

Les phytoestrogènes et les femmes présentant des facteurs de risque importants de cancer du sein

Sandy Pellerin, Julie Fortier

Introduction

L'engouement pour les phytoestrogènes durant ces dernières années provient de la publication d'études démontrant que les thérapies hormonales de substitution sont associées à des risques pouvant potentiellement dépasser les bienfaits escomptés. De plus, des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein sont des facteurs de risque importants associés au développement d'un cancer du sein. L'hormonothérapie de remplacement doit donc être utilisée avec prudence chez ces patientes. Quant aux phytoestrogènes, sont-ils une solution sûre pour cette population particulière ?

Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes sont des molécules organiques non stéroïdiennes provenant des plantes et pouvant être séparées en trois grandes classes : les isoflavones, les lignanes et les coumestans¹. Les isoflavones et les coumestans ont une similarité structurelle avec le 17 β -estradiol tandis que les lignanes ont une structure ressemblant davantage au tamoxifène^{1,2}. Ces similarités permettent aux phytoestrogènes de se lier aux récepteurs oestrogéniques. Les phytoestrogènes possèdent donc une activité oestrogénique ou anti-oestrogénique selon leur classe. Ils ont en général une activité faible, de 100 à 1 000 fois inférieure au 17 β -estradiol^{1,3}. Les principales isoflavones sont la génistéine et la daidzéine^{1,2}.

Études *in vitro* des cellules cancéreuses du sein

Au cours des dernières années, plusieurs études ont porté sur l'effet des principales isoflavones sur les cellules mammaires^{4,5}. Les résultats suggèrent un effet biphasique de la génistéine dans des modèles cellulaires de cancer du sein⁴. Ces effets pourraient dépendre de la présence du récepteur oestrogénique et sont similaires à ceux observés en présence du tamoxifène⁵. Ils demeurent toutefois difficiles à extrapoler *in vivo*.

Études *in vivo* sur les animaux

Des études menées sur des animaux ont démontré que la génistéine pouvait agir comme agoniste oestrogénique^{1,4}. En effet, la génistéine alimentaire aurait le potentiel de stimuler la croissance de cellules cancéreuses oestrogéno-dépendantes en présence d'un faible taux d'oestrogènes circulants.

Études chez la femme

Des études *in vivo* chez la femme sont peu nombreuses. Sur le plan méthodologique, elles nécessitent un

échantillon de tissu mammaire ou utilisent des marqueurs qui sont plus difficiles à interpréter². Elles doivent aussi tenir compte du cycle menstruel des sujets.

Une étude menée auprès de 48 femmes pré-ménopausées, porteuses de maladies bénignes ou malignes du sein, suggère qu'un régime riche en protéines de soya (45 mg d'isoflavones par jour) pendant 14 jours aurait un effet prolifératif⁶. En effet, le taux de prolifération de l'épithélium lobulaire et l'expression du récepteur de la progestérone avaient significativement augmenté. Cette étude comporte malheureusement plusieurs biais, et les résultats n'ont pas été répétés par ses auteurs.

Une étude récente, qui incluait 333 femmes post-ménopausées, a démontré que même avec un faible apport alimentaire en phytoestrogènes, le niveau sérique d'isoflavones et de lignanes était 600 fois plus élevé que celui de 17 β -estradiol³. L'exposition aux phytoestrogènes était donc associée à une augmentation du risque de cancer du sein. Les auteurs suggèrent que les risques encourus par la consommation de ces produits étaient similaires à ceux établis pour l'oestrogène et les androgènes chez cette même population.

Il semble également exister une interaction entre les phytoestrogènes et le tamoxifène^{4,7,8}. Les phytoestrogènes déplaceraient probablement partiellement le tamoxifène de son site d'action, diminuant ainsi son effet. Lorsque sa concentration est très élevée, la génistéine exerce un effet synergique au niveau de l'action anti-proliférative du tamoxifène.

Les phytoestrogènes chez les femmes postménopausées sans contre-indication à l'hormonothérapie de remplacement.

Des études épidémiologiques encouragent les femmes à adopter un régime alimentaire riche en fibres, faible en gras saturés et riche en soya. Cependant, des informations sur le contrôle de la qualité, la teneur en produit actif et la

Sandy Pellerin, B.Pharm., est résidente en pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)

Julie Fortier, B.Pharm., MSc, est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)

provenance de celui-ci peuvent être insuffisantes en ce qui concerne les suppléments alimentaires disponibles sur le marché à l'heure actuelle.

Les raisons évoquées par les femmes post-ménopausées pour consommer des phytoestrogènes sont nombreuses. Bien que les données actuelles suggèrent un effet bénéfique des phytoestrogènes sur le profil lipidique et le métabolisme osseux des femmes, les études faites jusqu'à présent comportent bien souvent des biais méthodologiques, sont de courte durée et ne sont réalisées que sur un petit nombre de patientes⁹. Il est donc difficile de suggérer l'utilisation de phytoestrogènes dans l'optique de prévenir des maladies cardiovasculaires ou des fractures. Toutefois, ils pourraient être utiles aux femmes post-ménopausées qui souffrent de bouffées de chaleur.

