



Traitements hormonaux adjuvants des cancers du sein

I Introduction

- **Les traitements hormonaux adjuvants sont indiqués pour les tumeurs RH+*** :
L'hormonopositivité est définie par la présence de cellules infiltrantes marquées (détermination immuno-histochimique) :

RO \geq 10% et/ou RP \geq 10%

- **On dispose actuellement de 2 catégories de traitements hormonaux adjuvants** du cancer du sein dont les modes d'action et les effets indésirables sont différents

1) Le Tamoxifène : son activité anti-estrogénique repose sur le blocage compétitif des récepteurs au niveau des cellules mammaires ; son efficacité a été largement démontrée chez la femme ménopausée ou non, réduisant le risque de récurrence, de cancer contralatéral et de décès.

2) Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) de 3^e génération : en bloquant l'aromatase, ils empêchent la transformation des androgènes d'origine surrénalienne en estrogènes ; n'agissant pas sur la synthèse des estrogènes ovariens, ils sont donc inefficaces et contre-indiqués chez la femme non ménopausée.

Leur efficacité est supérieure au Tamoxifène en terme de survie sans rechute mais les études n'ont pas mis en évidence un bénéfice supplémentaire en terme de survie.

Trois IA sont actuellement commercialisés en traitements adjuvants en France, avec des indications différentes selon autorisations de mise sur le marché (AMM)

- L'Anastrozole (Arimidex) : d'emblée après le traitement initial
- Le Létrozole (Fémara) : d'emblée et en relais après 5 ans de Tamoxifène
- L'Exemestane (Aromasine) : en « switch » après 2 à 3 ans de Tamoxifène, ou d'emblée en association aux analogues de la LHRH pour les femmes non ménopausées à haut risque de rechute.

Toutes ces indications évoluent régulièrement au vu des résultats des études et des extensions d'AMM.

- **La prescription du traitement hormonal adjuvant** se fait dans les centres après **discussion en RCP** (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).
- **L'hormonothérapie peut être débutée conjointement avec la radiothérapie.**
- **La morbidité des traitements hormonaux est majorée en présence des facteurs de risque suivants :**

Facteurs de risque majorant la morbidité du Tamoxifène :

Pathologies cardio-vasculaires

- Antécédents familiaux thromboemboliques veineux importants
- Antécédent personnel de phlébite profonde et/ou embolie pulmonaire
- Antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral
- Pathologie cardiaque importante personnelle ou familiale

Pathologies gynécologiques

- Antécédent de kystes récidivants de l'ovaire
- Endométriose évolutive
- Volumineux fibromes
- Pathologie endométriale complexe (hyperplasie endométriale atypique, polypes utérins)

Facteurs de risque majorant la morbidité des inhibiteurs de l'aromatase

- Antécédents de fracture par fragilité osseuse
- Ostéoporose avérée (Tscore < - 2,5 DS au rachis ou au fémur)

Le risque osseux doit être évalué **avant** de prendre une décision

II Traitement hormonal adjuvant chez les femmes non ménopausées

II.1. Traitement hormonal adjuvant chez les femmes NON ménopausées

- **Avant la mise sous Tamoxifène**
 - Examen gynécologique complet avec frottis cervico-vaginaux récents
 - Echographie pelvienne
 - **Une contraception efficace doit être assurée pendant le traitement (locale ou dispositif intra utérin)**
 - Vérifier l'absence de certains Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine : Paroxétine (Deroxat, Divarius), Fluoxétine (Prozac), Sertraline (Zoloft), Escitalopram (Seroplex) diminuent action du Tamoxifène. IRS possibles : Venlafaxine (Effexor), Citalopram (Seropram), Fluvoxamine (Floxyfral)

- **Modalités thérapeutiques**
 - **Tamoxifène : 20mg/jour sera prescrit chez les femmes non-ménopausées. La durée du traitement est de 5 ans.**
- **Suivi des patientes non ménopausées sous Tamoxifène**

Examen gynécologique : annuel

Echo pelvienne annuelle (Recommandation InCA HAS)

!!! Le Tamoxifène a un double effet :

- *agoniste sur les récepteurs hormonaux de l'endomètre et du cortex ovarien*
- *antagoniste sur les récepteurs hormonaux des cellules mammaires*

Les dosages hormonaux sont donc modifiés.

