

Traitement hormonal du cancer du sein

Désormais, la référence en matière d'hormonothérapie du cancer du sein, après la ménopause, repose non plus sur le tamoxifène mais sur les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (IA). Au cours de l'année 2008, en Auvergne, 1,4 % des femmes âgées de 50 ans ou plus ont bénéficié d'un traitement par IA (et 0,4 % d'un traitement par tamoxifène).

Utilisé depuis trois décennies, le tamoxifène est longtemps demeuré la molécule de référence en matière d'hormonothérapie dans le cancer du sein, que ce soit à des stades précoces ou avancés de la maladie, chez toutes les femmes dont la tumeur présentait des récepteurs hormonaux positifs. Agissant par compétition avec les estrogènes au niveau de leurs récepteurs spécifiques, le tamoxifène peut être donné à la fois avant et après la ménopause.

Depuis le début des années 2000, le traitement hormonal du cancer du sein s'est modifié grâce à la mise en évidence de l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase de 3^{ème} génération (IA), initialement en situation métastatique puis en adjuvant. Ces molécules bloquent une enzyme, l'aromatase, qui permet la conversion des androgènes, produits pour l'essentiel par les surrénales, en estrogènes dans les tissus musculaires et adipeux et au sein de la tumeur elle-même. Du fait de leur mécanisme d'action, les IA ne sont pas indiqués chez les patientes non ménopausées. Chez les patientes présentant des métastases, les IA se sont rapidement avérés aussi ou plus efficaces que le tamoxifène et mieux tolérés. En situation adjuvante, la survie sans événement des patientes s'est améliorée de

manière statistiquement significative par rapport aux patientes traitées par tamoxifène.

Sur la plan de la tolérance, outre les bouffées de chaleur et les pertes vaginales, le tamoxifène expose à un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux périphériques et centraux, et chez les femmes ménopausées, d'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre. À l'inverse, du fait de son action « estrogen-like », le tamoxifène est capable de réduire la perte osseuse et donc l'incidence de l'ostéoporose, et la cholestérolémie.

La tolérance des IA à court terme est maintenant bien définie. Ils occasionnent moins d'accidents thrombo-emboliques, moins de pertes gynécologiques et de « pathologies » utérines que le tamoxifène. Ils sont par contre à l'origine de douleurs articulaires et musculaires, et d'une perte osseuse associée à une augmentation du

Sommaire

1. Les traitements hormonaux du cancer du sein 2
2. Tamoxifène et suivi gynécologique 2
3. Inhibiteurs de l'aromatase et risque osseux ... 3
4. Bibliographie 3

risque fracturaire. A ce titre, ils pourraient justifier la réalisation d'une densitométrie, répétée à un rythme pour l'instant mal précisé ou même l'administration préventive de biphosphonates.

La tolérance des IA à long terme est inconnue et il conviendra d'être vigilant quant aux conséquences de la totale déplétion oestrogénique induite par les IA sur des organes tels que les organes urogénitaux ou le cerveau. Cette surveillance est d'autant plus indispensable qu'en situation adjuvante, les IA sont prescrits à des patientes promises à un bon pronostic, une survie prolongée et même souvent une guérison.

Le présent numéro se propose de faire un point sur le recours respectif au tamoxifène et aux IA en région Auvergne.

1. Les traitements hormonaux du cancer du sein : coût et prévalence

Au cours de l'année 2008, le tamoxifène et les IA ont respectivement représenté 0,05 % et 1,30 % des montants remboursés.

L'analyse de l'évolution du nombre hebdomadaire de femmes traitées par tamoxifène et IA montre bien la substitution au cours de ces quatre dernières années du tamoxifène par les IA (Fig. 1).

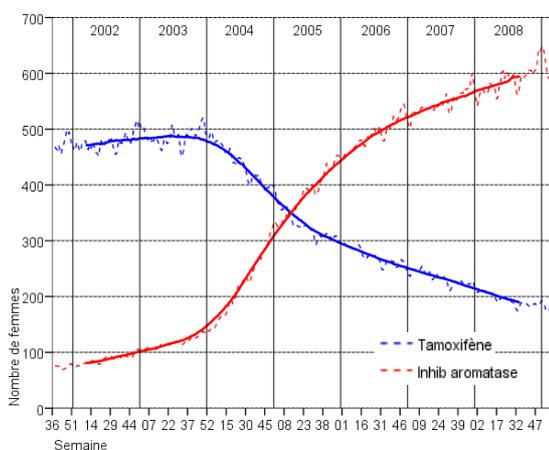


Fig. 1 - Nombres hebdomadaires de femmes traitées par tamoxifène et par inhibiteurs de l'aromatase, Auvergne, RG *stricto sensu*, septembre 2001 à février 2009

Au cours de l'année 2008, 0,4 % des femmes âgées de 50 ans ou plus ont eu au moins un traitement par tamoxifène et 1,4 % au moins un traitement par IA.

Au cours de l'année 2008, 0,1 % des femmes âgées de moins de 50 ans ont eu au moins un traitement par tamoxifène et 0,05 % au moins un traitement par IA.

L'âge médian était de 54 ans pour les femmes traitées par tamoxifène et de 66 ans pour les femmes traitées par IA (Fig. 2).

Les taux spécifiques les plus élevés concernaient les femmes âgées de 60 à 64 ans pour les IA et de 45 à 49 ans pour le tamoxifène (Fig. 2).

