demi-vie augmentent respectivement de 95% et 187%. Ainsi cette spécialité doit être administrée avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes.

3.3.2.4. Sécurité pré-clinique

De nombreuses études de sécurité pré-cliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cible.

Le Létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le Létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration répétée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action pharmacologique du médicament. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0.3mg/kg pour les deux espèces.

Les études *in vitro* et *in vivo* du potentiel mutagène du Létrozole n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une moindre incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de Létrozole.

L'administration orale du Létrozole à des rates gestantes a provoqué une légère augmentation de l'incidence des malformations foetales chez ces animaux traités. Cependant, il n'a pas pu être démontré si cela était une conséquence des propriétés pharmacologiques (inhibiteur de la synthèse des oestrogènes) ou d'un effet propre du Létrozole.

Les observations pré-cliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du médicament, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

Ces données confirment donc les contre-indications mentionnées aux rubriques contre-indications et grossesse et allaitement.

3.3.2.5. Posologie usuelle

La dose recommandée de Létrozole est de 2.5mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée. En traitement adjuvant, il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

3.3.2.6. Effets indésirables

Lors des essais cliniques, les effets indésirables ont généralement été discrets à modérés et rarement assez sévères pour imposer l'arrêt du traitement. Un certain nombre d'effets indésirables ont pu être attribués soit à la maladie sous-jacente, soit aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (telles que les bouffées de chaleur ou une perte de cheveux).

Les effets indésirables ont été peu nombreux ; les plus fréquents ont été : céphalées, nausées, oedème périphérique, fatigue, bouffées de chaleur, alopecie, éruption (y compris éruption érythémateuse et éruption maculopapuleuse), vomissements, dyspepsie, prise de poids, douleurs ostéomusculaires (y compris douleurs des membres supérieurs, dorsalgies, douleurs des membres inférieurs, douleurs osseuses), anorexie.

Les autres effets indésirables, dont la relation au traitement était possible, et observés occasionnellement, ont été : saignement vaginal, leucorrhée, constipation, thrombophlébite, perte de poids, oedème généralisé, étourdissements, dyspnée, modification du nombre des lymphocytes et augmentation des transaminases.

Bien qu'une hypertension artérielle ait parfois été observée avec la dose de 0.5mg de Létrozole, aucun cas n'a été rapporté avec la dose de 2.5 mg.

3.3.2.7. Contre indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

Pré-ménopause

Grossesse ou allaitement

3.3.2.8. Précautions d'emploi

Il est conseillé de déterminer préalablement les taux des récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, car la réponse au traitement hormonal est meilleure si les récepteurs sont positifs.

Pratiquer un examen gynécologique soigneux à la recherche d'un cancer de l'endomètre.

Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

Partie III :
ESSAIS CLINIQUES COMPARANT LES INHIBITEURS DE
L'AROMATASE AU TAMOXIFENE

Les inhibiteurs de l'aromatase sont une nouvelle alternative à l'hormonothérapie. Ces molécules ne s'adressent qu'aux femmes ménopausées. De nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours de réalisation afin de déterminer le réel avantage de cette catégorie de médicaments par rapport au traitement de référence de 5 ans par Tamoxifène.

Un certain nombre de questions sont encore à élucider et nécessitent la mise en œuvre d'études cliniques :

- Faut-il mieux 5 ans de Tamoxifène ou 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ?
- La mise en place d'un traitement relais Tamoxifène/inhibiteur de l'aromatase présente-t-elle un intérêt ?
- Y a-t-il un intérêt à poursuivre une hormonothérapie par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase après 5 ans de Tamoxifène ?

Ces diverses questions ont trouvé leur réponse au cours de divers essais cliniques.

1. Faut-il mieux 5 ans de Tamoxifène ou 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ? [13]

1.1. Etude ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)

1.1.1. Rationnel de l'étude

Le Tamoxifène est le traitement de référence dans la prise en charge des femmes présentant une tumeur hormonosensible. Un traitement de 5 ans avec le Tamoxifène permet de réduire les taux de récidives de 47% et de décès de 25% chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs. Le Tamoxifène est un antagoniste partiel des récepteurs aux oestrogènes. Ainsi son action agoniste partiel présente certains effets favorables (par exemple : diminution de la perte osseuse) mais peut être responsable d'effets délétères dangereux. Bien que le Tamoxifène soit généralement bien toléré, son utilisation peut provoquer des complications gynécologiques parmi lesquelles on peut noter des cancers de l'endomètre qui sont temps dépendants et doses dépendants [136].

On note également une augmentation du risque thrombo-embolique, plus particulièrement lorsque la patiente reçoit une chimiothérapie.

Dans le milieu des années 1990, les inhibiteurs de l'aromatase sont devenus disponibles, initialement pour les patientes ménopausées avec un cancer du sein à un stade avancé et pour lesquelles le traitement par Tamoxifène a échoué. L'Anastrozole (ARIMIDEX®), qui a été disponible en 1995, est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase hautement sélectif et actif par voie orale.

Dans les tumeurs à un stade avancé, l'Anastrozole est bien toléré et augmente significativement la survie en comparaison à l'acétate de megestrol en seconde ligne de traitement [24]. Il a également été démontré que l'Anastrozole augmente la survie sans récurrence, en première intention par rapport au Tamoxifène.

Une analyse combinée de 2 essais a démontré que l'Anastrozole donne des résultats au moins comparables à ceux du Tamoxifène dans la population générale et permet une augmentation significative de la survie sans rechute chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs hormonaux positifs. De plus l'Anastrozole diminue les risques d'accidents thrombo-emboliques ainsi que les saignements vaginaux. Par conséquent, le Tamoxifène a été détrôné de sa place de standard dans la prise en charge, en première ligne, des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé, par l'Anastrozole.

L'étude ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) a comparé la mise en place d'un traitement adjuvant par Anastrozole seul ou associé au Tamoxifène.

L'étude a pour objectif de répondre à plusieurs questions :

- L'Anastrozole est-il aussi efficace que le Tamoxifène dans la prise en charge des femmes ménopausées présentant un cancer du sein opérable ?
- L'Anastrozole présente-t-il un intérêt en terme de sécurité d'emploi et d'effets indésirables par rapport au Tamoxifène ?
- L'association du Tamoxifène à l'Anastrozole apporte-t-elle un intérêt en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi par rapport au Tamoxifène seul ? (L'association des deux molécules peut présenter un intérêt en raison des modes d'actions différents).

1.1.2. Méthodologie de l'étude

1.1.2.1. Population

Les patientes volontaires pour participer à l'étude devaient:

- Etre des femmes ménopausées présentant un cancer du sein invasif histologiquement prouvé qui avaient bénéficié d'un traitement chirurgical et chimiothérapique et qui doivent recevoir une hormonothérapie.
- Présenter des récepteurs hormonaux positifs, ou de statut inconnu.

1.1.2.2. Méthodologie

L'étude a cherché à étudier deux hypothèses :

- Le fait que l'efficacité de l'Anastrozole est au moins comparable à celle du Tamoxifène,
- Le fait que l'association Tamoxifène et Anastrozole est plus efficace que le Tamoxifène seul dans la prise en charge du cancer du sein à un stade précoce chez des patientes ménopausées.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans récurrence.

Les objectifs secondaires étaient :

- L'évaluation de la durée jusqu'à récurrence,
- L'incidence des cancers du sein contralatéraux,
- Les rechutes à distance,
- La survie globale.

L'étude ATAC a été menée dans 23 pays. Cette étude présentait trois bras :

- Un bras Tamoxifène 20 mg et Anastrozole placebo,
- Un bras Tamoxifène placebo et Anastrozole 1 mg,
- Un bras Tamoxifène 20 mg et Anastrozole 1 mg.

1.1.3. Résultats de l'étude

1.1.3.1. Population

9366 patientes, dans 381 centres différents et originaires de 21 pays, ont été incluses entre le 12 juillet 1996 et le 24 mars 2000 (Figure 26). Parmi ces patientes, 125 étaient en réalité non incluables : 70 étaient trop jeunes ou non ménopausées, 25 avaient souffert antérieurement d'un cancer et 20 avaient utilisé un traitement non autorisé dans les trois mois précédents la randomisation.

Les groupes de traitement étaient homogènes au niveau des caractéristiques des patientes, des tumeurs et de leur traitement initial. Au moment de l'analyse intermédiaire (29 juin 2001 ; durée médiane 33,3 mois) 7876 patientes (soit 84% des femmes) avaient déjà reçu 99% de leur traitement.

1.1.3.2. Résultats

1079 événements ont été décrits (soit chez 11.5% des patientes) (Tableau XIII), parmi ceux-ci 850 (soit 79%) étaient des rechutes ou des cancers du sein contralatéraux et 229 (21%) des décès en l'absence de récurrence.

La survie sans rechute était significativement supérieure dans le groupe Anastrozole seul par rapport aux groupes Tamoxifène seul (taux de risques de rechute : 0.83) et Tamoxifène + Anastrozole (taux de risque de rechute : 0.81) (Figure 27).

On ne constate pas de différence significative entre les groupes Tamoxifène et Tamoxifène + Anastrozole. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans était estimé à 89.4% ; 87.4% et 87.2% respectivement pour les groupes Anastrozole seul, Tamoxifène seul et Anastrozole + Tamoxifène.

Le risque de rechute était réduit dans le groupe Anastrozole seul par rapport au groupe Tamoxifène. L'Anastrozole s'avère également plus efficace par rapport à l'association Tamoxifène + Anastrozole. On ne retrouve pas de différences significatives entre le groupe Tamoxifène et le groupe Tamoxifène + Anastrozole.

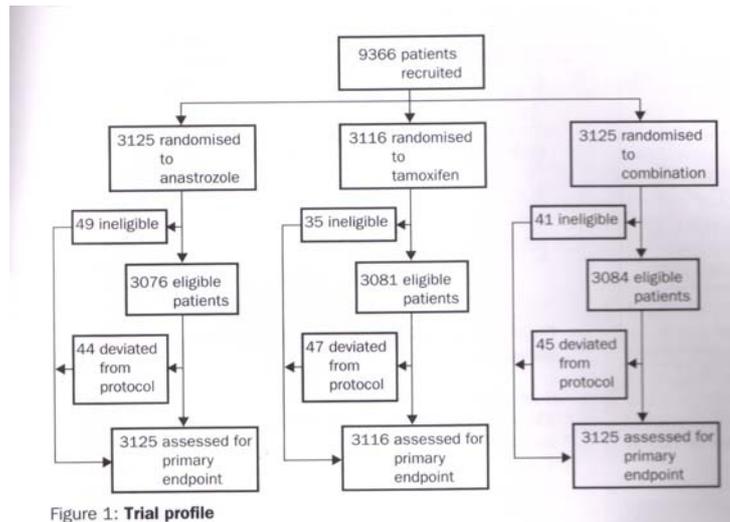


Figure 1: Trial profile

Figure 26 : Profil de l'étude [139]

Tableau XIII : Distribution des événements [139]

	Anastrozole (n=3125)	Tamoxifen (n=3116)	Combination (n=3125)	Total (n=9366)
First events				
Local recurrence	67	83	81	231
Distant recurrence*	158	182	204	544
Contralateral breast cancer	14	33	28	75
Invasive	9	30	23	62
Ductal carcinoma in situ	5	3	5	13
Deaths before recurrence	78	81	70	229
Total	317 (10.1%)	379 (12.2%)	383 (12.3%)	1079 (11.5%)
Events at any time				
Distant recurrence*	180	203	232	615
Deaths after recurrence	122	122	145	389
All deaths	200	203	215	618

*Including five deaths (two on anastrozole, one on tamoxifen, and two on the combination), which were attributed to breast cancer without prior information about recurrence.

