

Les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant du cancer du sein de la femme ménopausée

Mehdi Afrit, Soumaya Laabidi, Khedija Meddeb, Hela Skhiri, Aymen Zayane, Hamouda Boussen

Service de carcinologie médicale, Hôpital Abderrahman Mami, Ariana, Tunis, Tunisie
Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

M. Afrit, S. Laabidi, K. Meddeb, H. Skhiri, A. Zayane, H. Boussen

M. Afrit, S. Laabidi, K. Meddeb, H. Skhiri, A. Zayane, H. Boussen

Les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant du cancer du sein de la femme ménopausée

Aromatases inhibitors for breast cancer in menopausal patients

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 6 - 11

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 6 - 11

RÉSUMÉ

But : Faire une revue de la littérature concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'Aromatase en situation adjuvante dans le protocole thérapeutique des cancers du sein.

Méthode : Nous avons utilisé les mots-clés suivants, breast cancer, hormonotherapy, aromatase, inhibitors sur le moteur de recherche Pubmed pour rechercher des articles indexés lors de la période . Nous nous sommes concentrés sur les données des grands essais thérapeutiques des différents inhibiteurs de l'aromatase pour en faire la synthèse et présenter les recommandations actuelles d'utilisation en pratique dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée.

Résultats : Les grands essais randomisés (ATACC, BIG, MA...) ont démontré une supériorité significative des IA comparés au Tamoxifène selon des schémas « upfront » ou en « switch » en terme de survie sans maladie et pour certaines études pour la survie globale avec un profil de toxicité et tolérance plus favorable.

Conclusion : L'unification et pratiquement «mondialisation » des protocoles doit beaucoup aux propositions thérapeutiques, issues des différentes grandes conférences de consensus sur le cancer du sein basées sur le niveau d'évidence des données publiées dans la littérature.

SUMMARY

Aims: To analyze the literature data concerning the results of the main international randomized trials of adjuvant Aromatase Inhibitors (AI) in adjuvant setting for early breast cancer and the impact on daily practice in the management of breast cancer.

Methods: We selected through a literature review 30 publications concerned the topic of AI

Results : They concerned the large ATAC, BIG, MA17 and IES concerning anastrozole, letrozole and exemestane . AI have been compared to tamoxifen in upfront of switch intents and showed a superiority to reduce, mortality rate, contralateral breast cancer risk, a better tolerance profile compared to tamoxifen and a significant benefit in term of disease-free survival. These results made a revolution in the adjuvant BC treatment, leading to the systematic use of upfront AI in menopausal patients.

Conclusion: Adjuvant hormonotherapy in menopausal patients is now based on AI and proved its superiority to tamoxifen in term of distant, contralateral risks reduction and disease-free survival, less for overall survival.

