

Tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer - Point d'information

22/06/2010

Mécanisme d'action du tamoxifène

Le tamoxifène est un anti-estrogène indiqué dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Son activité résulte d'un blocage compétitif des récepteurs sensibles aux estrogènes. Le tamoxifène est indiqué soit dans les formes évoluées avec progression locale ou métastatique, soit en traitement adjuvant (prévention des récurrences).

Le tamoxifène est un pro-médicament. Pour être efficace, il doit donner naissance à un **métabolite actif, essentiellement l'endoxifène**, dont la formation dépend d'une enzyme hépatique, le **CYP2D6**.

Inefficacité du CYP2D6, constitutive ou iatrogénique

L'activité du CYP2D6 peut être diminuée ou absente, essentiellement pour deux raisons : le polymorphisme génétique ou la prise de certains médicaments qui provoquent l'inactivation de cette enzyme. Il en résulte une baisse des concentrations circulantes de l'endoxifène

Deux antidépresseurs, la fluoxétine (prozac®), et la **paroxétine** (deroxat®) sont des **inhibiteurs puissants** de l'enzyme CYP2D6 et s'opposent donc à la formation de l'endoxifène. Ils sont, avec les génériques correspondants, parmi les **antidépresseurs les plus prescrits**.

Le **polymorphisme génétique** peut entraîner une inactivité partielle de l'enzyme CYP2D6 (touchant 1 seul allèle) ou totale (les deux allèles sont inopérants). Lorsque la dysfonction est totale, c'est-à-dire homozygote, elle concerne 7% de la population caucasienne. L'identification du génotype n'est pas un examen pratiqué en routine.

Données cliniques disponibles

Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes renforcent l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de la formation de l'endoxifène, quelle qu'en soit la cause, est associée à une réduction de l'efficacité du tamoxifène.

L'étude rétrospective de **Schroth et al (JAMA 2009)**, sur un suivi médian de 6 ans dans une cohorte de 1325 patientes post-ménopausées, montre que le risque de récurrence est augmenté de 40% en présence d'un allèle déficient, et que ce risque est quasi doublé (90%) lorsque les deux allèles sont touchés.

Cette étude conforte celle de **Goetz et al (Clin Cancer Res 2008)** où il est montré que l'association de plusieurs facteurs concourant à une moindre formation d'endoxifène réduit d'autant l'efficacité du tamoxifène.

L'étude rétrospective de **Kelly et al (Br Med J 2010)** repose sur un suivi moyen de 2,4 ans dans une cohorte de 2430 patientes post-ménopausées. Cette étude montre qu'il existe une relation entre la durée de l'association (tamoxifène + paroxétine) et la survie. Selon que la durée du traitement par paroxétine recouvre 25, 50 ou 75% de celle du tamoxifène, le risque de mortalité par cancer du sein, chez 630 patientes, augmente de 24, 54 et 91%, respectivement.

Cette relation entre la durée de recouvrement des traitements et l'efficacité n'est pas retrouvée chez les 253 patientes traitées par fluoxétine. Toutefois, c'est dans ce sous-groupe que la mortalité est la plus élevée.

L'étude de Kelly est à rapprocher de celle de **Goetz et al (Breast Cancer Res Treat 2007)** qui montre une moindre efficacité du tamoxifène en cas d'association à un médicament fortement inhibiteur du CYP2D6.

Elle fait écho également à celle de **Borges et al (Clin Pharmacol Ther 2006)** qui montre que la prise d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 réduit des deux tiers les concentrations circulantes d'endoxifène comparativement aux témoins et ce, à un niveau de concentrations du même ordre que celui de sujets déficients homozygotes.

Conséquences au plan réglementaire

Ces données préliminaires ont conduit le groupe Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps à **déconseiller l'association du tamoxifène avec la fluoxétine ou la paroxétine**. L'Afssaps a fait état de cette interaction sur son site lors de l'actualisation du Thesaurus de juin 2008.

Cette question a été en outre récemment débattue à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'évaluation des données va déboucher prochainement sur une **modification de l'AMM du tamoxifène**.

Dans l'intervalle, l'Afssaps, conjointement avec l'INCa, recommande de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine en cas de traitement par le tamoxifène, et de recourir à d'autres antidépresseurs.

Autres traitements concernés

La **quinidine**, un anti-arythmique de la classe Ia, dont l'utilisation est désormais marginale, est aussi un inhibiteur puissant du CYP2D6. La **terbinafine**, employée en dermatologie, inhibe le CYP2D6, mais dans une moindre mesure. La quinidine et la terbinafine ne doivent donc pas être associés au tamoxifène, au même titre que la fluoxétine ou la paroxétine.