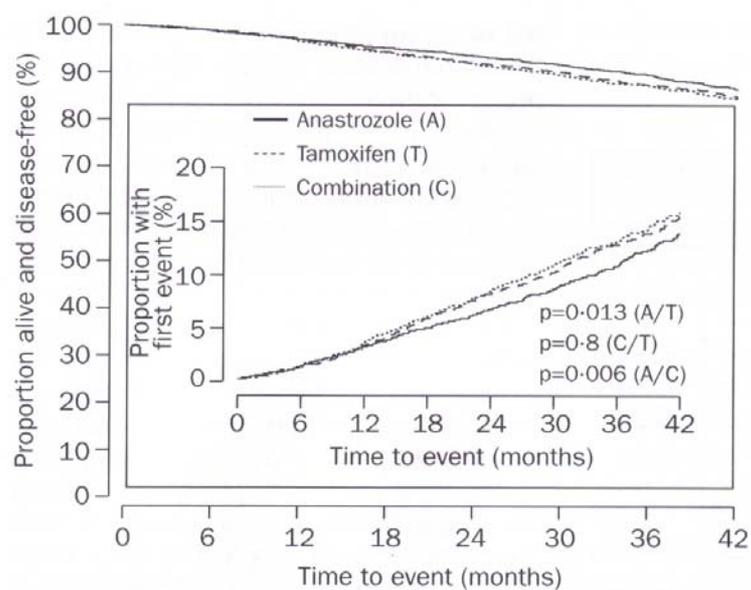


Figure 27 : Courbe de Kaplan Meier relative à la survie sans récidive [139]

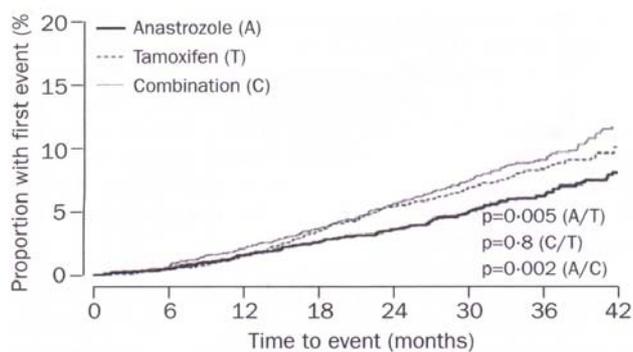


Figure 28 : Probabilité de récidive chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs [139]

1.1.3.3. Facteurs pronostic

Les taux de rechute étaient trois fois supérieurs chez les femmes présentant des tumeurs avec des récepteurs hormonaux négatifs par rapport à celles avec des récepteurs hormonaux positifs.

L'intérêt de l'Anastrozole par rapport au Tamoxifène, en terme de temps jusqu'à récurrence, n'est pas clairement démontré dans les sous groupes tumeurs avec des récepteurs hormonaux négatifs et chez les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie préalable.

Dans la population présentant des récepteurs hormonaux positifs, les taux de risques de survenue d'une récurrence étaient de 0.78 pour les groupes Anastrozole *versus* Tamoxifène, 0.76 pour les groupes Anastrozole *versus* Anastrozole + Tamoxifène et 1.02 pour les groupes Anastrozole + Tamoxifène *versus* Tamoxifène seul (Figure 28).

Les taux de survie à 3 ans étaient estimés à 91.2% pour le groupe Anastrozole, 89.3% pour le groupe Tamoxifène et 88.9% pour le groupe Tamoxifène + Anastrozole.

La durée sans rechute était supérieure dans le groupe Anastrozole par rapport au groupe Tamoxifène, chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs. On ne constate par contre pas de différence significative entre les groupes Tamoxifène seul et Tamoxifène + Anastrozole. Chez les patientes présentant des récepteur hormonaux négatifs, il n'y a pas de différence entre les groupes Tamoxifène seul et Tamoxifène + Anastrozole.

On constate une diminution du risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral dans le groupe Anastrozole par rapport au Tamoxifène de 58%.

L'association Tamoxifène + Anastrozole ne présente pas d'intérêt en terme de risque de cancer controlatéral par rapport au Tamoxifène seul.

615 rechutes à distance ont été enregistrées. Parmi ces dernières, 389 ont provoqué le décès des patientes. En plus, 229 décès ont été enregistrés sans qu'aucune rechute n'ait été signalée. Les comparaisons entre les groupes Anastrozole et Tamoxifène ne seront effectuées qu'après la survenue d'au moins 704 événements.

1.1.3.4. Effets indésirables

Aucune différence de tolérance entre les groupes Tamoxifène et Tamoxifène + Anastrozole n'a pu être observée. On a constaté une diminution significative des bouffées de chaleur, des saignements vaginaux, des accidents thromboemboliques, des troubles cérébraux ischémiques, et des cancers de l'endomètre par l'Anastrozole, en comparaison au Tamoxifène. En revanche, il a été observé une augmentation des troubles musculo-squelettiques et des fractures liés à l'utilisation de l'Anastrozole. La prise de poids était similaire dans les trois groupes avec une prise de poids de 1.65kg, soit en moyenne 2.5%, après deux ans de traitement. Les trois types de traitement ont été bien tolérés chez la plupart des patientes (tableau XIV).

Tableau XIV : Evénements indésirables [139]

	Anastrozole (n=3092)	Tamoxifen (n=3094)	Combination (n=3097)
All adverse events	2821 (91.2%)	2845 (92.0%)	2845 (91.9%)
Drug-related adverse events	1734 (56.1%)	1962 (63.4%)	1979 (63.9%)
Serious adverse events*	685 (22.2%)	755 (24.4%)	753 (24.3%)
Drug-related serious adverse events	83 (2.7%)	178 (5.8%)	152 (4.9%)
Overall withdrawal	676 (21.9%)	803 (26.0%)	819 (26.4%)
Withdrawal due to adverse events	241 (7.8%)	342 (11.1%)	337 (10.9%)
Withdrawals due to drug-related adverse events	159 (5.1%)	223 (7.2%)	228 (7.4%)

Patients can be included in more than one category. *Defined as those that were fatal, life-threatening, required hospital admission, caused disability or incapacity, or required medical intervention to prevent permanent impairment or damage.

1.1.4. Discussion

L'hormonothérapie des cancers du sein a été considérablement améliorée depuis l'arrivée du Tamoxifène dans les années 1970. En effet, l'administration de Tamoxifène sur une période de cinq ans, chez des patientes ménopausées ou non, présentant des récepteurs hormonaux positifs a permis de réduire de 47% le taux de récurrence et de 26% le taux de mortalité [40].

Malgré une tolérance correcte du Tamoxifène, 30% des patientes se plaignent de bouffées de chaleur, de saignements vaginaux. Il faut également prendre en compte les risques de cancer de l'endomètre et d'accidents thromboemboliques [98] [15] qui sont beaucoup moins fréquents mais beaucoup plus graves.

C'est pour ces diverses raisons que l'essai ATAC a été réalisé afin de se rendre compte de l'intérêt de l'Anastrozole (qui ne présente pas d'activité agoniste partiel au niveau des récepteurs aux oestrogènes) par rapport au Tamoxifène et également de l'intérêt de l'association Tamoxifène + Anastrozole qui en théorie pourrait présenter une activité synergique en raison des mécanismes d'actions différents.

L'analyse intermédiaire a été réalisée alors que 43% des patientes n'avaient reçu que 2-3 ans de traitement et 30% 3 à 4 ans de traitement.

Au cours de cette analyse, l'Anastrozole s'est révélé être significativement plus efficace que le Tamoxifène (taux de survie sans rechute à 3 ans de 89.4% *versus* 87.4%) avec une réduction de 19% du risque de récurrence

Ce résultat est encore supérieur dans le sous-groupe présentant des récepteurs hormonaux positifs. Cependant, l'Anastrozole ne s'avère pas plus efficace que le Tamoxifène chez les patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs.

L'association Tamoxifène + Anastrozole donnait des résultats équivalents à ceux du Tamoxifène seul et dans tous les cas inférieurs à ceux de l'Anastrozole. Les interactions pharmacocinétiques sont certainement en cause dans la moindre efficacité de l'association.

Il est important de prendre en compte les effets indésirables des traitements en raison de leur administration sur une longue période ainsi que les risques individuels pour chaque patient.

A la suite de la première analyse, le bras Anastrozole + Tamoxifène avait été interrompu en raison de sa moindre efficacité. Une nouvelle analyse a été effectuée dont les résultats ont été publiés le 8 décembre 2004

Cette analyse a été effectuée après une durée médiane de traitement de 68 mois ; l'Anastrozole apporte une amélioration significative en terme de survie sans récurrence (575 évènements *versus* 651) et durée jusqu'à rechute, notamment chez les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs (Figure 29).

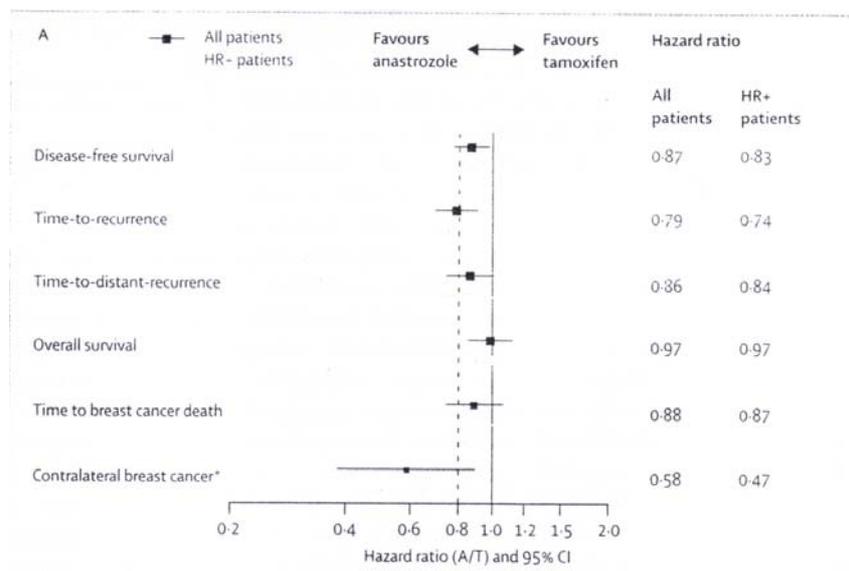


Figure 29 : Réponse aux objectifs chez toutes les patientes et chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs [140]

Le taux de cancer du sein controlatéral était également considérablement abaissé (réduction de 42% par rapport à un groupe témoin).

831 patientes sont décédées : 500 (soit 60%) en raison d'une rechute de leur cancer et 331 (40%) sans signe de récurrence mais pour des raisons variables. Cependant la survie globale était similaire pour les groupes Anastrozole et Tamoxifène : une diminution de 12% de décès par cause de cancer du sein n'est pas significative. Des analyses ultérieures démontreront peut être le contraire.

Cette nouvelle analyse confirme l'efficacité et la tolérance envers l'Anastrozole dans la prise en charge, en première intention, du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

L'étude ATAC a prouvé l'efficacité de l'ARIMIDEX® en terme de survie sans récurrence par rapport au Tamoxifène chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein. Les données relatives à la survie globale ne sont actuellement pas disponibles.

1.2. Etude BIG (Breast International Group)

La comparaison de l'efficacité entre 5 ans de Tamoxifène et 5 ans d'inhibiteurs d'aromatase ne concerne que les deux premiers bras de cet essai (A et B).

1.2.1. Rationnel de l'utilisation du Létrozole

Le Létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, actif par voie orale et hautement spécifique. [17] ; [25] ; [16] ; [72]

1.2.1.1. Comparaison à l'aminoglutéthimide

Le Létrozole s'avère être 150 à 200 fois plus efficace *in vitro* que la première génération d'inhibiteurs de l'aromatase, comme l'aminoglutéthimide, et plus de 10000 fois plus efficace *in vivo*. De plus, le Létrozole ne présente pas d'effet anticorticosurrénalien, et ce même à des doses élevées.

Le potentiel élevé du Létrozole, ainsi que sa haute sélectivité expliquent son profil pharmacologique et son large index thérapeutique.

1.2.1.2. Etude pivot AR/BC 2

AR/BC 2 est un essai de phase IIb/III, randomisé, en double aveugle, multicentrique et international qui vise à comparer 2 doses de Létrozole : 0.5 et 2.5 mg par jour par voie orale avec l'acétate de Megestrol (MEGACE®) à la dose de 160 mg *per os*, en traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé et présentant des récepteurs hormonaux positifs ou des récepteurs hormonaux de statut inconnu. [36]

Cette étude révèle une supériorité du Létrozole à 2.5 mg par rapport au MEGACE® en terme à la fois d'efficacité mais également de sécurité d'emploi.