Mots-clés

Cancer du sein, inhibiteurs de l'aromatase, hormone, ménopause

Key- words

Breast cancer, inhibitors aromatase, hormone, post-menopausal

Le cancer du sein (CS) est devenu en Tunisie un problème de santé publique avec une incidence standardisée qui a pratiquement doublé, passant de 16,7/100000 en 1994, à 28,5/100000 femmes en 2004(1). Il reste encore diagnostiqué tardivement avec des tailles tumorales moyennes clinique de 40 mm et histologique de 30 mm et le taux élevé (40,5%) de formes localement avancées T3 et T4 au diagnostic (2). En Tunisie, l'âge moyen des patientes est de l'ordre de 50 ans plus jeune de 10 ans comparativement aux séries occidentales avec environ 10% d'entre elles ayant moins de 35 ans au diagnostic et 44% des patientes étant ménopausées. Des avancées thérapeutiques remarquables ont pu être obtenues lors des 20 dernières années dans le CS par les résultats basés sur une méthodologie bien conduite des grandes méta-analyses rétrospectives et de grands essais randomisés multicentriques qui ont permis actuellement l'élaboration de recommandations de pratique clinique par les différentes conférences de consensus Françaises(Saint Paul), Européennes(ESMO) et nord-Américaines de l'American Society of Clinical Oncology ou ASCO (1-3). Les indications thérapeutiques sont actuellement mieux codifiées et adaptées aux facteurs de risque cliniques et histologiques que sont l'âge, la taille tumorale, le grade histologique, l'envahissement ganglionnaire et l'angio-invasion en histologie, ainsi que le statut d'amplification du gène HER2 neu et l'état des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP). L'unification et pratiquement «mondialisation » des protocoles doit beaucoup aux propositions thérapeutiques, issues des différentes grandes conférences de consensus sur le cancer du sein de Saint Gallen, Saint Paul de Vence, de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ou de San Antonio, basées sur le niveau d'évidence des données publiées dans la littérature (1-3). Notre revue de la littérature fera un rappel des données théoriques de l'hormonothérapie et s'est intéressée à la démarche de recherche adoptée par les grands essais adjuvants des Inhibiteurs de l'Aromatase (IA) et leur impact sur les habitudes de pratique clinique en oncologie sénologique lors des dernières années.

Le but de notre étude était de préciser les recommandations d'utilisation en pratique dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée.

MÉTHODOLOGIE

Nous avons utilisé les mots-clés suivants : breast cancer, hormonotherapy, aromatase, inhibitors sur le moteur de recherche Pubmed pour rechercher des articles indexés lors de la période . Nous nous sommes concentrés sur les données des grands essais thérapeutiques des différents inhibiteurs de l'aromatase pour en faire la synthèse et présenter les recommandations actuelles d'utilisation en pratique dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée. Nous avons retenu les publications des résultats initiaux puis actualisations des grands essais randomisés en adjuvant des IA chez la femme ménopausée.

RÉSULTATS

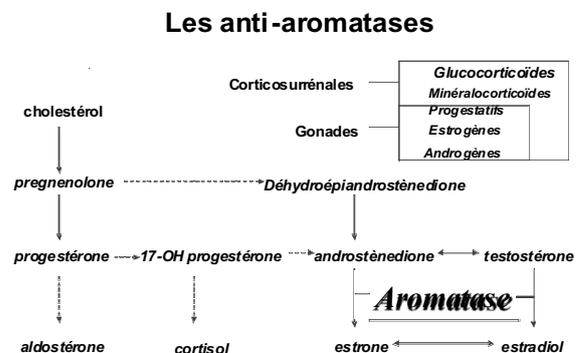
Nous avons colligé 30 publications lors des dix dernières années ayant concerné les grands essais randomisés d'IA en situation adjuvante dans les cancers du sein non métastatiques de la femme ménopausée. Les facteurs d'hormonodépendance sont actuellement mieux connus et représentés par Le niveau d'expression de récepteurs hormonaux par la tumeur, le grade de différenciation tumorale, La cinétique de prolifération tumorale selon les index de prolifération faible en phase S en cytométrie de flux, un Ki 67 et le site tumoral, les métastases osseuses et des parties molles répondant plus souvent à l'hormonothérapie que les métastases viscérales. Peuvent également interférer sur l'hormonosensibilité le status de l'oncogène HER2neu, les tumeurs positives semblant moins hormonosensibles et les patientes âgées ayant plus de pourcentage de tumeurs RH+ et plus de chances de réponses objectives et durables à l'hormonothérapie.