Sous Tamoxifène, les variations des dosages hormonaux peuvent différer selon :

- *l'âge*
- *les ATCD de chimiothérapie au moment du traitement initial du cancer du sein (toxicité ovarienne des cytotoxiques, notamment le cyclophosphamide, induisant une aménorrhée chimio-induite, difficilement réversible lorsqu'elle survient après 40 ans)*
- *l'association ou non d'un traitement par analogue de la LHRH*

En général, sous Tamoxifène, sont observés :

- *une hyperoestrogénie supérieure à 250 pg/ml, parfois plus avec des valeurs pouvant atteindre 1500 pg/ml.*
- *des valeurs de LH et de FSH normales, ce qui est discordant avec l'hyperoestrogénie observée, mais qui s'explique par l'effet anti-œstrogène du Tamoxifène au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.*
- *En cas d'association de tamoxifène à un analogue de le LHRH les taux d'estradiol et de FSH sont bas.*

Ainsi les dosages hormonaux sous Tamoxifène n'ont pas beaucoup de valeur et doivent être interprétés en tenant compte du contexte de chaque patiente. !!!!

II.2. Traitement hormonal adjuvant chez les femmes ménopausées

- **Bilan avant traitement par anti-aromatases**
 - Ostéodensitométrie avec mesure de la densité minérale osseuse
 - Recherche des facteurs de risque d'ostéoporose

- Bilan biologique si DMO basse (Calcémie, Phosphorémie, Calciurie, Créatininurie, Dosage de la Vitamine D, Phosphatases Alcalines, NFS, VS, électrophorèse protéines sériques)
- Bilan lipidique (cholestérol, LDL, HDL)

- **Modalités thérapeutiques**

- **Les antiaromatases** sont le traitement de référence des patientes RH+ ménopausées.
 - On peut utiliser indifféremment l'Anastrozole 1mg/j, le Létrozole 2,5mg avec des profils de tolérance très proches mais parfois différents pour une patiente donnée. La durée du traitement est de 5 ans.
 - Deux situations sont particulières :
 - les femmes ménopausées qui ont reçu pendant 2 ans du Tamoxifène doivent bénéficier d'un switch avec un inhibiteur de l'aromatase (Exemestane, Anastrozole) prescrit pour 3 ans.
 - les femmes ménopausées N+ qui ont déjà été traitées par Tamoxifène pendant 5 ans se verront proposer un traitement par Létrozole pour 5 années supplémentaires.

Dans ces 2 cas, la modification du traitement ne peut se faire qu'**après Avis et Autorisation du centre**

- **Le risque osseux et la tolérance des anti-aromatases :**

En pratique, il n'existe pas de situation densitométrique contre-indiquant la mise en route d'un traitement par anti-aromatase (le bénéfice-risque entre Tamoxifène et antiaromatases + traitement inhibiteur de résorption osseuse sera évalué en RCP)

- la patiente a déjà souffert d'une fracture par fragilité osseuse : un traitement par bisphosphonates est indispensable.
- la patiente est ostéoporotique (Tscore < -2,5) : la mise en route d'un traitement par anti-aromatase augmente le risque fracturaire. Un traitement par bisphosphonates est indispensable.
- la patiente est ostéopénique : Le traitement par anti-aromatase peut être débuté, et la densitométrie contrôlée 2 à 3 ans plus tard.

En cas de douleur : antalgiques (paracétamol 3g/j), AINS en 2^e intention en cas d'échec. L'avis d'un rhumatologue est nécessaire (pour exploration complémentaire en cas de persistance des troubles), en particulier si l'intensité des symptômes fait discuter l'arrêt de l'anti-aromatase.

Le suivi est :

- ostéodensitométrie tous les 2 ans si ostéopénie, à 5 ans si normal
- bilan lipidique à 3 mois puis annuel (cholestérol, LDL, HDL)

- Si métrorragies sous Tamoxifène ou anti-aromatase : *Hystéroskopie*
- Attention à l'observance : mieux vaut un changement d'hormonothérapie qu'une interruption prématurée
- Après 5 ans d'hormonothérapie: demander avis centre sur prolongation