1.2.1.6. Etude AR/BC 3.

AR/BC 3 est un essai de phase IIb/III, en ouvert, randomisé, multicentrique et international, comparant le Létrozole à la dose quotidienne de 0.5 mg ou 2.5 mg avec l'aminoglutéthimide à la dose de 250 mg, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, et pour lesquelles on a constaté un échec des anti oestrogènes.

Le Létrozole à la dose de 2.5 mg est significativement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme de temps de progression et temps jusqu'à échappement au traitement.

En terme de survie globale, le Létrozole à 2.5 mg est supérieur à la fois au Létrozole à 0.5 mg et à l'aminoglutéthimide.

De plus, on constate que le Létrozole présente une tolérance supérieure par rapport à l'aminoglutéthimide.

1.2.2. Protocole BIG

1.2.2.1. Objectifs de l'essai

L'objectif de l'essai est d'évaluer l'indication du Létrozole en traitement hormonal adjuvant chez des patientes ménopausées ayant un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs en comparant :

- 5 ans d'hormonothérapie adjuvante par Tamoxifène,
- 5 ans d'hormonothérapie adjuvante par du Létrozole 2,5mg,
- 2 ans de Tamoxifène suivi de 3 ans de Létrozole 2,5mg,
- 2 ans de Létrozole suivi de 3 ans de Tamoxifène.

Les critères de comparaison sont :

- la survie globale,
- la survie sans récurrence ni événement clinique,
- la sécurité d'emploi et la tolérance.

1.2.2.2. Caractéristiques de la population

Les patientes voulant participer à l'étude devaient :

- Etre des femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein histologiquement prouvé
- Présenter des récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone positifs.

Les traitements par oestrogènes locaux sont déconseillés.

Les traitements à base de bisphosphonates, dans la prise en charge de l'ostéoporose sont autorisés.

1.2.2.3. Analyse intermédiaire de l'étude BIG

8028 patientes ont été incluses dans le protocole, dont 1016 en France, entre Mars 1998 et Mai 2003.

Les résultats de l'analyse intermédiaire correspondent à un suivi médian de 36 mois. Au moment de cette analyse, 4003 patientes avaient reçu le Létrozole et 4007 patientes, le Tamoxifène. Les 2 groupes de traitement étaient homogènes quant aux caractéristiques de la population.

Les premières conclusions obtenues à partir de l'analyse intermédiaire sont assez encourageantes quant à l'utilisation du Létrozole.

Le Létrozole permet de réduire le risque de récurrence de 19% par rapport au Tamoxifène et de 27% le risque de métastase. On constate une diminution de 43% du risque de survenue de cancer invasif contralatéral.

Tableau XV : Localisation des rechutes (analyse intermédiaire étude BIG)

Localisation des rechutes	Létrozole	Tamoxifène
Locale	0.5%	0.9%
Contralatérale	0.4%	0.7%
Régionale	0.3%	0.3%
A distance	4.4%	5.8%

Le Létrozole améliore significativement la survie sans récurrence chez les patientes à risque (patientes présentant une atteinte ganglionnaire et/ou ayant bénéficié d'une chimiothérapie). Cependant, on ne constate pas de différence significative en terme de survie globale, le Létrozole permet tout de même de réduire de 14% le risque de décès.

Tableau XVI : Décès (analyse intermédiaire étude BIG)

Décès	Létrozole	Tamoxifène
Total	166	192
Décès par cancer	109	154
Décès sans rechute	55	38

En terme de tolérance, le Létrozole augmente le nombre de fractures (effet indésirable commun à l'ensemble des inhibiteurs de l'aromatase) mais une réduction des accidents veineux thromboemboliques. On constate un même nombre d'effets indésirables graves dans les 2 groupes de traitement.

**Tableau XVII : Effets indésirables observés tous grades confondus
(analyse intermédiaire étude BIG)**

Effets indésirables	Létrozole	Tamoxifène
Accidents vasculaires cérébraux	1.2%	1.1%
Accidents thromboemboliques	1%	2.4%
Accidents cardiovasculaires	8.7%	8.3%
Fractures	5.8%	4.1%
Saignements vaginaux	3.3%	6.6%
Nausées	8.8%	9.5%
Vomissements	2.7%	2.6%
Hypercholestérolémie	43.6%	19.2%
Bouffées de chaleur	33.6%	38.1%
Sueurs nocturnes	14%	16.2%

L'augmentation des hypercholestérolémies, et des accidents cardiovasculaires potentiellement engendrés, est en cours d'évaluation actuellement.

Les résultats obtenus permettent d'affirmer la place du Létrozole en tant qu'option thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein en situation adjuvante.

L'étude BIG a prouvé l'efficacité du Létrozole en terme de survie sans récurrence par rapport au Tamoxifène en traitement adjuvant, chez des femmes ménopausées présentant des récepteurs hormonaux positifs.

2. La mise en place d'un traitement relais Tamoxifène/inhibiteur de l'aromatase présente-t-elle un intérêt ?

2.1. Etude IES (Intergroup Exemestane Study) [33]

2.1.1. Rationnel de l'étude

Le rapport bénéfice/risque d'une administration du Tamoxifène pour une période supérieure à 5 ans, n'est actuellement pas connue [114] [40] et des essais sont en cours. Les recommandations actuelles décrivent une hormonothérapie par Tamoxifène qui ne devrait pas être supérieure à 5 ans en dehors du contexte d'essai clinique [55].

Des thérapeutiques endocriniennes sont régulièrement proposées en traitement alternatif en cas de rechute malgré la prise de Tamoxifène [4]. Différents essais ont révélé la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase par rapport aux traitements progestatifs [24]. L'Exemestane inhibe l'aromatase des androgènes, *in vivo*, de 98% [54]. L'Exemestane présente une efficacité supérieure au Tamoxifène en première ligne d'hormonothérapie chez des patientes présentant une évolution métastatique [109]. De plus, en théorie l'Exemestane ne provoque pas de cancers de l'endomètre, qui peuvent parfois être rencontré dans les traitements par Tamoxifène.

L'IES (Intergroup Exemestane Study) a été désigné pour rechercher si l'Exemestane, administré chez des patientes ménopausées après un traitement de 2 à 3 ans par Tamoxifène et pour une durée totale d'hormonothérapie de 5 ans, pouvait prolonger la survie sans récurrence par rapport à un traitement de 5 ans par le Tamoxifène.

2.1.2. Méthodologie de l'étude

L'étude IES est une étude de phase III, randomisée, internationale, en double aveugle qui vise à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Exemestane, dans la prise en charge du cancer du sein chez des femmes ménopausées en rémission, en relais d'un traitement par le Tamoxifène de 2 ou 3 ans.

L'étude comprenait deux bras : un bras Exemestane 25 mg par voie orale et un bras Tamoxifène 20 mg par voie orale durant deux ou trois ans (afin d'obtenir une durée globale d'hormonothérapie de cinq ans)

L'objectif primaire de l'étude était la survie sans récurrence.

Les objectifs secondaires étaient la survie globale, l'incidence des cancers du sein controlatéraux et la tolérance au traitement à long terme.

2.1.3. Population

Les patientes devaient répondre à un certain nombre de critères :

- Avoir eu un cancer du sein invasif, unilatéral, avec des récepteurs aux oestrogènes positifs ou de statut inconnu,
- Etre ménopausées : patientes de 55 ans ou plus avec une aménorrhée de plus de deux ans, ou de plus d'un an au moment du diagnostic,
- Avoir reçu une hormonothérapie par Tamoxifène pendant au moins deux ans mais pour une durée inférieure à trois ans et un mois.

95% des patientes avaient reçu un traitement par Tamoxifène à la dose journalière de 20 mg, cependant les patientes qui avaient bénéficié d'un traitement par Tamoxifène à 30 mg pouvaient de même être incluses (pour ces dernières, la dose de 30 mg était conservée si elles étaient incluses dans le bras Tamoxifène).

2.1.4. Résultats de l'étude

4742 patientes originaires de 37 pays ont été incluses entre février 1998 et février 2003. L'analyse intermédiaire a été effectuée à 30.6 mois.

Les deux groupes de traitements étaient homogènes quant aux caractéristiques de la population.

192 patientes n'auraient pas du être incluses du fait de critères de non inclusion:

- 16 en raison d'un cancer du sein antérieur
- 31 en raison d'autre cancer
- 74 avaient reçu une chirurgie conservatrice mais pas de radiothérapie
- 25 pour lesquelles la ménopause n'était pas confirmée
- 24 avaient des récepteurs aux oestrogènes négatifs
- 8 en raison de l'utilisation d'une hormonothérapie substitutive durant les quatre semaines précédant la randomisation.

2.1.4.1. Résultats en terme d'efficacité

La seconde analyse intermédiaire, qui nécessitait la survenue de 358 évènements, a été présentée le 2 décembre 2003.

449 évènements ont été rapportés : 183 dans le bras Exemestane et 266 dans le bras Tamoxifène (Tableau XVIII). On a constaté un bénéfice absolu de 47% en faveur de l'Exemestane. La survie sans récurrence à trois ans était estimée à 91.5% dans le groupe Exemestane contre 86.8% dans le groupe Tamoxifène.

La survie sans récurrence à distance de la tumeur, était également meilleure dans le groupe Exemestane.

199 décès ont été recensés : 93 dans le groupe Exemestane et 106 dans le groupe Tamoxifène, ce qui ne représente pas une différence significative à ce stade de l'étude. On constate que l'Exemestane réduit significativement le risque de cancer contralatéral (taux de risque de survie : 0.44).

2.1.4.2. Effets indésirables et sécurité d'emploi

D'avantages d'arthralgies et de diarrhées ont été décrites par les patientes utilisant l'Exemestane. Cependant, on a constaté moins de signes gynécologiques, moins de saignements vaginaux et moins de crampes musculaires chez les femmes qui recevaient de l'Exemestane que chez celles recevant du Tamoxifène (Tableau XIX). Le Tamoxifène est responsable de plus de manifestation thromboembolique (55 patientes contre 30). Cependant, on a constaté une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose et des troubles de la vision associés à l'utilisation de l'Exemestane.

On a constaté plus de nouveaux cancers dans le groupe Tamoxifène (53 survenues *versus* 27) que dans le groupe Exemestane, les localisations les plus fréquentes étaient l'endomètre, le poumon, et la peau.

Tableau XVIII : Récapitulatif des événements [104]

Variable	Exemestane Group	Tamoxifen Group	All Patients
	(N=2362)	(N=2380)	(N=4742)
	<i>no. of patients</i>		
Events included in analysis of disease-free survival*			
Local recurrence only	21	33	54
Distant recurrence	114	174	288
Primary cancer in contralateral breast	9	20	29
Intercurrent death (without recurrence)	39	39	78
Recurrence, contralateral breast cancer, or intercurrent death	183	266	449
Death			
Any cause	93	106	199
Breast-cancer-related	54	67	121
Intercurrent (without recurrence)	39	39	78
Vascular causes	12	6	18
Cardiac causes	10	8	18
Other cancer-related	6	10	16
Thrombotic causes	1	1	2
Pulmonary causes	0	1	1
Other causes	6	7	13
Unknown causes or missing data	4	6	10
Second primary non-breast cancer	27	53	80
Lung	4	12	16
Gastrointestinal	7	10	17
Endometrial	5	11	16
Other gynecologic	3	3	6
Genitourinary	3	4	7
Melanoma	1	5	6
Lymphoreticular	2	3	5
Other	2	5	7

Tableau XIX : Récapitulatifs des effets indésirables [104]

Type of Event	Exemestane Group					Tamoxifen Group					P Value
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	
	<i>number (percent)</i>										
Cardiovascular disease other than myocardial infarction	984 (42.6)					913 (39.2)					0.11
Hot flashes	504	363	97	3	967 (42.0)	493	342	84	4	923 (39.6)	0.28
Pain or aches	392	305	61	8	766 (33.2)	383	242	55	4	684 (29.4)	0.17
Fatigue	336	178	31	0	545 (23.6)	352	157	36	2	547 (23.5)	0.82
Insomnia	269	143	37	0	449 (19.5)	234	140	31	1	406 (17.4)	0.30
Sweating	222	153	51	3	429 (18.6)	215	145	57	1	418 (17.9)	0.95
Headaches	272	129	26	1	428 (18.6)	243	116	17	2	378 (16.2)	0.09
Dizziness	206	73	9	0	288 (12.5)	192	74	13	0	279 (12.0)	0.81
Nausea	177	57	14	0	248 (10.8)	189	53	16	0	258 (11.1)	0.59
Visual disturbances	134	32	4	0	170 (7.4)	115	8	10	0	133 (5.7)	0.04
Osteoporosis	171 (7.4)					134 (5.7)					0.05
Gynecologic symptoms	135 (5.8)					211 (9.0)					<0.001
Arthralgia	124 (5.4)					85 (3.6)					0.01
Depression	68	50	2	0	120 (5.2)	51	37	5	0	93 (4.0)	0.24
Diarrhea	63	28	8	1	100 (4.3)	37	16	1	0	54 (2.3)	<0.001
Vaginal bleeding	49	33	11	0	93 (4.0)	73	50	5	1	129 (5.5)	0.05
Cramps	45	16	3	0	64 (2.8)	60	37	3	2	102 (4.4)	<0.001
Thromboembolic disease	11	4	8	1	24 (1.0)	11	13	15	6	45 (1.9)	0.003
Including ungraded serious adverse events	30 (1.3)					55 (2.4)					0.007

2.1.4.3. Compliance au traitement

667 patientes (365 dans le groupe Exemestane et 302 dans le groupe Tamoxifène, soit 14.1% de la population initialement incluse) ont interrompu précocement le traitement, pour des raisons autres que le décès ou la rechute, après une durée moyenne de traitement de 36.1 mois (depuis l'initiation du traitement par le Tamoxifène).