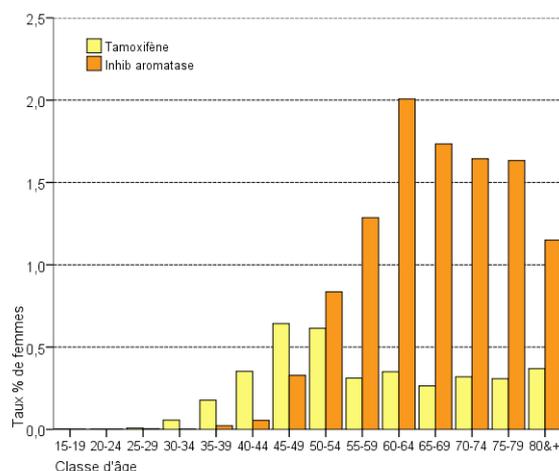


Fig. 2 : Taux spécifiques selon l'âge de femmes traitées par tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase, Auvergne, RG *stricto sensu*, année 2008

2. Tamoxifène et suivi gynécologique

• Les références*

Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre et d'un sarcome utérin (principalement des tumeurs malignes mullériennes mixtes) est augmenté dans la population traitée par tamoxifène et justifie une surveillance gynécologique attentive. Un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, est nécessaire avant mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle.

* L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un produit de santé est accompagnée d'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) - (défini par l'art. L 5128-2 du Code de Santé Publique). Les monographies des spécialités du dictionnaire VIDAL® sont élaborées à partir des RCP.

Méthode : Origine des données

Le régime général de l'Assurance maladie des travailleurs salariés dispose d'une base de données où sont enregistrées toutes les prescriptions remboursées aux assurés sociaux avec l'identification précise des médicaments (sous forme de codes CIP^a) et des actes (sous forme de codes CCAM^b).

La population étudiée était l'ensemble des assurés et bénéficiaires du régime général^c des travailleurs salariés *stricto sensu*, affiliés dans l'une des quatre caisses primaires d'Assurance maladie de la région Auvergne et ayant eu au moins une prescription remboursée de Tamoxifène (Nolvadex®, Kessar®, Oncotam®, Tamoxifène®) ou au moins une prescription remboursée d'inhibiteurs de l'aromatase (Arimidex®, Aromasine®, Femara®).

^a Le code CIP (Club Inter-Pharmaceutique) est le numéro d'identification à sept chiffres de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal Officiel.

^b Le code CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux)

^c La région Auvergne compte 1 332 065 habitants dont 70 % sont affiliés au régime général *stricto sensu*.

• Les pratiques

Parmi les femmes ayant débuté un traitement par tamoxifène à partir d'avril 2008 (soit aucune prescription remboursée de tamoxifène au cours du 1^{er} trimestre 2008), 44 % n'ont eu aucune prise en charge par un médecin spécialiste en gynécologie au cours de l'année 2008.

Parmi les femmes avec au moins un traitement par tamoxifène au cours de l'année 2008, 51 % n'ont eu aucune prise en charge par un médecin spécialiste en gynécologie au cours de l'année 2008.

3. Inhibiteurs de l'aromatase et risque osseux

• Les références*

Les IA abaissant le taux des estrogènes circulants, ils peuvent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse, avec la possibilité d'un risque accru de fractures. Les femmes présentant une ostéoporose ou à risque d'ostéoporose, doivent avoir une évaluation de leur densité minérale osseuse par ostéodensitométrie au début du traitement puis à la fin de la première année puis à intervalles réguliers. Si nécessaire, un traitement ou une prévention de l'ostéoporose seront mis en place et contrôlés régulièrement.

• Les pratiques

Parmi les femmes ayant débuté un traitement par IA à partir d'avril 2008 (soit aucune prescription remboursée d'IA au cours du 1^{er} trimestre 2008), 32 % ont eu une ostéodensitométrie au cours de l'année 2008.

Parmi les femmes âgées de 50 ans ou plus avec au moins un IA remboursé au cours de l'année 2008, 18 % ont eu au moins une ostéodensitométrie. Au cours de cette même année 2008, ce taux était de 3 % dans la population générale des femmes âgées de 50 ans ou plus.

Parmi les femmes âgées de 50 ans ou plus avec au moins un IA remboursé au cours de l'année 2008, 16 % ont eu au moins une prescription remboursée de biphosphonates, de

raloxifène ou de ranélate de strontium. Au cours de cette même année 2008, ce taux était de 10 % dans la population générale des femmes âgées de 50 ans ou plus.

4. Bibliographie

- [1] Kerbrat P. Hormonothérapie du cancer du sein : du tamoxifène aux anti-aromatases. *Thérapeutiques*, 2007;3:450-3.
- [2] Lesur A, Cutuli B, Teissier MP, Luporsi E. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:327-40.
- [3] Brufsky A, Harker W, Beck J, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:829-36.
- [4] Hamy S, Espie M. Hormonothérapie adjuvante des cancers du sein chez la femme ménopausée. (www.lesjta.com).
- [5] The ATAC Trialist's Group. 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. *Lancet* 2002;359:2131-9.
- [6] Fleming GN. Adjuvant aromatase inhibitors. Are we there yet? *Cancer* 2003;98:1779-81.
- [7] Delozier T. L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ? *Bull Cancer* 2005;92:142-50.
- [8] Aapro MS, Forbes JF. Three year's follow-up from the ATAC trial is sufficient to change clinical practice: a debate. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80 (suppl. 1): S3-S11.
- [9] Morandi P, Rouzier R, Altundag K, Buzdar AU, Theriault RL, Hortobagyi G. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the MD Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer* 2004;101:1482-9.
- [10] Clemons M, Coleman RE, Verma S. Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: bringing the gold to a standard? *Cancer Treat Rev* 2004;30:325-32.
- [11] ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Research letters. *Lancet* 2005;365: 60-62.