

# LE POINT SUR LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE

## 14 ANS APRES LES AMM EN ADJUVANT

---

### **RAPPEL** sur le cancer du sein :

- environ 50 000 nouveaux cas par an en France
- 11 à 12 000 décès.
- 80% après la ménopause.
- 70% hormono-dépendants.
  
- 83% des femmes ayant eu un cancer du sein après la ménopause sont en vie 10 ans après le traitement initial,
- plus de 90% pour les cancers hormono-dépendants.

**Le traitement hormonal adjuvant est le traitement anti-cancéreux le plus prescrit au monde.**

**LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE** ont eu l'AMM en adjuvant en 2003 et 2004 :

Arimidex® Anastrozole laboratoire Astra-Zeneca

Fémara® Létrozole laboratoire Novartis

Aromasine ® Exemestane Laboratoire Pfizer (stéroïdien)

**MODE D'ACTION** : Ils ne sont actifs qu'après la ménopause. Ils bloquent l'action de l'aromatase, c'est l'enzyme que transforme les androgènes en estrogènes. Chez la femme, les androgènes sont sécrétés par les ovaires et par les surrénales. L'aromatase est présente dans tous les tissus. C'est la seule voie de production des estrogènes, après la ménopause. Ils bloquent 96 à 99% de l'action de l'aromatase. Ils ont un effet de classe. **Ils créent donc localement, dans tous les tissus, une carence en estrogènes extrêmement profonde, non physiologique, jamais rencontrée jusque là.**

Ils sont prescrits chez les femmes ménopausées dont le cancer du sein est hormonodépendant. Les laboratoires les ont présentés comme plus efficaces et mieux tolérés que le tamoxifène.

## **LA SUPERIORITE EST FAIBLE, par rapport au tamoxifène**

A 5 ans, elle est de 2,5% sur le risque de récurrence. Elle porte surtout sur la récurrence locale homolatérale et controlatérale, elle est encore plus faible sur le risque de métastase (le plus grave). La supériorité en survie globale est nulle.

Les oncologues ont considéré que le décès après cancer du sein hormonodépendant après la ménopause survenant assez tardivement, il fallait anticiper la survie globale.

Les laboratoires annonçaient que le bénéfice allait progresser.

Une méta-analyse regroupant 32000 patientes montre, à 5 ans, une légère amélioration de la survie globale. L'amélioration du risque de récurrence est la même à 10 ans qu'à 5 ans contrairement à ce qu'avaient annoncé les laboratoires.

Aujourd'hui la survie globale est toujours discutée :

- Certains disent que les femmes meurent un peu moins de leur cancer du sein mais un peu plus d'autre chose en particulier d'accidents cardio-vasculaires.
- D'autres disent que 5 ans d'IA est équivalent à 10 ans de tamoxifène

## **LE TAMOXIFENE EVITE LE DECES D'UNE FEMME SUR 25, POUR 5 ANS DE TRAITEMENT ET 1 DECES SUPPLEMENTAIRE SUR 40 POUR 10 ANS DE TRAITEMENT.**

### **LES EFFETS INDESIRABLES**

Cette supériorité, même si elle est faible, est intéressante si les médicaments sont bien tolérés comme cela a été annoncé.

Mais quelques mois après la 1<sup>ère</sup> AMM, des oncologues signalaient déjà que les effets indésirables étaient beaucoup plus importants que ce qui était attendu.

Lors des 1<sup>ères</sup> recommandations des conférences de consensus pour la France, au Congrès de cancérologie de Nice-Saint Paul de Vence, en janvier 2005, les oncologues incitaient à la prudence : « **L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers** ».

Ces recommandations n'ont pas été suivies, les IA sont le traitement en 1<sup>ère</sup> intention, quelque soit le risque de récurrence.

La survie globale a été anticipée, pas les effets indésirables.

**LES EFFETS INDESIRABLES** sont minimisés et même pour certains niés :

- SUR LA QUALITE DE VIE
- LES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES
- LES EFFETS NEURO-CONGITIFS
- LES EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES

## **LES EFFETS SUR LA QUALITE DE VIE**

Se sont les mêmes qu'à la ménopause mais ils peuvent être très importants. 30% des femmes tolèrent bien la ménopause, environ 30% des femmes tolèrent assez bien les IA (pour 30% ils sont insupportables)

Bouffées de chaleur, fatigue, tendance dépressive, baisse de libido, troubles urinaires, insomnie, alopecie, sécheresse cutanée et muqueuse, prise de poids etc...