138 patientes dans le groupe Exemestane et 121 dans le groupe Tamoxifène ont arrêté leur traitement en raison des effets indésirables. De plus, 164 patientes dans le bras Exemestane et 116 dans le bras Tamoxifène, ont refusé de continuer le traitement. Il faut également prendre en compte les 63 patientes du groupe Exemestane et les 65 patientes du groupe Tamoxifène qui ont violé le protocole et/ou celle qui ont été perdues de vue.

2.1.5. Discussion

Le fait d'administrer de l'Exemestane en relais d'un traitement par Tamoxifène de deux ou trois ans apporte un intérêt statistiquement significatif en terme de survie sans récurrence. Cette stratégie réduit également le risque de cancer du sein controlatéral et le cancer de l'endomètre.

Plusieurs facteurs sont en faveur d'un traitement relais :

- De nombreuses patientes présentent un échappement au traitement et décèdent par évolution métastatique dans les cinq années suivant le diagnostic,
- On observe une résistance au Tamoxifène qui survient en général à partir de 12 à 18 mois de traitement chez certaines patientes, le Tamoxifène exerçait une activité agoniste susceptible de stimuler la division cellulaire,
- Des effets indésirables sévères comme des accidents thromboemboliques ou des cancers de l'utérus peuvent se produire par l'utilisation prolongée du Tamoxifène,
- On remarque qu'une hormonothérapie débutée par du Tamoxifène permet d'atténuer les effets ostéopéniques de l'Exemestane.

Au moment de la mise en place de l'étude, il avait été mis en évidence qu'une hormonothérapie par Tamoxifène sur cinq ans était préférable par rapport à une hormonothérapie par Tamoxifène de deux ans [132].

Ainsi, le traitement de référence était de cinq ans de Tamoxifène. Entre temps, il a été révélé que les inhibiteurs de l'aromatase présentaient un large intérêt [13].

Deux études conduites par des centres de recherche italiens ont utilisé un traitement séquentiel par Tamoxifène puis aminoglutéthimide chez 308 patientes [18] et par Tamoxifène puis par anastrozole chez 426 patientes [19]. Ces deux études ont révélé que le traitement séquentiel semblait plus bénéfique que l'utilisation du Tamoxifène seul. Les résultats des diverses études ont été confirmés par l'étude IES qui révèle une amélioration significative de la survie sans récurrence. L'analyse des sous groupes révèle une efficacité comparable de l'Exemestane dans les sous groupes récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone positifs ou bien si les récepteurs à la progestérone sont négatifs, ainsi que dans les sous groupes avec atteinte ganglionnaire ou non.

La diminution de l'incidence des cancers du sein contralatéraux (taux du risque de survenue : 0.44) par rapport à l'Exemestane confirme le fait que la monothérapie par Tamoxifène ne semble pas être le traitement optimal.

On a constaté que le nombre de patientes ayant interrompu le traitement prématurément était supérieur dans le groupe Exemestane. Il semble que le fait de réaliser le traitement en relais provoque une plus grande sensibilité aux effets indésirables.

Il reste encore à élucider un certain nombre de questions en particulier la meilleure séquence pour le traitement ; ces réponses seront apportées dans les futures études.

L'étude IES a permis d'affirmer qu'un traitement relais par un inhibiteur de l'aromatase s'avère plus bénéfique qu'un traitement par Tamoxifène seul, chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein.
--

2.2. Etude ITA (Italian Tamoxifen Arimidex)

L'étude ITA est une étude italienne menée par le Dr Boccardo. Les résultats de cette étude ont été présentés au cours du congrès San Antonio en Décembre 2003.

426 femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs aux oestrogènes positifs, atteinte ganglionnaire, et ayant reçu un traitement adjuvant par Tamoxifène, à la dose quotidienne de 20 mg, ont été incluses dans le protocole entre Mars 1998 et Octobre 2002. Les patientes ont été réparties, au hasard, pour continuer à recevoir le Tamoxifène pour une durée pouvant aller jusqu'à 5 ans (n=218) ou pour recevoir de l'Anastrozole, à la dose quotidienne d'1 mg, pour la même période de temps (n=208). La durée moyenne de suivi était de 24 mois.

On a noté 26 événements chez les patientes qui ont continué à prendre le Tamoxifène (19 récurrences, 5 survenues de deuxième tumeur primaire, 2 décès sans progression) et 10 événements chez les patientes à qui on a administré de l'Anastrozole (8 récurrences et 2 survenues de deuxième tumeur primaire).

Après un ajustement en fonction du stade de la tumeur, du traitement de la tumeur primaire et de l'âge de la patiente, le taux de risque de récurrence pour les patientes qui sont passées à l'Anastrozole était de 0.36. Le taux de risque de décès était de 0.18. On a noté plus d'effets secondaires graves chez les patientes qui ont continué à recevoir du Tamoxifène (29 *versus* 14) que chez les patientes qui sont passées à l'Anastrozole.

Ces résultats confirment non seulement le rôle de l'Anastrozole dans le cancer du sein à un stade précoce, mais également le moindre risque de récurrence et la meilleure chance de survie en cas de passage du Tamoxifène à l'Anastrozole au cours de l'hormonothérapie, chez la femme ménopausée présentant des récepteurs hormonaux positifs. [20].

2.3. Etudes ARNO 95 et ABCSG 8

Les études ARNO 95 et ABCSG 8 ont également cherché à évaluer l'intérêt, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs, de passer à une hormonothérapie par Anastrozole, après 2 ans de Tamoxifène. Les résultats de ces études ont été présentés au cours du congrès de San Antonio en Décembre 2004.

2.3.1. Méthodologie

La méthodologie ainsi que les critères d'inclusion des études ARNO 95 et ABCSG 8 sont relativement semblables. Ainsi une analyse combinée de ces 2 études a pu être réalisée. L'objectif principal de l'étude était la survie sans récurrence.

2.3.2. Résultats

Entre les 2 études, 3123 patientes ont été incluses (2176 dans l'étude ABCSG 8 et 947 dans l'étude ARNO). Les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir de l'Anastrozole (n=1563) ou pour continuer à recevoir le Tamoxifène (n=1560). La moyenne d'âge de la population incluse était de 63 ans (comprise entre 41 et 80 ans), 27% des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire, 100% des patientes présentaient des récepteurs hormonaux positifs (récepteurs aux oestrogènes positifs, récepteurs à la progestérone positifs ou les deux combinés), et aucune des patientes n'avait bénéficié d'une chimiothérapie.

Après une analyse intermédiaire à 26 mois, 143 événements ont été rapportés. Le taux de risque de récurrence était avec l'Anastrozole de 0.59 en comparaison au Tamoxifène.

On constate que la mise en place d'un traitement par Anastrozole après 2 ans de Tamoxifène améliore significativement la survie sans récurrence, par rapport à la poursuite d'un traitement par Tamoxifène. [73]

2.4. Etude BIG

L'analyse de l'intérêt d'un traitement entre Létrozole et Tamoxifène ne concerne que les bras C et D de l'étude. De tels résultats auront un double intérêt :

- Confirmer l'intérêt des traitements relais,
- Déterminer la meilleure séquence : inhibiteur de l'aromatase puis Tamoxifène ou Tamoxifène puis inhibiteur de l'aromatase.

L'analyse intermédiaire ayant été effectuée pour un suivi médian de 26 mois, les résultats de l'analyse du traitement séquentiel ne seront disponibles qu'en 2007 ou 2008.

3. Y a-t-il un intérêt à poursuivre une hormonothérapie par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase après 5 ans de Tamoxifène ? [56]

3.1. Etude MA 17

Dans les cancers du sein hormonodépendants, 5 ans de Tamoxifène prolongent la survie globale et la survie sans rechute.

Ainsi, il a été supposé que le Létrozole, inhibiteur de l'aromatase, en supprimant la production d'oestrogènes, pouvait améliorer la survie s'il était administré à la suite d'une hormonothérapie par Tamoxifène de 5 ans.

L'étude MA 17 est une étude qui compare la poursuite de l'hormonothérapie par Létrozole *versus* placebo, chez des femmes ménopausées ayant reçu 5 ans d'hormonothérapie par Tamoxifène.

3.1.1. Rationnel de l'étude

Le risque de rechute, après un cancer du sein, perdure pendant plusieurs années, après les traitements chirurgicaux, par radiothérapie et même les traitements généraux. [38] [40]

L'administration de Tamoxifène, pendant 5 ans, permet de réduire le risque de rechute et de réduire le risque de décès [49]. Cependant, lors d'une étude menée par le NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), on a constaté que les femmes qui poursuivaient le Tamoxifène au-delà de 5 ans, avaient un risque supérieur d'échappement au traitement par rapport à celles qui l'interrompaient. [50]. A partir de ces données, le National Cancer Institute a recommandé un traitement par Tamoxifène limité à 5 ans, en dehors des études cliniques.

Le Tamoxifène est à la fois un antagoniste et un agoniste partiel des récepteurs aux oestrogènes [151]. Parfois son action agoniste s'exacerbe, ce qui neutralise son activité anticancéreuse. [106] [4]

Chez des femmes présentant un cancer du sein métastatique évoluant sous Tamoxifène, l'administration des inhibiteurs de l'aromatase, comme le Létrozole, est efficace. [57] [64].

Dans cette étude, chez des femmes ménopausées, traitées à un stade précoce de cancer du sein, on a cherché à montrer si le Létrozole pouvait présenter une activité antitumorale s'il était administré au terme d'un traitement, compris entre 4.5 et 6 ans, par Tamoxifène.

3.1.2. Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle comparant l'administration de Létrozole *versus* placebo, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, en complément d'un traitement d'environ 5 ans par du Tamoxifène.

Les femmes recevaient le Létrozole à la dose de 2.5 mg ou le placebo en prise orale quotidienne, pendant 5 ans.

Les patientes étaient classées en différents sous groupes en fonction de la présence de récepteurs hormonaux au niveau de la tumeur (récepteurs hormonaux positifs ou statut hormonal de la tumeur inconnu), de l'atteinte ganglionnaire (positif, négatif, ou inconnu) et du fait qu'elles aient bénéficié ou non d'une chimiothérapie.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans récurrence : durée entre la randomisation et la rechute (qu'elle soit localisée au niveau du sein, des ganglions ou qu'elle se déclare par l'apparition de métastases à distance), ou la survenue d'une tumeur controlatérale. Les décès ou seconds cancers n'ayant pas été considérés comme liés au premier cancer n'étaient pas pris en compte dans l'interprétation.

Les objectifs secondaires étaient :

- la survie globale,
- la qualité de vie,
- la sécurité d'emploi au long cours.