DISCUSSION

Les bases physiologiques de l'utilisation des IA chez la femme ménopausée: (figure 1)

Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent de l'aromatase périphérique des androgènes, synthétisés par les glandes surrénales. L'étape limitante de cette voie métabolique, catalysée par l'aromatase, est la transformation de la testostérone en œstradiol et de l'androstènedione en œstrone. L'aromatase est un complexe enzymatique responsable de la décarboxylation du Carbone 19 et de l'aromatation du cycle A du stéroïde qui est spécifique et irréversible. C'est une enzyme du groupe des cytochromes P450 exprimée au niveau du placenta, des cellules de la granulosa, des cellules mésoenchymateuses du tissu adipeux, ainsi qu'au niveau du foie, du muscle, des os et du tissu tumoral mammaire. Les IA interagissent indirectement, par blocage de l'aromatase, en inhibant la synthèse des œstrogènes. Leur utilisation thérapeutique est basée sur le fait qu'une augmentation de l'activité aromatase est susceptible de promouvoir la croissance et la prolifération de cellules tumorales mammaires (3-5).

Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase.



La découverte des IA depuis une vingtaine d'années a abouti à l'utilisation de plusieurs générations (première, deuxième et troisième) de médicaments et nous disposons actuellement en Tunisie deux types d'IA inhibant la conversion androgènes en œstrogènes (5)

- les IA de type 1, stéroïdiens (Exemestane ou Aromasine®) sont des analogues structuraux de l'androstènedione, substrat naturel de l'aromatase avec lequel elle entre en compétition

- les IA de type 2, non stéroïdiens (Letrozole ou Femara®, Anastrozole ou Arimidex®) agissent en interférant avec l'hydroxylation des hormones stéroïdiennes par liaison réversible à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase.

Ces molécules de 3ème génération sont utilisés exclusivement chez les femmes ménopausées, sont plus efficaces et spécifiques et agissent par blocage de la conversion des androgènes en œstrogène au niveau du tissu adipeux sous-cutané et également au niveau du tissu tumoral.

Les formes pharmaceutiques sont L'exémestane (Aromasine®) en comprimés enrobés de 25 mg), le létrozole (Fémara®) en comprimés pelliculés de 2,5 mg) et l'anastrozole (Arimidex®) en comprimés de 1 mg. Ces produits partagent en commun l'administration par voie orale et l'élimination urinaire et fécale avec des demi-vies de l'ordre de 48 heures pour letrozole et anastrozole et de 27 heures pour l'exémestane, expliquant la prise unique journalière. Cette hormonothérapie permet de réduire l'activité aromatase périphérique de plus de 97% et elle est réservée aux femmes ménopausées, du fait du risque chez la femme plus jeune de l'augmentation de la sécrétion de gonadotrophines du fait de la suppression du rétrocontrôle négatif des œstrogènes qu'ils induisent.

Les grands essais randomisés des IA en adjuvant du cancer du sein précoce

Le XXIe siècle s'illustre comme l'ère de l'Evidence-Based Medicine avec la pratique d'essais cliniques importants randomisés multicentriques internationaux basés sur une méthodologie homogène et validée. Dans le champ des IA, les résultats positifs des trois grands essais menés, ceux de l'ATAC, du BIG/MA17 et de l'IES, ont fait reconsidérer le traitement hormonal adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée (6). Les résultats actualisés au-delà de 5 ans confirment la supériorité des IA sur le tamoxifène qui a entraîné rapidement le remplacement par cette nouvelle classe d'hormonothérapie. Deux essais internationaux sont concordants, l'ATAC et le BIG 98 qui ont inclus un nombre important de patientes selon un schéma de randomisation en double aveugle.

L'essai ATAC ou Anastrozole or Tamoxifene Alone or in Combination (ATAC) est la plus importante étude ayant inclus 9366 malades ménopausées, recrutées dans 21 pays, randomisés en trois bras : Tamoxifène 20 mg par jour (3125 malades) versus Anastrozole 1 mg par jour (3116 malades) versus Association Anastrozole-Tamoxifène chez 3125 malades (7) avec pour objectif primaire la survie sans maladie. Dès les premiers résultats de cet essai, l'association anastrozole-tamoxifène n'avait pas montré de supériorité par rapport au

tamoxifène seul et avait une efficacité inférieure à celle de l'anastrozole seul. Ceci a été expliqué par une saturation des récepteurs aux estrogènes libres par le tamoxifène avec maintien d'une activité agoniste partielle. Le complexe tamoxifène-récepteur devenait non-réactif à la baisse importante des estrogènes circulants induite par l'anastrozole, ce qui a entraîné la fermeture de ce bras après ces analyses préliminaires. Avec un recul médian de 33 mois, la première analyse avait montré la supériorité de l'anastrozole sur le tamoxifène avec la survenue de 1079 événements et en intention de traitement avec une réduction significative (HR= 0,83, p = 0,0129) de 17% le risque de rechute (7, 8).