Une étude allemande réalisée à la demande des oncologues, par un Professeur de psychologie étudie les facteurs de risque qui accompagnent les effets indésirables : prise de poids, douleurs articulaires, bouffées de chaleur.

La conclusion est : « **Nos résultats montrent que les anticipations constituent un facteur cliniquement pertinent qui influence le résultat à long terme de l'hormonothérapie** »

Cette étude a été largement diffusée et commentée. En oncologie, on considère qu'il est préférable de ne pas informer les patientes des effets indésirables, parce que lorsqu'elles sont informées, elles se plaignent davantage.

Femme actuelle a publié un article : « cancer du sein : craindre le pire diminuerait l'efficacité du traitement »

Le Formindep a réagi : « Non les effets secondaires de l'hormonothérapie dans le cancer du sein ne sont pas à moitié psychosomatiques ». L'étude est très critiquée

## **LES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES :**

Les effets cardio-vasculaires font partie des effets attendus à moyen et long terme, l'effet bénéfique des estrogènes est connu au niveau CV

Des accidents cardio-vasculaires apparaissent dans le RCP du médicament, les oncologues considèrent qu'ils sont exceptionnels.

Le Docteur Yves Cottin, cardiologue français affirme que dans l'étude ATAC (arimidex), le bilan lipidique était laissé à la discrétion des investigateurs et surtout le recueil systématique des ECV n'était pas optimisé.

Une petite étude américaine affirme que les IA modifient la fonction endothéliale chez toutes les patientes, dès le début du traitement.

Le Docteur Amir Eitan, au Canada affirme depuis les AMM que les IA augmentent le RCV. Cette augmentation du risque figure sur les notices destinées aux patientes aux Canada et aux USA. En France, on n'en tient toujours pas compte.

Pourtant les mécanismes ont été décrits, il s'agit :

- d'une augmentation du LDL cholestérol
- d'une augmentation de la TA
- d'une modification de la fonction endothéliale
- un effet inflammatoire

Ces modifications apparaissent en quelques années. Seule la recherche d'une hypercholestérolémie est conseillée aujourd'hui en France et traitée si nécessaire

Récemment les gynécologues-endocrinologues de l'hôpital Cochin ont repris toute la bibliographie et confirment l'avis du Dr Eitan : « **il impossible de déterminer si l'une des 2 classes thérapeutiques actuellement prescrites est supérieure en termes de survie globale. Cela est principalement dû à leurs toxicités différentes. Les IA augmentent le risque de coronaropathie, tandis que le tamoxifène augmente le risque de pathologie veineuse thrombo-embolique** ».

## **LES EFFETS NEURO-COGNITIFS**

De la même façon ces effets étaient attendus, les estrogènes ayant des effets bénéfiques sur le cerveau.

De la même façon, ils n'ont pas été recherchés dans les études des laboratoires (Docteur Le Rhun, neurologue). Les tests neuro-psychologiques ne mettent pas en évidence d'anomalies caractéristiques, mais ils semblent mal adaptés.

Les femmes se plaignent essentiellement de troubles de la mémoire et de la parole. Ces troubles apparaissent surtout chez les femmes jeunes, en association avec la suppression ovarienne (étude SOFT). Des pet scan et IRM ont montré des hypométabolismes sans anomalies aux tests neuro-psychologiques, ils ont donc été considérés comme sans signification.

Une étude a été réalisée sur 74 patientes (37 sous tam, 37 sous IA) pendant 1an (pour un traitement prescrit pour 5 ans). Des tests neuro-psychologiques ont été réalisés. La conclusion est qu'il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

**Un consensus considère que ces troubles sont liés à l'anxiété, la dépression.**

En Italie, en Belgique, les IA sont beaucoup moins prescrits parce qu'on craint une augmentation de la maladie l'Alzheimer à plus long terme (l'insomnie, les troubles neuro-cognitifs légers, les troubles de la parole, les hypométabolismes sont des facteurs de risque reconnus)

## LES EFFETS OSTEO-ARTICULAIRES

Se sont les plus spectaculaires.

L'ostéoporose est reconnue et prise en charge, sans doute parce qu'il y a des études faites par les laboratoires et des traitements.

Les rhumatologues qui ont repris les études signalent qu'il n'y a eu aucune recherche sur les pathologies rencontrées. Les laboratoires ont signalé des douleurs articulaires et des effets musculo-squelettiques sans précision.

Cependant 2 laboratoires signalent des arthrites sur les notices dès 2004. Le laboratoire Astra-Zeneca l'a ajouté en 2013.