3.1.3. Etude de la population

Les sujets volontaires devaient être des femmes âgées de plus de 50 ans lors de la mise en place du traitement par Tamoxifène. L'inclusion de femmes de moins de 50 ans était possible, à condition que ces dernières soient ménopausées lors de la mise en place de l'hormonothérapie par Tamoxifène : c'est-à-dire qu'elles avaient subi une ovariectomie bilatérale, ou qu'elles avaient une aménorrhée induite par la chimiothérapie, ou que leur taux de FSH et LH correspondaient à ceux d'une femme ménopausée.

Les autres critères d'inclusion étaient :

- la prise d'une hormonothérapie par Tamoxifène durant une période comprise entre 4.5 et 6 ans,
- la confirmation histologique de la tumeur primitive,
- la présence de récepteurs positifs aux oestrogènes et/ou à la progestérone au niveau de la tumeur,
- l'arrêt du Tamoxifène devait dater de moins de 3 mois au moment de l'inclusion,

3.1.4. Résultats de l'étude

3.1.4.1. La population

Entre Août 1998 et Septembre 2002, 5187 patientes furent incluses dans le protocole : 2593 dans le bras Létrozole et 2594 dans le bras placebo.

Parmi les 5187 patientes, 39 d'entre elles (19 dans le groupe Létrozole et 20 dans le groupe placebo) n'auraient pas du être incluses du fait d'un traitement par Tamoxifène pour une durée supérieure à celle autorisée dans le protocole, un laps de temps entre l'arrêt du Tamoxifène et l'inclusion supérieur à 3 mois, leur statut ménopausique ne correspondait pas à celui imposé par le protocole, elles souffraient d'un autre cancer, la chirurgie initiale était inadaptée, la tumeur présentait des récepteurs hormonaux négatifs, ou elles recevaient une hormonothérapie concomitante.

Les 2 groupes de traitement étaient homogènes quant aux caractéristiques de la population.

3.1.4.2. Résultats de l'étude

Au moment de l'analyse intermédiaire, à 2.4 ans, 207 événements ont été rapportés. La courbe 30 montre que le taux de survie sans récurrence à 4 ans est évalué à 93% chez les patientes recevant du Létrozole et à 87% chez les patientes recevant le placebo ($p < 0.01$).

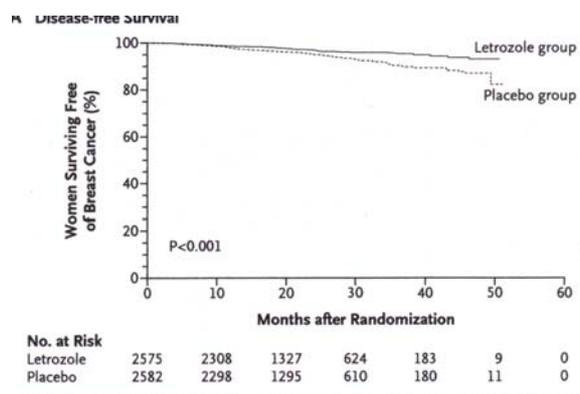


Figure 30 : Courbe de Kaplan Meier : Estimation de la survie sans récurrence [103]

Le taux de risque de survenue d'une rechute locale ou métastatique, ou d'un cancer du sein controlatéral est de 0.57 pour le groupe Létrozole par rapport au groupe placebo. Une analyse des décès, chez les femmes n'ayant pas présenté de rechute ou de cancer controlatéral, a été effectuée pour l'évaluation de la survie sans rechute. Cette analyse a révélé un taux de risque de survenue de décès, sans récurrence ni cancer controlatéral de 0.61 pour le groupe Létrozole par rapport au groupe placebo.

L'analyse des sous-groupes, atteinte ganglionnaire ou non, révèle une efficacité comparable du Létrozole.

Le tableau XX révèle les sites de récurrence. On constate qu'il y a moins de rechutes locorégionale ou à distance et également moins de tumeurs controlatérales dans le groupe Létrozole.

Le taux de survie globale à 4 ans était estimé à 96% dans le groupe Létrozole et à 94% dans le groupe placebo. Le taux de risque de survenue de décès, quelle que soit la cause, était de 0.76 dans le groupe Létrozole par rapport au groupe placebo.

Tableau XX : Sites de récives [103]

Table 2. Recurrences of Primary Cancers and New Contralateral Breast Cancers.		
Variable	Letrozole Group (N=2575)	Placebo Group (N=2582)
	no. (%)	
Recurrence*	61 (2.4)	106 (4.1)
Local, ipsilateral breast only	6	19
Local, ipsilateral chest wall only	2	7
Regional nodes only	6	4
Distant site or sites†	47	76
Bone marrow	4	4
Lungs	9	14
Bone	29	44
Pleural effusion	0	8
Liver	14	13
Central nervous system	0	2
Other	11	18
New primary tumor in the contralateral breast only	14 (0.5)	26 (1.0)
Total with recurrence or new contralateral breast cancer	75	132

* Data are for women with a recurrence of the primary cancer, with or without contralateral breast cancers.

† Some women had a distant recurrence at more than one site.

Tableau XXI : Causes de décès [103]

Table 3. Causes of Death.*		
Cause	Letrozole Group (N=2575)	Placebo Group (N=2582)
	no.	
Breast cancer	9	17
Other primary cancer	4	4
Other condition or circumstance	17	21
Unknown	1	0

* Causes were reported by participating investigators.

3.1.4.3. Sécurité d'emploi

Tableau XXII : Récapitulatif des effets indésirables [103]

Table 5. Adverse Events during the Study.*											
Adverse Event	Letrozole Group (N=2154)					Placebo Group (N=2145)					P Value
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	
	number (percent)					number (percent)					
Edema	305	62	3	0	370 (17.2)	267	65	2	1	335 (15.6)	0.17
Hot flashes	636	380	0	0	1016 (47.2)	552	317	0	0	869 (40.5)	<0.001
Fatigue	520	112	11	0	643 (29.9)	477	125	5	0	607 (28.3)	0.26
Sweating	360	116	0	0	476 (22.1)	323	122	0	0	445 (20.7)	0.28
Constipation	185	35	4	0	224 (10.4)	169	45	2	0	216 (10.1)	0.72
Vaginal bleeding	75	15	2	0	92 (4.3)	92	32	2	2	128 (6.0)	0.01
Arthritis	86	27	6	1	120 (5.6)	57	17	1	0	75 (3.5)	<0.001
Hypercholesterolemia	237	19	1	0	257 (11.9)	215	28	4	0	247 (11.5)	0.67
Clinical fractures					77 (3.6)					63 (2.9)	0.24
Cardiovascular events					88 (4.1)					77 (3.6)	0.40
Osteoporosis					124 (5.8)					97 (4.5)	0.07
Dizziness	218	36	5	0	259 (12.0)	207	33	5	0	245 (11.4)	0.54
Headache	301	74	14	0	389 (18.1)	306	80	12	1	399 (18.6)	0.65
Arthralgia	274	164	21	0	459 (21.3)	218	123	14	0	355 (16.6)	<0.001
Myalgia	160	81	13	0	254 (11.8)	134	61	9	0	204 (9.5)	0.02

Le tableau XXII décrit les effets indésirables présentés chez les 5187 patientes incluses.

Les bouffées de chaleur, l'arthrose, les arthralgies et les myalgies étaient plus fréquemment décrites dans le groupe Létozole. Les saignements vaginaux étaient plus fréquents dans le groupe placebo.

Au total, 4.5% des patientes incluses dans le groupe Létozole ont interrompu le traitement en raison des effets indésirables, contre 3.6% dans le groupe placebo.

Un taux plus important de diagnostic d'ostéoporose a été décrit dans le groupe Létozole. De même, d'avantages de femmes ont présenté des effets cardiovasculaires ou des fractures dans le groupe Létozole, mais la différence n'est pas significative par rapport au groupe placebo.

3.1.5. Discussion

Les résultats de l'étude ont montré un apport significatif en terme de survie sans récurrence, une diminution du taux de métastases à distance, par le Létrozole. Le Létrozole présente un intérêt quel que soit le statut ganglionnaire des patientes.

L'étude de la survie sans récurrence, au cours de l'analyse intermédiaire, ainsi que l'amélioration de la survie globale par le Létrozole, ont imposé l'arrêt du protocole. En effet, les membres du comité d'éthique ont réclamé la levée d'aveugle, ainsi que la mise à disposition des résultats chez les patientes incluses.

On a constaté que le Tamoxifène protégeait les patientes contre le risque de fracture et modifiait moins le profil lipidique par rapport au Létrozole. [89] [90]

Cependant, aucune différence significative, en ce qui concerne les événements cardiovasculaires n'a été décrite entre les groupes Létrozole (4.1%) et placebo (3.6%) (aucune hypercholestérolémie d'origine médicamenteuse n'a été décrite).

En ce qui concerne les pathologies osseuses, on a constaté plus de diagnostic d'ostéoporoses et un peu plus de fractures dans le groupe Létrozole. En raison de l'arrêt prématuré de l'étude, une surveillance à plus long terme est importante à mettre en place. Cependant, des études sont actuellement en cours pour l'adjonction de bisphosphonates chez les patientes recevant un traitement par inhibiteur de l'aromatase. Dans l'attente des résultats de ces études, il est conseillé aux patientes recevant une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase, de bénéficier d'une supplémentation en calcium et vitamine D.

Les bouffées de chaleur, arthralgies et myalgies, décrites plus fréquemment dans le groupe Létrozole, étaient de faible grade.

Certaines patientes ont interrompu précocement le traitement en raison des effets indésirables. La description de ces effets a été recueillie au travers des questionnaires relatifs à la qualité de vie, cependant, ces derniers sont peu représentatifs en raison de l'arrêt prématuré du protocole.

Au travers de cet essai, on constate que le Létrozole présente un intérêt significatif en terme de survie sans récurrence (objectif principal de l'étude). On a constaté une diminution du taux de cancers controlatéraux mais également une réduction du taux de métastases à distance et une baisse des décès liés au cancer.

Au vu de ces résultats de cet essai, il devrait être recommandé aux femmes ménopausées, présentant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs et ayant bénéficié d'un traitement par Tamoxifène durant 5 ans, de poursuivre leur hormonothérapie par du Létrozole. Cependant, l'arrêt précoce de l'étude empêche la validation de cet essai, en effet plusieurs inconnues restent à révéler : les effets indésirables à long terme mais également la durée optimale de traitement par Létrozole. De plus, on constate un nombre d'événements recueillis insuffisant par rapport au protocole initial. Il faut également noter qu'en raison de l'arrêt prématuré du Létrozole, on ne peut affirmer sur quelle durée, le Létrozole exerce effectivement une activité protectrice. Par conséquent, pour les patientes du groupe placebo, la mise en place d'un traitement par Létrozole devra être discutée avec leur médecin en fonction des risques individuels.

L'administration de Létrozole après une hormonothérapie par Tamoxifène pendant 5 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant des récepteurs hormonaux positifs améliore la survie sans récurrence.

4. Conclusion

Les résultats des différentes études ont permis la mise en place d'une thérapeutique plus adaptée à chaque patiente.

La meilleure stratégie semble actuellement être 2.5 ans de Tamoxifène puis un traitement relais par inhibiteur de l'aromatase.

Quelques spécificités ont également été apportées :

- en cas d'atteinte ganglionnaire, 5 ans de Tamoxifène puis un traitement relais par inhibiteur de l'aromatase peut être conseillé.
- Chez les femmes présentant des récepteurs aux oestrogènes positifs et des récepteurs à la progestérone négatifs ou bien chez celles avec un marqueur cerB2 positif, on peut prédire une résistance au Tamoxifène. L'hormonothérapie consistera dans ce cas en 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase d'emblée.

Les résultats définitifs de l'étude BIG préciseront la séquence idéale de l'hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase ou Tamoxifène en initialisation de traitement).

L'utilisation plus répandue des inhibiteurs de l'aromatase nécessite cependant une surveillance plus approfondie du bilan lipidique et du bilan ostéoporotique. Des études de qualité de vie joueront certainement un rôle important dans la décision thérapeutique.

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique mis à la disposition des médecins oncologues, dans la prise en charge des cancers, est de plus en plus large, et en constante évolution.

Dans ce cadre, l'hormonothérapie a bénéficié de la découverte des inhibiteurs de l'aromatase. Cette nouvelle classe thérapeutique a permis aux oncologues de proposer aux patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, une alternative au traitement par Tamoxifène (anti œstrogène).