Par la suite les actualisations, en 2005 et en 2007 soit à 68 mois et 100 mois, ont confirmé que l'anastrozole réduisait le nombre d'événements (817 versus 887, odd ratio « OR »=0,90, p=0,025), prolongeait significativement les survies sans récurrence (538 versus 645 événements, OR = 0,81, p=0,0004) en diminuant significativement la survenue des métastases (424 versus 487, OR = 0,8, p= 0,022) et le nombre (61 versus 87, p=0,02) de localisations contralatérales en cas de tumeurs RH+ (9, 10).

Tableau 1: Réduction du risque en valeur absolue chez les patientes RH+

	Différence en	Différence en
	valeur absolue à	valeur absolue à
	5 ans	9 ans
Survenue d'un événement	2.5%	4.1%
Taux de récurrence	2.8%	4.8%
Taux de cancer contralatéral	0.8%	1.7%
Taux de récurrence à distance	1.3%	2.4%

L'effet bénéfique de l'anastrozole est observé quels que soient la taille de la tumeur, le grade histologique, l'âge, le type de chirurgie (mastectomie ou conservation), la technique de curage axillaire (picking ganglionnaire ou curage) et l'irradiation loco-régionale ou non. Il n'a pas été observé cependant de différence entre anastrozole et tamoxifène en cas d'atteinte axillaire >4 ganglions envahis N+) et chez les patientes ayant une tumeur RH(-) ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (7, 9, 10).

L'essai Breast International Group (BIG 1-98), est une étude multicentrique, en double aveugle qui a inclus 8028 patientes provenant de 27 pays, randomisées en quatre bras et dans laquelle deux schémas d'hormonothérapie ont été évalués chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein hormonosensible (11, 12) : Monothérapie pendant 5 ans de première intention (« frontline ») par tamoxifène 20 mg versus létrozole 2,5mg. Schéma Séquentiel de traitement pendant 5 ans après randomisation après 2-3 ans de tamoxifène puis létrozole ou létrozole pendant 2-3 ans puis tamoxifène 3 ans. L'objectif principal de cet essai était la survie sans événement de type : rechute locale, régionale ou métastatique, cancer du sein contralatéral ou autre type de cancer, décès sans événement lié

au cancer) comparativement au tamoxifène. L'analyse des résultats avec un suivi médian de 26 mois a montré un avantage significatif (OR=0.81, p=0,003) du bras létrozole comparé au tamoxifène en terme de survie sans maladie (91,2% versus 89,3% avec une réduction des risques de récurrence de 19% et de métastase de 27% (11). Devant ces résultats, le comité de pilotage de l'étude BIG 1-98 avait décidé, pour des raisons éthiques, de lever l'aveugle dans les bras tamoxifène seul afin d'informer les patientes de la supériorité de ces résultats en faveur du létrozole. Les résultats à 76 mois de suivi médian ont confirmé la supériorité du bras létrozole en termes de réduction du risque de récurrence locale, à distance et de survenue d'un cancer controlatéral. Ainsi le létrozole réduisait significativement de 12 % le risque de rechute (HR = 0,88, p = 0,03) et de métastases de 15 % (HR = 0,85, p=0,05). (12)

Une analyse de sous-groupe exploratoire de la survie sans maladie, en fonction du statut ganglionnaire a montré que le bras létrozole était significativement supérieur au tamoxifène en terme de réduction du risque de rechute chez les patientes chez les patientes « N+ connu à haut risque de rechute » (RR = 0,71, p = 0,0002), en cas de taille tumorale histologique importante (HR=0,76 ; p=0,004) et chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (RR= 0,72, p= 0,0178). La réduction du risque de récurrence chez les patientes ayant une tumeur RE et/ou RP positifs était de 20% supérieure dans le bras létrozole (RR = 0,80, p=0,002). (12-14).

