

Le point sur le 4-OH tamoxifène percutané

Update on percutaneous 4-OH tamoxifen

Mots clés : 4-hydroxy tamoxifène, Marqueurs de prolifération, CCIS.

Keywords : 4-hydroxy-tamoxifen, Proliferative markers, DCIS.

Ph. Rouanet ⁽¹⁾

Le tamoxifène oral est l'antiestrogène de référence pour le traitement du cancer du sein hormonosensible. Il a été montré qu'il diminue les récurrences des CCIS en association avec la chirurgie et la radiothérapie et qu'il est indiqué (aux États-Unis) pour prévenir le cancer du sein chez les femmes à haut risque. En contre partie, le potentiel thérapeutique des antiestrogènes est limité par leur diffusion systémique aux nombreux tissus qui contiennent des récepteurs aux estrogènes (RE). On observe des effets indésirables dont les plus graves sont le cancer de l'endomètre et les thromboembolies. D'autres effets secondaires, communs à tous les antagonistes des RE, tels que les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les troubles des règles sont particulièrement pénibles pour les femmes non ménopausées.

Les inconvénients de cette diffusion systémique des antiestrogènes peuvent être réduits par l'administration directe du métabolite actif au niveau du tissu mammaire.

Le 4-hydroxy tamoxifène (4-OHT) est un métabolite du tamoxifène, environ 100 fois plus puissant que le tamoxifène pour l'inhibition de la prolifération des cellules mammaires in vitro [1]. Bien que n'étant pas le plus abondant des métabolites, le 4-OHT a une bien plus grande affinité pour les deux types de RE (alpha et bêta) que le tamoxifène ou l'estradiol, et possède une activité antiproliférative in vitro dans les lignées cellulaires mammaires normales et cancéreuses. Il a été décrit comme le métabolite actif du tamoxifène [2].

Une formulation en gel hydro-alcoolique topique est actuellement en développement dans plusieurs pathologies bénignes et malignes. Le gel de 4-OHT est un gel topique qui passe la barrière cutanée et s'accumule dans le tissu mammaire, en évitant le premier passage hépa-

1. CRLC Val-d'Aurelle, Montpellier.

tique. L'application locale du gel de 4-OHT permet d'obtenir des concentrations tissulaires mammaires adaptées de 4-OHT tout en gardant des taux sériques très bas, ce qui évite la toxicité systémique.

Les études publiées

Mauvais-Jarvis [3] a montré le premier que le 4-OHT marqué au tritium était absorbé à travers la peau et concentré dans le tissu mammaire.

Pujol et al. [4] ont ensuite réalisé une étude chez 31 femmes ménopausées présentant un cancer invasif. Elles ont été randomisées en cinq groupes : un traité par 20 mg de tamoxifène oral par jour et quatre traités par 0,5 ou 1 mg de gel de 4-OHT appliqué sur les seins ou ailleurs sur la peau et ce pendant les 21 jours précédents la chirurgie. Cette étude a mis en évidence des taux circulants très bas sous gel de 4-OHT (17 ± 27 pg/ml et 62 ± 71 pg/ml) comparés à ceux obtenus sous tamoxifène oral ($2\,317 \pm 1\,098$ pg/ml), mais une concentration mammaire importante. Une diminution significative du fibrinogène, de l'antithrombine III et des plaquettes sous tamoxifène oral fut observée, mais pas dans les groupes traités par gel de 4-OHT.

Plus récemment [5], nous avons étudié une population de 49 femmes présentant un cancer invasif RE + randomisées en cinq groupes traités pendant 15 à 22 jours, soit par tamoxifène oral 20 mg par jour, soit par 0,5, 1 ou 2 mg de 4-OHT

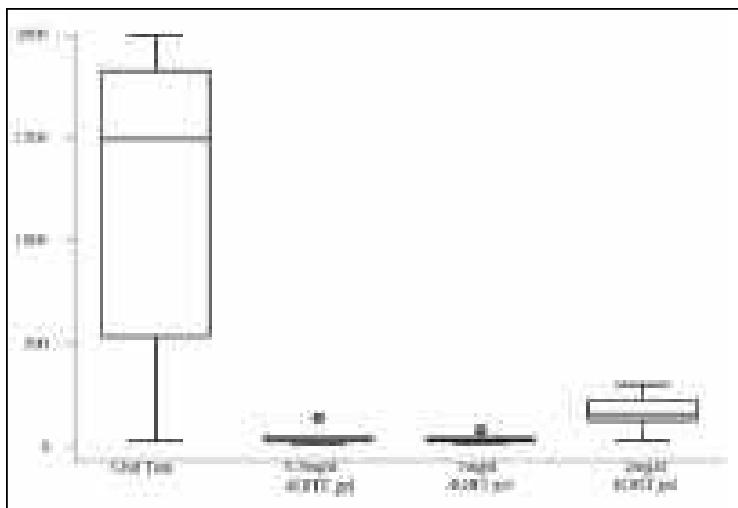


Figure 1. Concentration sérique de 4-OHT (pg/ml).