De nombreuses études ont ainsi été mises en place pour évaluer l'intérêt de remplacer le Tamoxifène par les inhibiteurs de l'aromatase ou d'associer les 2 classes thérapeutiques. Actuellement, les résultats des diverses études ont montré l'intérêt de réaliser un traitement relais entre les 2 classes. Cependant, la séquence idéale de traitement n'est pas encore déterminée.

Le rapport publié en septembre 2004, par la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) préconise une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase seul, ou en relais d'un traitement par Tamoxifène, chez les femmes ménopausées présentant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Dans tous les cas, l'oncologue ainsi que la patiente, devront évaluer les bénéfices et les risques relatifs à chacune des classes thérapeutiques.

Des modifications, dans la prise en charge des patientes, pourraient être apportées vers 2007- 2008 (date théorique de l'analyse de l'étude BIG).

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale, 1999.

2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé :

Etudes relatives à l'utilisation du THS, 2004.

3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé,

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Résumés des interventions des orateurs - Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Audition publique du 27 avril 2004. Faculté de médecine Xavier-Bichat. Saint-Denis : ANAES ; 2004.

4. ALI S., COOMBES RC. : Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. Nat Rev Cancer 2002 ; 2 : 101-112.

5. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) 3rd ed. Reston.1998.

6. ANAES : Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique.

7. ANCELLE- PARK R., NICOLAU J., PATY AC : Dépistage du cancer du sein. Evaluation du suivi épidémiologique, situation au 31 décembre 2000. Institut de veille sanitaire 2002

8. ANDRIEU N., DUFFY SW., ROHAN TE. : Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer- a combined analysis of six case-control studies. British Journal of Cancer 1995 ; 72 : 744-751.

9. AREY L.B. : Developmental anatomy.-7th ed.-Philadelphie. 1965.

10. AUBERT JP. et al : Dépistage Mammographie Individuel du Cancer du Sein chez la femme de 50 à 69 ans. La Revue du Praticien Médecine Générale 1995 ; 300 : 40-51.

- 11. AUDHOUI JL., DUPEYRON JP., GAZENGEL JM., FALLET P., LABESCAT J. :** Le cancer du sein .Moniteur des pharmacies 2000 : 2-15.
- 12. BASUYAU JP., BLANC-VINCENT MP., BIDART JM. :** Standards Options
Recommandations : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. Bull Cancer 2000 ; 87 :
723-737.
- 13. BAUM M., BUZDAR AU., CUZICK J., FORBES J., HOUGHTON J., KLIJN JGM.,
SAHMOUND T. :** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen
alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results
of the ATAC randomised trial. The Lancet 2002 ; 9324 : 2131-2139.
- 14. BERAL V. :** Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women
Study. The Lancet 2003 ; 362 : 419-427.
- 15. BERNSTEIN L., DEAPEN D., CERHAN JR. :** Tamoxifen therapy for breast cancer
and endometrial risk. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 1654-1662.
- 16. BHATNAGAR AS., BATZL C., HAUSLER A. :** The role of oestrogen in the feedback
regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. J Steroid Biochem
Molec Biol 1993 ; 47 : 161-166.
- 17. BHATNAGAR AS., HAUSLER A., SCHIEWECK K. :** Highly selective inhibition of
oestrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non- steroidal aromatase inhibitor. J Steroid
Molec Biol 1990 ; 37 : 1021-1027.
- 18. BOCCARDO F., RUBAGOTTI A., AMOROSO D. :** Sequential tamoxifen and
aminoglutethimide *versus* tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast
cancer patients : results of an Italian cooperative study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 4209-4215.
- 19. BOCCARDO F., RUBAGTTI A., AMOROSO D. :** Anastrozole appears to be superior
to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Breast Cancer Res
Treat 2003 ; 82.

- 20. BOCCARDO F., RUBAGOTTI A., AMOROSO D.** : on behalf of the Italian Tamoxifen Arimidex (ITA) Trial: Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Breast Cancer Res Treat. 2003 ; 83(suppl 1): S6. Abstract 3.
- 21. BORGSTEIN J., PIPPER R., COMANS EF.** : Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Am Col Surg, 1998 ; 186 : 275-283.
- 22. BRIAN J., HEA D., ARNOLD DK., HILL AYDA M. EL SHIRLIN G.** : Sentinel node biopsy in breast cancer. Experience at Memorial Sloan- Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg, 1998 ; 186 : 423-427.
- 23. BRINTON LA., SCHAIRER C., HOOVER RN.** : Menstrual factors and risk of breast cancer. Cancer Invest 1988 ; 6 : 245-254.
- 24. BUZDAR AU., JONAT W., HOWELL A.,** for the Arimidex Study Group : Anastrozole *versus* megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Cancer 1998 ; 83 : 1142-1152.
- 25. CGS 20267** : Effects on mammary tumor-bearing rats. Biology Report 56/91. CEBA-GEIGY Ltd, Basle, Switzerland. May 28, 1991.
- 26. CGS 20267** : Open, Phase I trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer. (Extension Phase). Report AR/BC 1. CIBA Pharmaceuticals Ltd, Horsham, UK. July 31, 1994.
- 27. CHANDLER SK., SAHOTA SS., EVANS TRJ., LUQUANI YA.** : The biological evaluation novel antioestrogens for the treatment of breast cancer. Clinical Reviews in Oncology, 1993 ; 15 : 243-269.
- 28. CHAPLAIN G., COLONNA M., BUEMI A., GROSCLAUDE P., ARVEUX P., DAURES JP.** : Estimation de l'incidence du cancer du sein en France en 1995 (Réseau Français des registres des cancers, FRANCIM). J. Le Sein 1999 ; 9 : 126-130.

- 29. CHLEBOWSKI RT., HENDRIX SL., LANGER RD., STEFANICK ML., GASS M., LANE D.** : Influence of oestrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003 ; 289 : 3243-53.
- 30. CLEMONS M., GOSS P.** : Estrogen and risk of breast cancer. N Engl J Med 2001 ; 344 : 276-285.
- 31. COLDITZ GA.** : Epidemiology of breast cancer finding from the nurses health study. Cancer 1993 ; 71 : 1480-1489.
- 32. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone replacement therapy** : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women without breast cancer. The Lancet 1997 ; 350 : 1047-1059.
- 33. COOMBES RC., HALL E., GIBSON L., PARIDAENS R.** : A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. The New England Journal of Medicine, 2004 ; 350 : 1081-1092.
- 34. COOPER Sir Ashley** : The anatomy of the breast-London, 1840.
- 35. DE WAARD F. et al** : Breast cancer screening within the framework of the Europe Against Cancer Programme. 1994, European Journal of Cancer Prevention.
- 36. DOMBERNOWSKY P., SMITH I., FALKSON G.** : Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer : double-blind randomized trial showing a dose effect and improving efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. Journal of Clinical Oncology, 1998 ; vol.16 : 453-461.
- 37. DUMONCEAU A.** : Cancer du sein métastatique : les traitements hormonaux se diversifient. Revue Quotidien du Médecin 2000 ; 6721 : 16.

- 38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group** : Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. The Lancet 1992 ; 339 : 71-85.
- 39. Early breast cancer trialists' collaborative group** : Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet 1998 ; 352 : 930-942.
- 40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet 1998 ; 351 : 1451-1467.
- 41. EASTON D., FORD D., BISHOP DT., and the Breast Cancer Linkage Consortium** : Breast and ovarian cancer in BRCA1-mutation carriers. American Journal of Human Genetics 1995 ; 56 : 265-271.
- 42. ESPIE M, GORINS A.** : Le sein Eska Ed 1995.
- 43. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening.** 3rd Edition (2001) European Commission.
- 44. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer** : Cancers du sein non métastatique. Standards, Options et Recommandations. Paris : BLACKWELL A. 1998.
- 45. FEIG SA., HENDRICK RE.** : Radiation risk form screening mammography of women aged 40-49 years. J Natl Cancer Inst 1997 ; 22 : 119-124.
- 46. FERLAY J., PARKIN DM., PISANI P. GLOBOCAN L.** : Cancer incidence and Mortality world wide. IARC Publications 1998.
- 47. FERRANDEZ JC., SERIN D.** : Rééducation et cancer du sein. Masson 1996.
- 48. FINK B.E., MORTENSEN D.S., STAUFFER S.R., ARON Z.D., KATZENELLENBOGEN** : Novel structural templates for oestrogen receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of oestrogens. Research paper, Chemistry and Biology, 205-219. 1999.

- 49. FISHER B., CONSTANTINO J., REDMOND C.** : A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have oestrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 479-484.
- 50. FISHER B., DIGNAM J., BRYANT J.** : Five *versus* more than five years of tamoxifen for node-negative breast cancer : updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and bowel Projects B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 684-690.
- 51. FORD D., EASTON D., STRATTON M.** : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of BRCA1 et BRCA2 genes in breast cancer family. 1998. *American Journal of Human genetics* ; 62 : 672-689.
- 52. FUMOLEAU P., ROCHE H., ASSELEIN B.** : Evaluation of early cardiotoxicity in breast cancer patients treated with epirubicin based adjuvant chemotherapy : results from the PACS 01 Study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001, San Francisco : A107.
- 53. FUQUA SAW., FITZGERALD SD., ALLRED DC., ELLEDGE RM., NAWAZ Z., McDONNELL DP.** : Inhibition of oestrogen receptor activity by a naturally occurring variant in human breast tumors. *Cancer Res*, 1992 ; 52 : 483-486.
- 54. GEISLER J., KING N., ANKER G.** : *In vivo* inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 2089-2093.
- 55. GORDHIRSH A., WOOD WC., GELBER RD., COATES AS., THURLIMANN B., SENN HJ.** Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3357-3365.
- 56. GOSS P., INGLE J., ROBERT NJ., PICCART M.** : A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003 ; 349 : 1797-1801.
- 57. GOSS PE., STRASSER K.** : Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 881-894.

58. GRADISHAR et al : Effects of high dose of raloxifene in selected patients with advanced breast carcinoma. *Cancer* 2000 ; 2047-2052.

59. GREENE S., CHAMBON P. : A superfamily of potentially oncogenic hormone receptors. *Nature*, 1986 ; 324 :615-617.

60. GUASTALLA JP., CATIMELG G., BLAY JY., HELFRE S., REBATTU P., DESSEIGNE F. : Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières. *Encyclopédie médicale* 1997.

61. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 118-128.:Effets secondaires lors du traitement au long cours.

62. HALL J., COUSE JF., KORACH KS. : The multifaceted mechanisms of oestradiol and oestrogen receptor signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, vol 276, 5 octobre 2001.

62. HAAL JM., LEE MK., NEWMAN B. : Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q. 1990. *Science* ; 260 : 1684-1689.

63. HALSTED WS. The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894 ; 20: 497.

64. HAMILTON A., PICCART M. : The third generation non-steroidal aromatase inhibitor : a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 377-384.

65. HELFRE S., GINESTET C., CARRIE C. : Techniques d'irradiation du sein et de ses métastases. *Encyclopédie Médicale* 1997.

66. HENDERSON BE., PAGANINI- HILL A., ROSS R. : Decreased mortality in users of oestrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 75-78.

- 67. HENRY JA., NICHOLSON S., HENNESSY C., LENNARD TWJ., WESTHLEY BR.** : Expression of the oestrogen regulated pNR-2 mRNA in human breast cancer: relation to oestrogen receptor mRNA level and response to tamoxifen therapy. *Br J Cancer*, 1989 ; 61 : 32-38.
- 68. HLADUK M., HUHCROFT S., TEMPLE W., SCHNURR BE.** : Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameters estimates. *J Sur Onc* 1992 ; 50 : 47-52.
- 69. HOWE G.** : Dietary fat and breast cancer risk. *Cancer* 1994 ; 74 : 1078-1094.
- 70. HOWELL A., KENT OSBORNE C., MORRIS C., WAKELING A.** : Faslodex: development of a novel « pure » antioestrogen. *Cancer* 2000 : 817-823.
- 71. HULLEY S., FURBERG C., BARRET-CONNOR E., CAULEY J., GRADY D., HASKELL W.** : Non cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of Hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study. *JAMA*2002 ; 228 : 58-66.
- 72. IVESON TJ., SMITH EE., AHERN J., SMITHERS DA.** : Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1993 ; 53 : 266-270.
- 73. JAKESZ R., KAUFMANN M., GNANT M., JONAT W., MITTLBOECK M., GREIL R., TAUSCH C., HILFRICH J., KWASNY W., SAMONIGG H.** : Benefits of switching postmenopausal women with hormone- sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004 ; 88 : S7. Abstract 2.
- 74. KERANGUEVEN F., ESSIUX L., DIB A.** : Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8.1995. *Oncogene* ; 10 : 1023-1026.