Les rhumatologues de l'Hôpital Cochin ont réalisé une étude dans laquelle ils proposaient de changer d'IA. La conclusion était que les douleurs articulaires ne disparaissent pas au changement d'IA, cependant il permet aux patientes de poursuivre le traitement plus longtemps.

Les cancérologues reconnaissent que le changement d'IA ne modifie pas les douleurs, mais la pratique quand même largement

Les rhumatologues ont décrit le mode d'action des IA, ils ont un effet :

- sur la perception de la douleur au niveau central
- suppresseur de l'effet trophique des estrogènes sur le cartilage
- inflammatoire
- immuno-modulateur

Ils ont décrits des pathologies :

- tendinites, téno-synovites
- synovites
- une augmentation du risque de polyarthrite rhumatoïde, de syndrome de Gougerot-Sjogren
- des polyarthrites évoluant vers des polyarthrites d'allure rhumatoïde jugées exceptionnelles

Certaines patientes ont des signes inflammatoires biologiques, des anticorps dont la signification n'est pas connue.

Aujourd'hui, les cancérologues nient les arthrites parce qu'elles n'apparaissent pas dans les études. Les rhumatologues préfèrent parler d'inflammation articulaire locale, le mot arthrite étant réservé aux rhumatismes inflammatoires. Mais le résultat est le même, c'est la destruction de l'articulation à plus ou moins long terme.

Aucune étude, aucune publication n'évoque ces conséquences. Aucun Professeur de Rhumatologie ne s'est intéressé au sujet. Les conséquences sont :

- la révélation d'une arthrose pré-existante qui devient très inflammatoire
- une augmentation du risque d'arthrose,
- une aggravation de l'arthrose existante,
- Des PR
- Des rhumatismes inflammatoires atypiques iatrogènes, appelés polyarthrites d'allure rhumatoïdes par le Pr Perrot ou rhumatisme inflammatoire hormono-dépendant de type polyarthrite rhumatoïde (sans anticorps) par le Pr Fautrel. Comment peut on dire qu'ils sont exceptionnels, alors qu'ils ne figurent pas dans les études des laboratoires, qu'il n'y a pas d'études indépendantes, que la pharmacovigilance ne fonctionne pas, qu'ils n'apparaissent que dans de petites études observationnelles ?

C'est très grave parce qu'il n'existe aucun traitement.

Le Professeur Perrot, spécialiste de la douleur, a dirigé une thèse de doctorat pour étudier les facteurs de risque qui accompagnent les douleurs. On apprend que les facteurs de risque sont l'anxiété, la dépression, la personnalité.

Des articles sont publiés à partir de ces résultats, les facteurs de risque deviennent les causes des douleurs. Il estime que les IA sont une expérimentation très intéressante pour étudier les effets des estrogènes sur les douleurs musculo-squelettiques.

Un consensus estime que la **cause des douleurs n'est pas connue, elles sont bénignes, elles sont liées à une sensibilité exagérée à la douleur d'origine centrale**. Cette théorie est reprise par les cancérologues.

C'est la définition de la fibromyalgie, mais le terme fibromyalgie n'est pas utilisé en cancérologie.

J'étais tellement étonnée de cette théorie que j'ai suivi les interventions du Pr Perrot. Au Congrès de l'encéphale, il a fait une communication sur la fibromyalgie. Il cite les IA comme exemple de douleurs fibromyalgiques. Lors de la commission d'enquête à l'assemblée nationale, dont le but était de reconnaître la fibromyalgie comme une vraie maladie, des experts sont venus expliquer ce qu'était la fibromyalgie, en particulier le Pr Perrot, il cite les IA comme exemple.

### **QUELQUES REFLEXIONS PERSONNELLES** (selon disponibilité)

1) Etudier les facteurs de risque qui accompagnent semble être une méthode habituelle pour nier les effets indésirables des médicaments. Tous les effets sont dus à l'anxiété, la dépression, la personnalité.

2) En France, il n'y a pas eu de collaboration entre les cardiologues, les neurologues et les cancérologues.

Il y bien eu collaboration entre les rhumatologues et les cancérologues mais c'était pour nier les effets

3) Au dernier congrès de Sénologie de l'Hôpital Saint Louis en septembre 2017, une communication s'intitule : « la toxicité, au long court, des inhibiteurs de l'aromatase : fantasme ou réalité ? » On apprend :

- que pour certaines femmes, les douleurs articulaires ne disparaissent pas à l'arrêt du traitement
- il y a toujours un doute sur la survie globale
- les effets neuro-cognitifs ont été abordés. Les chiffres présentés sont ceux des AVC, c'est-à-dire que les cancérologues n'ont pas conscience que les AVC sont d'ordre cardio-vasculaire, les effets neuro-cognitifs ne sont pas abordés.