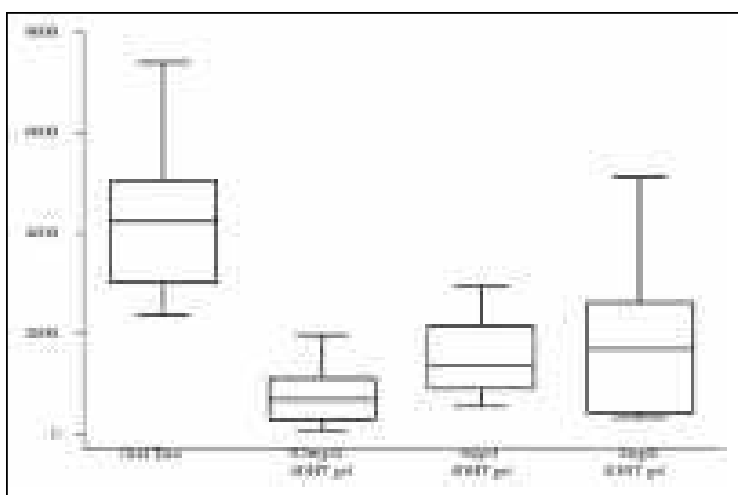


Figure 2. Concentration tumorale en 4-OHT (pg/g).

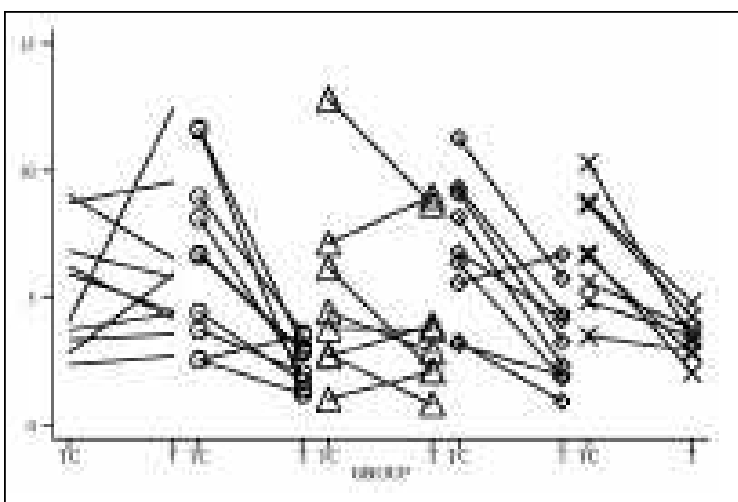



Figure 3. Évolution du KI 67 entre Tru cut et chirurgie en fonction du traitement d'induction.

en gel par jour appliqué sur les seins. Après traitement, les concentrations sériques (*figure 1*) de 4-OHT en fin de traitement étaient environ 9 fois moins élevées sous la plus haute dose de gel que sous tamoxifène (164 pg/ml versus 1495 pg/ml) alors que les concentrations tissulaires (*figure 2*) étaient environ 2,5 fois moins élevées (1698 pg/g versus 4237 pg/g). L'inhibition de la prolifération cellulaire, mesurée par immunohistochimie sur Ki 67 (*figure 3*) a été similaire sous gel de 4-OHTaux doses de 1 et de 2 mg et sous tamoxifène oral. Les effets indésirables étaient modérés (bouffées de chaleur, prurit, douleurs locales, nausées, diarrhées, vertiges) et spontanément résolutifs. Aucun effet grave n'est survenu. Nous avons pu conclure que l'application locale de gel de 4-OHTavait une action favorable sur la prolifération cellulaire.

Les perspectives d'avenir

Prises ensemble, ces données montrent que l'application topique du gel de 4-OHT sur les seins permet d'obtenir des doses biologiquement actives dans le tissu mammaire, tout en minimisant l'exposition systémique. Les effets bénéfiques sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques contrôlés.

Pour les pathologies bénignes, ce gel serait intéressant pour les situations estrogénodépendantes telles que les mastodynies cycliques, la maladie fibrokystique, l'hyperplasie et la gynécomastie.

En cancérologie, nous allons tester son action sur les marqueurs de prolifération des CCIS. Un effet prouvé offrirait la possibilité de traiter des femmes ménopausées et non ménopausées sans effet secondaire gênant. La seconde grande application oncologique de ce gel de 4-OHT serait de l'étendre à la chimioprévention des femmes à risque. 

Références bibliographiques

- [1] Coezy E, Borgna JL, Rochefort H. Tamoxifen and metabolites in MCF7 cells: correlation between binding to estrogen receptor and inhibition of cell growth. *Cancer Res* 1982;42:317-23.
- [2] Johnson MD, Zuo H, Lee KH et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:151-9.
- [3] Mauvais-Jarvis P, Baudot N, Castaigne D, et al. trans-4-hydroxy-tamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast. *Cancer Res* 1986;46:1521-25.
- [4] Pujol H, Girault J, Rouanet P, et al. Phase I study of percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen with analyses of 4-hydroxy-tamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:493-8.
- [5] Rouanet P, Linares-Cruz G, Dravet F, et al. Neoadjuvant percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen decreases breast tumoral cell proliferation. A prospective controlled randomized study comparing three doses of 4 OHT gel to oral tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004;(in press).