- 75. KATZENNELLENBOGEN BS.** : Antioestrogen resistance: mecanism by which breast cancer cells undermine the effectiveness of endocrin therapy. J Natl Cancer Inst, 1991 ; 83 : 1434-1435.
- 76. KOOLMAN J., ROHM KH.** : Atlas de biochimie 3^{ème} édition.
- 77. KVALE G., HEUCH I.** : Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer 1988 ; 62 : 1625-1631.
- 78. Laboratoire Astra Zeneca** (1 place Renault.92844 Rueil Malmaison) Mentions légales ARIMIDEX®.
- 79. Laboratoire Astra Zeneca** (1, Place Renault. 92844 Rueil Malmaison) : Mentions légales NOLVADEX®.
- 80. Laboratoire Novartis Pharma** (2, 4, rue Lionel Terray. 92500 Rueil Malmaison) Mentions légales FEMARA®.
- 81. Laboratoire Novartis Pharma** (2, 4, rue Lionel Terray.92500 Rueil Malmaison) Mentions légales LENTARON®.
- 82. Laboratoire Orion Pharma** (60 ter rue de Bellevue.92100 Boulogne Billancourt) : FARESTON® 60 mg en première intention dans le cancer du sein métastatique hormonosensible de la femme ménopausée.
- 83. Laboratoire Pharmacia et Upjohn** (B.P.210. 78051 Saint Quentin en Yvelines) Mentions légales AROMASINE®.
- 84. LAYDE PM., WEBSTER LA., BAUGHMAN A.** : The independent association of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. J Clin Epidemiol 1989 ; 969-973.
- 85. LEVENSON AS., JORDAN VC.** : Selective oestrogen receptor modulation: molecular pharmacology for the millenium. European Journal of Cancer. Vol.35 : 1628-1639. 1999.

- 86. LEVY L., MICHELIN G.** : Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique) Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic- Principes et techniques d'imagerie ; 2001.
- 87. LONDON SJ., COLDITZ GA.** : A prospective study of smoking and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1989 ; 81 : 1625-1631.
- 88. LONGNECKER M., NEWCOMB P.** : Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 923-929.
- 89. LOVE RR., MAZESS RB., BARDEN HS.** : Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992 ; 326 : 852-856.
- 90. LOVE RR., NEWCOMB PA., WIEBE DA.** : Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1990 ; 82 : 1327-1332.
- 91. Mc DONNEL D.P., WIJAYARATNE A., CHANG C., NORRIS J. D.** : Elucidation of the molecular mechanism of action of selective oestrogen receptor modulators. Experta Medica, 2002.
- 92. MAGDELENAT H, BERTHOIS Y, DONG XF, MARTIN PM** : Les récepteurs aux hormones stéroïdes Hormones et sein 12^{ème} Journées de la Société Française de sénologie et de pathologie mammaire Masson 1990 : 196-199.
- 93. MALONE KE., DALING JR., WEISS NS.** : Oral contraceptives in relation to breast cancer. Epidemiol review 1993 ; 15 : 80-97.
- 94. MARGOLESE RC.** : Surgical considerations for invasive breast cancer. Surg Clin of North America, 1999 ; 79.5 : 1031-1046.
- 95. MAURIAC L. et le groupe de travail SOR (Standard Options et Recommandations)** Hormonothérapie dans les cancers du sein non métastatiques: Bull Cancer 2000 ; 87 : 469-490

- 96. MAUVAIS-JARVIS P., GOMPEL A.** : Hormones et sein, en amont du cancer. Flammarion Médecine Sciences, 1989.
- 97. MEGRET G.** : L'insuffisance lymphatique des membres supérieurs en question. Angiologie- Actualités médicales internationales. 1996.
- 98. MEIER CR., JICK H.** : Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. Br J Clin Pharm 1998 ; 45 : 608-612.
- 99. MELBYE M., WOHLFARTH J., JORGEN H.** : Induced abortion and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997 ; 336 : 81-85.
- 100. MICHEL E., JOUGLA E.** : Niveau et tendance de la mortalité par cancer du sein en France. Rev Epidemiol et Santé publique 1995 ; 43 : 605-612.
- 101. MILLER AB., HOWE GR., SHERMAN GJ.** : Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. N England J Med 1989 ; 321 : 1285-1289.
- 102. NEWCOMB P., STORER B., LONGNECKER M.** : Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. Engl J 1994 ; 330 : 81-87.
- 103. New England**, November 2003.
- 104. New England**, March 2004.
- 105. NOGACHIN S., MOTOMURA K., INOJI H., IMAOKA S., KOYAMA H.** : Down regulation of transforming growth factor alpha by Tamoxifen in human breast cancer. Cancer, 1993 ; 72 : 131-136.
- 106. NORRIS JD., PAIGE LA., CHRISTENSEN DJ.** : Peptide antagonists of the human estrogen receptor. Science 1999 ; 285 : 744-746.

- 107. OSBORNE CK., FUQUA SAW.** : Mechanisms of tamoxifen resistance. *Breast Cancer Res Treat*, 1994 ; 32 : 49-55.
- 108. PARAZZINI F., LA VECCHIA C., NEGRI E.** : Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease. In *t J Cancer* 1992 ; 51 : 677-681.
- 109. PARIDAENS R., DIRIX L., LORISCH C.** : Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane *versus* tamoxifen as first-line hormon therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1391-1398.
- 110. PARKIN DM., WHELAN SL., FERLAY J.** : Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997 ; 143 : 1240.
- 111. PATEY DH., DYSON WH.** : Prognosis of carcinoma in relation to type of operation performed. *Br J Cancer* 1948 ; 2 : 7-13.
- 112. PATTEN B.M.** : Human embryology, 1953.
- 113. PERRET F., DE ROQUANCOURT A.** : Examen clinique et techniques de prélèvements mammaires. In: Espié M., Gorins A.. *Le sein. Du normal au pathologique : état de l'art.* Paris: Eska, 2001 : 111-122.
- 114. PETO R.** : Five years of tamoxifen or more? *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1791-1793
- 115. POURQUIER H., ROVANET P.** : Les traitements adjuvants du cancer du sein *Concours Méd* 1994 ; 116(27) : 2257-2260.
- 116.** Raloxifène: pas mieux que l'oestrogénothérapie. *Revue Prescrire* 1999 : 335-338.
- 117. Rapport de l'ANAES** : Audition publique: Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation. 11 Mai 2004.
- 118. RAYNAUD A., GRASSE P.P.** : *Traité de zoologie*; Masson, 1969.

- 119. ROMIEU I., BERLIN JA., COLDITZ G.** : Oral contraceptives and breast cancer. Cancer 1990 ; 66 : 2253-2263.
- 120. ROMIEU I., HERNANDEZ, AVILA M., LAZCANO E., LOPEZ L., ROMERO-JAIME R.** : Breast cancer and lactation history in Mexican women. Am J Epidemiol 1996 ; 143 :543-552.
- 121. ROUESSE J.** : Diagnostic et dépistage du cancer du sein: diagnostic clinique et classification. In: Rotüessé J., Martin PM., Contesso G. Le praticien face au cancer du sein: de la prévention au traitement. Paris : Arnette, 1997 : 115-120.
- 122. ROUESSE J., TUBIANA HULIN M.** : Hormonothérapie des cancers du sein: produits utilisés et mode d'action 12^{ème} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire Masson 1990 : 178-194.
- 123. ROUVIERE H., DELMAS A.** : Anatomie humaine. Masson 1992 tome 2 : 332-335.
- 124. SAGLIER J., ANTOINE EC.** : Cancer du sein: questions et réponses au quotidien Masson, 1996.
- 125. SERIN D., ESCOUTE M.** : Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein. Rev Prat 1998 ; 48 : 36-43.
- 126. SCHRAUB S.** : Cours de Médecine, Faculté de Strasbourg. Enseignement 2003.
- 127. SCULLY R., CHEN J.,PLUG A.** : Association of BRCA1 with RAD 51 in mitotic and meiotic cells.1997. Cell ; 88 : 265-275.
- 128. SIMON MS., CODY RL .:** Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. Am J Med 1994 ; 97 : 202-203.
- 129. SPIELMAN M.** : Quel est l'intérêt du Tamoxifène chez la femme ménopausée opérée d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs? Concours Méd 1994 ; 116(34) : 2864-2836.

130. Standards Options Recommendations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein non métastatique, 2001.

131. STEVENS RG. : Breast Cancer and electric power. Biomed and Pharmacother 1993 ; 47 : 435-438.

132. Swedish Breast Cancer Cooperative Group : Randomized trial of two *versus* five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996 ; 88 : 1543-1549.

133. STORM H., JENSEN OM. : Risk of contralateral breast cancer in Denmark. Br J Cancer 1986 ; 54 : 483-492.

134. TASMUTH T., VON SMITTEN K., HIETANEN P., KATAJA M., KALSO E. : Pain after different treatment modalities of breast cancer. Ann Onc 1995; 6: 453-459.

135. TAVANI A., LA VECCHIA C., FRANCESCHI S.: Abortion and breast cancer risk. Int J Cancer 1996 ; 65 : 401-405.

136. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and endometrial cancer. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 1C-3C.

137. The Breast Cancer Linkage Consortium : The pathology of familial breast cancer: evidence for difference between breast cancer developing in carriers of BRCA1 mutations, BRCA2 mutations and sporadic cases. 1197 The Lancet ; 349 : 1505-1510.

138. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Molecular Mechanisms of selective oestrogen receptor modulator (SERM) action. Vol. 295, 431-437.2000.

139. The Lancet, June 2002.

140. The Lancet, December 2004.

- 141. The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives :** results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990 ; 61 : 110-119.
- 142. The Women's Health Initiative Steering Committee.** Effects of conjugated equine oestrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1701-1712.
- 143. THORLACIUS S., OLAFSDOTTIR G., TRYGVADOTTIR L. :** A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. 1996 *Nature Genetics* ; 13 : 117-119.
- 144. THOMAS DB. :** Oral contraceptive and breast cancer : review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991 ; 43 : 597-642.
- 145. TOKUNAGA M., LAND CE., TOKUOKA C. :** Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1994 ; 138 : 209-223.
- 146. TRAVADE A., ISNARD A., GIMBERGUES H. :** Imagerie de la pathologie mammaire. *Masson* 1995 : 1-4.
- 147. TRICHOPOULOS D., MacMAHON B. :** Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972 ; 48 : 605-613.
- 148. TULINIUS H., SIGVALDASON H., OLAFSDOTTIR G., TRYGGVADOTTIR L. :** Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992 ; 29 : 158-164.
- 149.** Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 972-979.
- 150. VIZCARRA E., LLUCH A., CIBRIAN R. :** CA 15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1994 ; 51 : 491-496.

151. WAKELING AE., VALCACCIA B., NEWBOULT E., GREEN LR. : Non-steroidal anti-oestrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. J Steroid Biochem 1984 ; 20 : 111-120.

152. WATTS CKW., SWEENEY KJE., WARLTERS A., MUSGROVE EA., SUTHERLAND RL. : Antiestrogen regulation of cell cycle progression and cyclin gene in MCF7 human breast cancer cells. Breast cancer Res Treat, 1994 ; 31 : 95-105.

153. WELLING SR., JENSEN HM., MARCUM RG. : An atlas of sub gross pathology with special references to possible precancerous lesions. Journal of the national cancer institute 1975 : 231-243.

154. WILLETT WC., STAMPLER MJ., COLDITZ GA. : Dietary fat and risk of breast cancer. Engl J Med 1987 ; 316 : 22-28.

155. WOLK A., BERGSTROM R., HUNTER D., WILLETT W., LJUNG HL., HOLMBERG L. : A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. Arch Intern Med 1998 ; 158 : 41-45.

156. WONG AKC., PERO R., ORMONDE PA. : RAD51 interacts with evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRCA2. 1997. J Biol Chem; 272 : 31941-31944.