Le schéma séquentiel des IA en adjuvant après 2-3 ans de tamoxifène :

L'essai Intergroup Exemestane Study (IES/PACS02) diffère des deux études précédentes et a concerné des malades ayant reçu initialement 2-3 ans de tamoxifène avec pour objectif principal la survie sans maladie comparativement à la poursuite du tamoxifène jusqu'à 5 ans. Les malades étaient randomisées en double aveugle, soit pour la poursuite du tamoxifène (n=2380), soit pour un switch par de l'exémestane (Aromasine® 25mg/jour) (n=2 362) jusqu'à une durée totale de 5 ans de l'hormonothérapie adjuvante. L'étude a inclus 4742 patientes randomisées dans 37 pays et 366 centres. L'objectif principal de l'essai était l'obtention d'un bénéfice en termes de survie sans récurrence. (15). Après un recul moyen de 30,6 mois, les survies sans récurrence 3 ans après la randomisation, étaient de 91,5 versus 86,8% avec une différence absolue de 4,7% et la survenue de 183 versus 266 (Hasard Ratio: 0,68, p=0,00005), soit une réduction du risque de rechute de 32%. L'actualisation de l'étude IES à 55,7 mois a mis en évidence un bénéfice significatif de survie globale (RR=0,83; p=0,04) avec une différence absolue de survie de 2 % environ à 4 ans, en excluant de l'analyse les patientes RE négatives (16). Les malades sous exémestane ont eu moins de rechute locales, moins de métastases à distance et moins de cancers du sein controlatéraux avec une réduction de 56% (p=0,038) ayant fait arrêter le bras tamoxifène après la deuxième analyse intermédiaire. Les résultats de cet essai montrent bien le bénéfice apporté en terme de survie sans récurrence chez les patientes chez qui le tamoxifène a été remplacé par de l'exémestane au bout de deux ou trois ans. Ce bénéfice a été observé quelques soit les sous groupes de récepteurs hormonaux (RE+/ PR- ; RE+/RP-, RE+/RP inconnu

; RE inconnu), le nombre de ganglions axillaires envahis et que les malades aient reçu ou non un traitement hormonal substitutif ou une chimiothérapie adjuvante. (15, 16).

Deux autres études cliniques de traitements séquentiels ont suivi le schéma du switch de l'IES, l'étude the Arimidex Nolvadex (ARNO) 95 et l'étude the Italian Tamoxifen Arimidex (ITA), ont comparé deux bras de traitement chez des patientes ménopausées traitées par tamoxifène pendant 2 à 3 ans : un bras consistait en la poursuite du tamoxifène pendant 2 à 3 ans alors que l'autre bras comportait l'administration d'anastrozole pendant le reste des 5 années d'hormonothérapie adjuvante. Les objectifs étaient les mêmes que l'étude IES, comportaient les taux de survie sans récurrence, la survenue d'un deuxième cancer primitif (incluant un deuxième cancer du sein) et la survie globale. L'analyse dans l'essai ARNO après un suivi médian de 36 mois a montré une réduction des chances de survie sans progression de 0,35 (p = 0, 002) et de survie sans événements de 0,36 (p = 0,0004). (17, 18).

Les résultats de l'essai ITA a confirmé le bénéfice significatif de l'anastrozole sur la survie sans événements, évalué à 60% (p=0.0009).(17)

Quelle place des IA en « post-adjuvant » après 5 ans de tamoxifène: l'essai MA-17 ?