4) Les règles habituelles, appliquées pour le médicament ne sont pas respectées :

- Lorsqu'une AMM est accordée pour un médicament pour lequel des effets indésirables sont attendus, le principe de précaution doit s'appliquer. Il dépend de l'intérêt du médicament et de la gravité de la maladie, les 2 ont été sur-estimés
- En cancérologie, lorsqu'un médicament n'améliore pas la survie globale, il peut obtenir l'AMM à condition qu'il améliore la qualité de vie. Les IA n'améliorent ni l'un ni l'autre
- Pourquoi a-t-on anticipé la survie globale et pas les effets indésirables attendus à moyen et long terme ?

5) à propos des études :

- On n'a pas le droit de réaliser des études dans le but de tromper les patientes
- On n'a pas le droit d'élaborer des consensus en désaccord avec les effets constatés, pour nier les effets indésirables
- Avait-on le droit de faire des expérimentations sans informer les patientes ?

6) Une enquête a montré que la souffrance qui persistait après traitement du cancer était la plus grande après cancer du sein. Le plan cancer a financé une étude : **CANTO** (5 millions d'€) pour étudier les toxicités des traitements du cancer du sein. Personne n'a pensé qu'il pouvait y avoir un lien avec le traitement hormonal. Aucune étude ne concerne les IA.

7) La pharmacovigilance ne fonctionne pas, c'est en cancérologie que les effets indésirables des médicaments sont les plus importants, c'est en cancérologie qu'il y a le moins de notifications. L'ANSM dit qu'elle ne peut rien faire.

8) Le droit des patients à l'information, à la participation au choix de son traitement ne sont pas respectés.

9) Aujourd'hui, ne devrait-on pas ré-évaluer le bénéfice par rapport au risques des IA ? Au contraire les dernières recommandations, au Congrès de San Antonio, sont d'augmenter la durée des traitements : la durée idéale serait 7 ans.

10) Cette situation est possible d'une part parce que les professeurs de médecine accordent une confiance absolue aux études des laboratoires, même lorsqu'ils en ont eux-mêmes dénoncés les limites : évidence based medicine et lobby pharmaceutique, et d'autre part parce que les effets bénéfiques des estrogènes en physiologie sont mal connus des médecins et des femmes, c'était donc facile de les tromper. Beaucoup de médecins croient encore qu'on peut priver les femmes de leurs hormones sexuelles sans conséquences ou presque pour leur santé. C'est une forme de violence faite aux femmes. Jamais on ne propose ça aux hommes. Les castrations chimiques chez l'homme ne sont proposées, dans le cancer de la prostate, qu'en cas de métastases, jamais en prévention. Aujourd'hui, on hésite à les prescrire en cas de rechute biologique.

11) En Belgique les IA sont réservés aux patientes dont le risque de récurrence est important, ils ne sont remboursés que dans cette indication, les oncologues français disent que c'est pour des raisons économiques. Martine Piccart oncologue de renommée mondiale, leader d'opinion en Belgique dit que c'est faux. Elle dit qu'elle préfère prescrire du tamoxifène que les femmes prendront qu'un IA qu'elles ne prendront pas. Elle évoque les lobby pharmaceutiques.

12) les arrêts du traitement sont très fréquents. Beaucoup de femmes arrêtent leur médicament sans le dire tellement les médecins insistent (jusqu'à 73% selon une enquête récente de l'IGR). Elles disent qu'elles n'ont pas d'autre choix.

Aujourd'hui, on admet, qu'en cas de trop mauvaise tolérance, on peut prescrire du tamoxifène.

13) On se trouve dans la même situation qu'avec la dépakine : Les spécialistes savent mais ce taisent.

14) Gilles Johanet, aujourd'hui Procureur général près de la Cour des comptes, ancien directeur de la caisse nationale de l'assurance maladie écrit : « Prévenir un scandale sanitaire provoqué par le médicament est quasi impossible aujourd'hui, tout simplement parce que le système ne le permet pas. C'est même étonnant qu'il n'y ait pas plus de scandales ! La pharmacovigilance ne fonctionne pas comme les Assises du médicament l'ont souligné. Les déclarations des médecins libéraux demeurent très rares, et la culture de santé publique, de prévention, de vigilance est encore très récente »