157. WOOSTER R., BIGNELL G., LANCASTER J. : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. 1995. Nature ; 278 : 789-792.

Documents électroniques

158. American Journal of Oncology 2004 : www.amjclinicaloncology.com.

159. Cours de Médecine du Professeur HERON JF. : Centre François Baclesse Caen : www.baclesse.fr

160. Cours de médecine du Docteur RODIER JF. et du Docteur DUCLOS B. UFR de Médecine de Strasbourg Enseignement 2003 : www-ulpmed.u-strasbg.

161. Oklahoma State University : www.okstate.edu

162. Université de médecine de Rennes : www.med.univ-rennes1.fr

163. Université de Médecine de St Etienne : www.univ-st-etienne.fr.

164. Institut de Veille Sanitaire : www.invs.sante.fr

Sommaire :

1. Anatomie et développement du sein normal.....	9
1.1 Anatomie	9
1.2 Développement	11
1.2.1. Etape prénatale	11
1.2.2. Etape pubertaire.....	12
1.2.3. Etape de la gestation et de la lactation	12
1.2.4. Ménopause et sénescence.....	13
2. Epidémiologie	13
3. Facteurs de risques.....	16
3.1. Facteurs de risques génétiques	16
3.1.1. Les mutations BRCA1 et BRCA2.....	16
3.1.2. Recherche des mutations germinales de BRCA1 et BRCA2 et conduite à tenir face à un sujet à risque	18
3.2. Facteurs de risque épigénétiques.....	19
3.2.1. Le sexe.....	19
3.2.2. L'âge	19
3.2.3. Les facteurs en relation avec la vie génitale.....	19
3.2.3.1. L'âge de la puberté	20
3.2.3.2. La durée du cycle menstruel.....	20
3.2.3.3. L'âge à la première grossesse et le nombre de grossesses	20
3.2.3.4. L'allaitement	21
3.2.4. Les facteurs hormonaux	22
3.2.4.1. La contraception orale	22
3.2.4.2. Le traitement hormonal substitutif.....	22
3.2.5. Les radiations	24
3.2.6. Les facteurs alimentaires.....	24
3.2.6.1. Les graisses	24
3.2.6.2. Vitamines et oligoéléments	25
3.2.6.3. La consommation d'alcool	25
3.2.7. Le tabac	25
3.2.8. Les facteurs de l'environnement	26
3.2.9. Les pathologies bénignes du sein	26
4. Histologie du cancer du sein.....	27
4.1. Histoire naturelle du cancer du sein	27
4.1.1. Modèle général de cancérogenèse	27
4.1.1.1. Initiation	28
4.1.1.2. Promotion tumorale.....	28
4.1.1.3. Progression tumorale.....	28
4.1.2. Modèle appliqué au cancer du sein	28
4.1.2.1. Phase préclinique.....	28
4.1.2.2. Phase infraclinique	29
4.1.2.3. Etape clinique.....	29
4.2. La classification anatomo-clinique des cancers du sein.....	29
4.2.1. Classification TNM	30
4.2.2. Détermination du stade de cancer	33
4.3. Bilan pré-thérapeutique	34

4.3.1. L'examen clinique	34
4.3.1.1. L'interrogatoire :	34
4.3.1.2. L'inspection.....	35
4.3.1.3. La palpation.....	35
a) <i>La palpation des seins</i>	35
b) <i>La palpation des aires ganglionnaires</i>	36
4.3.1.4. L'examen général.....	36
4.3.2. Recherche des marqueurs tumoraux	36
4.3.2.1. Le CA15-3 (Carbo-hydrate Antigen ou Cancer Antigen)	37
a) <i>Dosage du CA15-3</i>	37
b) <i>Les valeurs du CA15-3</i>	38
4.3.2.2. L'ACE (Antigène carcinoembryonnaire)	38
a) <i>Dosage de l'ACE</i>	39
b) <i>Les valeurs de l'ACE</i>	39
4.3.2.3. Autres marqueurs	39
4.3.3. Mammographie	40
4.3.3.1. Principe de l'examen.....	40
4.3.3.2 Classification ACR.....	42
4.3.4. Radiographie pulmonaire	43
4.3.4.1. Principe de l'examen.....	43
4.3.4.2. Syndrome radiologique évocateur d'un cancer.....	44
4.3.5. L'échographie hépatique.....	45
4.3.6. Scintigraphie osseuse	46
4.3.7. La fraction d'éjection ventriculaire	48
5. Traitement du cancer.....	48
5.1. La chirurgie.....	50
5.1.1. La tumorectomie	48
5.1.2. La mastectomie	49
5.1.3. Le curage axillaire.....	50
5.1.4. Les effets secondaires de la chirurgie	51
5.1.4.1. Effets secondaires de la chirurgie au niveau du sein.....	51
5.1.4.2. Effets secondaires liés au curage axillaire.....	51
5.2. Chimiothérapie adjuvante	52
5.2.1. A qui s'adresse la chimiothérapie ?	53
5.2.2. Réalisation de la chimiothérapie	53
5.2.3. Les molécules utilisées.....	54
5.2.4. Durée de traitement et schéma d'administration.....	55
5.2.5. Les effets indésirables de la chimiothérapie et leur traitement	55
5.2.5.1. La toxicité hématologique.....	55
5.2.5.2. L'alopécie.....	56
5.2.5.3. L'intolérance digestive.....	56
5.2.5.4. Les mucites et les aphtes	57
5.2.5.5. Les troubles du transit intestinal.....	57
5.2.5.6. Perturbations du cycle menstruel	57
5.2.5.7. Troubles du rythme et de la conduction.....	57
5.2.6. Protocoles standards.....	58
5.3. La radiothérapie	58
5.3.1. Le principe.....	58
5.3.2. Réalisation de la radiothérapie	59
5.3.3. Les effets secondaires liés à l'irradiation.	60

5.3.3.1. Les effets aigus.....	60
5.3.3.2. La toxicité chronique.....	61
a) Toxicité cutanée :	61
b) Toxicité cardiaque	61
c) Toxicité pulmonaire	61
d) Les autres toxicités.....	61
5.4. L'hormonothérapie.....	62
5.5. Suivi du traitement	62
6. Dépistage du cancer du sein	63
6.1. La politique de dépistage en France	63
6.2. Programmes de dépistage dans les différents pays	65
6.3. Evaluation des programmes de dépistage	66
6.3.1. Les indicateurs précoces.....	66
6.3.2. Indicateurs d'impact.....	67
6.3.2.1. Taux de participation.....	67
6.3.2.2. Taux de couverture.....	67
6.3.3. Indicateurs de qualité	67
6.3.3.1. Le taux de rappel ou taux de mammographie positif.....	67
6.3.3.2. Valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie chirurgicale.....	68
6.3.4. Les indicateurs d'efficacité	68
6.3.4.1. Taux du cancer	68
a) Le pourcentage de cancers <i>in situ</i>	68
b) Le pourcentage de cancers invasifs inférieurs 10 mm.....	69
c) Le pourcentage de cancers sans envahissement ganglionnaire	69
6.3.4.2. Les cancers d'intervalles	69
6.3.5. Situation du programme français	70
1. Généralités sur l'hormonothérapie.....	72
1.1 Notion d'hormonodépendance des tumeurs.....	72
1.1.1. La découverte de l'hormonodépendance.....	72
1.1.2. Les hormones mises en cause.....	72
1.1.3. La structure des récepteurs aux oestrogènes	73
1.1.4. Le mécanisme d'activation du récepteur à l'oestrogène	74
1.2. Le dosage des récepteurs hormonaux et intérêt	76
1.2.1. Les techniques de dosage	76
1.2.2. Intérêt du dosage des récepteurs	77
1.3. Mode d'action de l'hormonothérapie.....	79
1.3.1. Rappels sur la biosynthèse des stéroïdes.....	79
1.3.2. L'hormonothérapie suppressive ou ablative	83
1.3.3. L'hormonothérapie additive.....	85
1.3.4. L'hormonothérapie compétitive	86
1.3.5. L'hormonothérapie inhibitrice par les inhibiteurs de l'aromatase ou anti-aromatases	90
2. Les anti-oestrogènes.	92
2.1. Le Tamoxifène	92
2.1.1. Rappels historiques	92
2.1.2. Mécanismes d'action du Tamoxifène	93
2.1.3. Indications thérapeutiques.....	97
2.1.4. Propriétés pharmacodynamiques.....	97
2.1.5. Propriétés pharmacocinétiques.....	97
2.1.6. Sécurité pré-clinique	98

2.1.7. Posologie usuelle.....	98
2.1.8. Effets indésirables	99
2.1.9. Contre indications	100
2.1.10. Mises en garde et précautions d'emploi.....	100
2.1.11. Résistance au Tamoxifène.....	101
2.2. Le Torémifène [82]	103
2.2.1. Indications thérapeutiques.....	103
2.2.2. Propriétés pharmacodynamiques.....	103
2.2.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	105
2.2.4. Sécurité préclinique.....	106
2.2.5. Posologie usuelle.....	106
2.2.6. Effets indésirables	107
2.2.7. Contre indications	108
2.2.8. Mises en garde et précautions d'emploi.....	108
3. Les inhibiteurs de l'aromatase	109
3.1. Généralités.....	109
3.2. Les inhibiteurs de l'aromatase de type I.....	113
3.2.1. Formestane	113
3.2.2. Exemestane	114
3.3. Inhibiteurs de l'aromatase de type II.....	120
3.3.1. Anastrozole	120
3.3.2. Létrozole	126
1. Faut-il mieux 5 ans de Tamoxifène ou 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ?	135
1.1. Etude ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination).....	135
1.1.1. Rationnel de l'étude	135
1.1.2. Méthodologie de l'étude.....	136
1.1.3. Résultats de l'étude	138
1.1.4. Discussion	143
1.2. Etude BIG (Breast International Group).....	145
1.2.1. Rationnel de l'utilisation du Létrozole.....	145
1.2.2. Protocole BIG.....	147
2. La mise en place d'un traitement relais Tamoxifène/inhibiteur de l'aromatase présente-t-elle un intérêt ?.....	150
2.1. Etude IES (Intergroup Exemestane Study)	150
2.1.1. Rationnel de l'étude	150
2.1.2. Méthodologie de l'étude.....	151
2.1.3. Population.....	151
2.1.4. Résultats de l'étude	152
2.1.5. Discussion	155
2.2. Etude ITA (Italian Tamoxifen Arimidex).....	157
2.3. Etudes ARNO 95 et ABCSG 8	158
2.3.1. Méthodologie	158
2.3.2. Résultats	158
2.4. Etude BIG.....	159
3. Y a-t-il un intérêt à poursuivre une hormonothérapie par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase après 5 ans de Tamoxifène ?	160
3.1. Etude MA 17.	160
3.1.1. Rationnel de l'étude	160
3.1.2. Méthodologie de l'étude.....	161
3.1.3. Etude de la population.....	162

3.1.4. Résultats de l'étude	162
3.1.5. Discussion	166
4. Conclusion.....	168

Nom-Prénoms : LE BERRE Lucie, Marie, Charlotte

Titre de la thèse : Cancer du sein : hormonothérapie et essais thérapeutiques.

Résumé de la thèse : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, qui touche aujourd'hui environ 1 femme sur 9 dans le monde. De nombreux progrès ont été réalisés dans le dépistage mais également dans la prise en charge de ce cancer.

Au cours des dernières décennies, l'hormonothérapie a évolué. Les essais cliniques réalisés ont conduit au remplacement progressif du Tamoxifène par les inhibiteurs de l'aromatase chez la femme ménopausée.

MOTS CLES :

- CANCER DU SEIN
- TAMOXIFENE
- ESSAIS CLINIQUES
- HORMONOTHERAPIE
- INHIBITEURS DE L'AROMATASE

JURY :

PRESIDENT : Monsieur Alain PINEAU, Professeur en Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Monsieur Mario CAMPONE, Médecin oncologue, Centre René Gauducheau St Herblain
Madame Geneviève PERROCHEAU, responsable du Centre d'Evaluation Clinique au Centre René Gauducheau St Herblain
Mademoiselle Delphine DURAND, Pharmacien d'officine, 6 rue Villars 44100 Nantes

Adresse de l'auteur : 34 avenue Camus 44000 Nantes