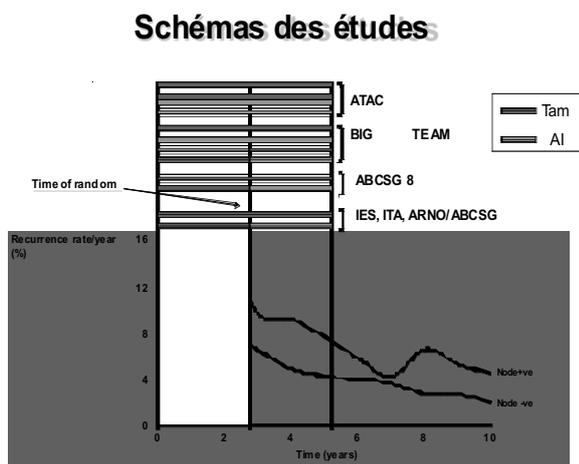
Après le traitement curatif pour cancer du sein, on observe deux pics de rechute: un précoce à 2-3 ans et un autre tardif à 8-9 ans avec un risque moyen de rechute de 4,2 %/an de la 5ème à la 12ème année (19), ceci a soulevé le problème de prolonger l'hormonothérapie au-delà de 5 ans de tamoxifène??? L'étude MA-17 conduit par le NCIC (National Institute of Canada's Clinical Trial Group) est a randomisé en double aveugle, 5187 femmes ménopausées ayant reçu 4,5 à 6 ans de tamoxifène entre bras létrozole (n=2575) pendant 5 ans comparé à un bras placebo (n=2582) pendant la même durée (14, 20). La première analyse intermédiaire après un recul médian de 2,4 ans, a colligé 207 événements dont 75 dans le groupe létrozole versus 132 dans le bras placebo. Les taux de survie sans récurrence à 4 ans étaient de 92,8% versus 86,8 % (p < 0,001). Les résultats intermédiaires de cette étude ont également montré que le létrozole diminuait également de manière significative le risque de cancer controlatéral (p=0,00008) avec un bénéfice de 46 % par rapport au placebo. (14, 20)Le bénéfice en faveur du létrozole apparaît dès la première année de traitement avec une différence absolue de 0,8% (IC=95%, 0,03-1,5) et augmente à la quatrième année (différence absolue de 6,0% ; IC=95% ; 2,0-10,1). Il ne diffère pas que les ganglions axillaires soient envahis ou non avec une réduction de risque de 40 % (n=2 370, OR: 0,60 [p = 0,003]) et 53 % (n=2581, OR:0,47; p=0,005) (20). L'étude MA17 est la seule étude disponible actuellement qui a montré un bénéfice, mais son interruption prématurée n'a pas permis de connaître la durée de traitement ni d'évaluer le risque d'effets secondaires à plus long terme et leur niveau de tolérance par les patientes.

Tous les essais ayant testé les IA de 3ème génération, ont montré une amélioration significative de la survie sans récurrence sans bénéfice évident sur la survie globale, laissant cependant présager avec plus de recul un impact sur la survie globale à l'avenir. Les IA diminuent également le risque de cancer du sein

controlatéral chez les patientes ayant des tumeurs RE+ de 40 % environ par rapport au tamoxifène. En sachant que ce dernier selon les études de l'EBCTG, réduisait de 40% le risque de cancer controlatéral de 40 % environ, le taux de protection apporté par les IA peut être évalué à 60 à 70 %. Le bénéfice observé avec les IA pourrait être plus important pour certains phénotypes tumoraux, en particulier les tumeurs RE+RP-, celles surexprimant EGF-R1 ou HER-2 neu. Seules des études prospectives orientées permettront de confirmer l'intérêt particulier des IA dans ces indications (14, 21, 22)

Ces différents résultats thérapeutiques ont eu un impact sur les pratiques thérapeutiques du cancer du sein, mieux codifiées actuellement par les dernières recommandations des conférences de consensus de Saint Gallen et Saint Paul de Vence. Ainsi devant la supériorité de l'anastrozole par rapport au tamoxifène en efficacité et en tolérance immédiate, il a été rapidement remplacé le Tamoxifène en situation adjuvante chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ et il a obtenu en Tunisie une autorisation de mise en marché (AMM) en 1999. Le schéma du switch par exémestane (Aromasine®) après 2-3 ans de Tamoxifène qui avait montré des résultats prometteurs peut être utilisé dans le traitement adjuvant chez les femmes ménopausées avec un cancer du sein RH+ à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par le tamoxifène. L'exémestane a obtenu son AMM dans cette indication en Tunisie en 2006. Les résultats significatifs apportés par BIG 1-98 et MA-17 ont fait que le létrozole (Fémara®) est indiqué en situation en adjuvante à un stade précoce du cancer du sein ou dans le prolongement du traitement adjuvant « en post-adjuvant » chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans, par ailleurs il a obtenu son AMM en Tunisie en 2006.

Figure 2: Résumé des principaux essais des IA versus Tamoxifène



Quelle durée optimale pour les IA ?

Elle reste encore de 5 ans, calquée de façon arbitraire sur les habitudes thérapeutiques adoptées avec le Tamoxifène. Certaines données suggèrent le bénéfice potentiel d'un schéma

extensif au-delà de 5 ans : l'étude MA-17 a montré que 10 ans d'hormonothérapie (5 ans de tamoxifène puis 5 de létrozole) font mieux que 5 ans de tamoxifène et que le risque relatif de récurrence décroît progressivement aussi longtemps que l'IA est administré (23).

Le choix de la prescription d'un IA pour 5 ans supplémentaires doit s'appuyer sur une évaluation du rapport bénéfice/risque propre à chaque cas particulier et doit tenir compte du coût de ces nouvelles molécules. Cette durée prolongée conviendra toutefois de porter une attention toute particulière aux effets secondaires des IA administrés à long terme en particulier sur le plan osseux, musculaire, cardiovasculaire et cérébrovasculaire, mais également au retentissement sur les fonctions cognitives. (24)

Tolérance des IA :

La tolérance des IA a été étudiée de façon détaillée dans chacun des essais et le profil des effets secondaires à court terme montre une meilleure tolérance immédiate comparativement au tamoxifène. Le tableau 2 résume les principaux effets secondaires rapportés par les différents essais des IA en comparaison avec le tamoxifène.

Tableau 2 : Effets indésirables des IA de troisième génération en comparaison au tamoxifène (14)

Effets indésirables	Tamoxifène (%)	IA (%)
Bouffées de chaleur	13-40,3	16-42
Dépression	4-5,5	4,2-5,2
Arthralgies	3,6-15	5,4-16
Fractures spontanées	4-4,4	5-7,1
Saignements vaginaux	2,4-8,7	1-4,8
Cancer de l'endomètre	0,5-0,7	0,1
Episodes thromboemboliques	3,8-9	2,2-5,3

Les principaux effets secondaires, communs aux IA de 3ème génération, liés à la baisse des œstrogènes circulants sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les douleurs musculaires et les céphalées. Le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre, de saignements vaginaux et d'accidents thromboemboliques est significativement plus importante avec le tamoxifène (25-27).

Le risque osseux est quantifiable par l'incidence de l'ostéopénie, de l'ostéoporose et des fractures spontanées plus fréquentes qu'avec le tamoxifène. Si cet effet secondaire, important à prendre en considération chez la femme ménopausée, n'est pas le seul attribué aux IA, il se révèle progressivement un facteur limitant de la prescription au long cours. (5, 14, 16, 20, 22).

Un essai en double aveugle à évalué la densité minérale osseuse (DMO) chez 128 patientes ménopausées, porteuses d'un cancer du sein à faible risque de rechute, n'ayant pas reçu de traitement adjuvant préalable, randomisées en deux groupes, traités pendant 2 ans par exémestane versus placebo. L'étude a permis de conclure à une différence significative du taux annuel de

perte de DMO au niveau du col fémoral en faveur du bras placebo (-1,48 % versus -2,72 %, $p = 0,023$) d'où l'intérêt de réaliser une ostéodensitométrie (DMO) de référence avant de débiter tout traitement par IA et de surveiller régulièrement ce paramètre (28). L'utilisation concomitante de bisphosphonates, de suppléments vitaminiques (vitamine D) et calcique permettrait de réduire les risques osseux chez les patientes traitées avec les IA, d'où l'intérêt de pratiquer une DMO initiale, de prescrire du calcium, de la vitamine D et d'insister sur une activité physique régulière (14, 29, 30).

Tableau 3: Incidence des fractures ostéoporotiques chez les femmes sous IA (8, 16, 20)

	IA	Contrôle	P
Anastrozole	5.9%	3.7% (VersusTamoxifène)	<0.0001
Exemestane	3.1%	2.3% (VersusTamoxifène)	0.08
Letrozole	3.6%	2.9%(Versusplacebo)	0.24

Références

- Piccart M, Dochy E, Cardoso F. News in the medical treatment of breast cancer. *Bull Cancer* 2003;90:46-52.
- Maalej M, Hentati D, Messai T et al. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. *Bull Cancer* 2008;95:5-9.
- Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;86 : 225-30.
- Spano J.P, Khayat D, Delozier T. Place des inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante dans le cancer du sein. *Bull Cancer* 2004;91:239-43.
- Dridi M, Astier A. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. *J Pharm Clin* 2007;26:5-14.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98: 1802-10.
- Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359: 2131-9.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF; ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1135-41.
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. ATAC Trialists' Group Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. *Lancet oncol* 2008;9:45-53
- Giobbie-Hurder A, Price K, Gelber R. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer *Clin Trials* June 2009;6:272-87.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. The BIG 1-98 Collaborative Group Letrozole Alone or in Sequence as Adjuvant Therapy *N Engl J Med* 2009;361:766-76.
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
- Monnier A. Long-term efficacy and safety of letrozole for the adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women: a review Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5:725-38.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after

CONCLUSION

Les IA sont actuellement un standard thérapeutique en « frontline » en situation adjuvante chez la femme ménopausée apportant un bénéfice important comparés au tamoxifène avec un meilleur profil de tolérance. Ce gain significatif justifie la prescription d'IA en situation adjuvante en tenant compte du rapport bénéfice/risque propre à chaque malade et du rapport coût/efficacité étant donné leur coût élevé. Les IA trouvent également actuellement une indication pratique en chimioprévention des cancers du sein chez les femmes à risque.

- two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- Coombes RC, Paridaens RC, Jassem J, et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol* 2006;24:527.
- Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer : preliminary results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen : combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366: 455-62.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-46
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349: 1793-802.
- Finn RS, Dering J, Ginther C, et al. ER+ PR- breast cancer defines a unique subtype of breast cancer that is driven by growth factor signaling and may be more likely to respond to EGFR targeted therapies. *Am Soc Clin Oncol* 2006.
- Bergerat J.P. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein Reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène? *Presse Med* 2007;36:333-40.
- Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebocontrolled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:295-300.
- Tralongo P, Di Mari A, Ferrau F. Cognitive impairment, aromatase inhibitors, and age. *J Clin Oncol* 2005;23:42-3.
- Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57
- Paridaens R, Dirix L, Lohrish C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391-8.
- Lucchi-Angellier E. Hormonothérapies et cancers du sein : mise au point. *Rev Med Interne* 2001;22:1213-24
- Lonning PE, Geisler, Krag LE, et al. Effect of exemestane on bone: a randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:14.
- Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer* 2005;9:16-22.
- Singh S, Cuzick J, Mesher D, Richmond B, Howell A. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms:results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:625-9.