Les phytoestrogènes chez les femmes postménopausées avec contre-indication à l'hormonothérapie de remplacement.

Les études menées sur les animaux ont démontré que les phytoestrogènes pouvaient avoir un effet antitumoral. Par ailleurs, le résultat des thérapies anti-oestrogéniques adjuvantes, après un cancer du sein oestrogéno-dépendant, suggère la possibilité que l'utilisation d'un oestrogène faible peut être néfaste chez ces patientes et nécessite une attitude prudente. Une combinaison de phytoestrogènes et de tamoxifène utilisée pour le contrôle des bouffées de chaleur après un cancer du sein soulève l'inquiétude de voir l'action du tamoxifène diminuée.

Une étude menée chez des femmes postménopausées ayant une histoire de cancer du sein a évalué l'efficacité des phytoestrogènes dans la diminution des symptômes ménopausiques⁹. Les auteurs concluent que ces agents apportent peu d'amélioration dans ce domaine. Malheureusement, l'étude n'évaluait pas l'effet de ce traitement sur le tissu mammaire des sujets.

Conclusion

On ne devrait pas recommander l'administration de phytoestrogènes aux femmes courant un risque de développer un cancer du sein¹⁰. Une femme désirant tout de même consommer ces produits ne devrait le faire qu'après avoir pris connaissance des recommandations suivantes :

1. Être totalement informée des risques et des bienfaits de ces produits ;
2. Utiliser ces produits dans le but de traiter les bouffées de chaleurs liées à la ménopause ;
3. Avoir l'accord de l'oncologue ;
4. Éviter l'association avec le tamoxifène ;
5. Assurer une surveillance médicale attentive des seins.

Ce traitement ne devrait être poursuivi qu'en présence d'une amélioration marquée des symptômes et pour la plus courte durée possible.

Pour toute correspondance :

Julie Fortier, pharmacienne
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)
2705, boul. Laurier
Québec (Québec) G1V 4G2
Téléphone : 418 654-2200
Télécopieur : 418 654-2201
Courriel : julie.fortier@chuq.qc.ca

Références

1. Davis L, Lindley C. Neoplastic Disorders and Their Treatment: General Principles. Dans: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjon WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL, rédacteurs. Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs. 8th ed. Baltimore : Applied Therapeutics Inc; 2001 p. 88-1-35.
2. This P, De la Rochefordière A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:129-34.
3. Grace PB, Taylor JI, Low YL, Luben RN, Mulligan AA, Botting NP et coll. Phytoestrogen Concentration in Serum and Spot Urine as Biomarkers for Dietary Phytoestrogen Intake and Their Relation to Breast Cancer Risk in European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition-Norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:698-708.
4. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and Antiproliferative Properties of Genistein and Other Flavonoids in Human Breast Cancer Cells In Vitro. *Nutr Cancer* 1997;27:31-40.
5. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic Effects on the Growth of Estrogen Receptor-positive Human Breast Cancer (MCF 7) Cells In Vitro and In Vivo. *Cancer Res* 1998;58:3833-8.
6. McMichael Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS et coll. Effects of Soy-protein Supplementation on Epithelial Proliferation in the Histologically Normal Human Breast. *Am J Clin Nutr* 1998;68S:S1431-S36.
7. Quella S, Loprinzi C, Barton D, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI et coll. Evaluation of Soy Phytoestrogens for the Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1068-74.
8. Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: Potential Benefits and Implications for Breast Cancer Survivors. *J Womens Health* 2003;12:617-31.
9. Han KK, Soares JM, Haidar MA, de Lima GR, Barakat EC. Benefits of Soy Isoflavone Therapeutic Regimen on Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99:389-94.
10. Peeters PH, Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and Breast Cancer Risk: Review of the Epidemiological Evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77:171-83.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage en information pharmaceutique au Centre d'information sur le médicament.

Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement en 2004/2005

Jean-François Bussières, Patricia Lefebvre

Le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière est réalisé auprès des chefs de département de pharmacie des établissements de santé du Canada qui comptent plus de 100 lits, dont au moins 50 lits de courte durée. Depuis 1999-2000, le sondage est réalisé aux deux ans et est publié sur le Web en anglais et en français (www.lillyhospitalsurvey.ca).

L'A.P.E.S. publiera, en mars 2007, sur le site Web du Pharmactuel (www.pharmactuel.com) un dossier dont l'objectif est de présenter les faits saillants de la 16^e édition du rapport (2004-2005) et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'en-

semble de la pratique canadienne. Les données présentées seront descriptives et ne comporteront pas d'analyses statistiques.

Jean-François Bussières, B. Pharm., M.B.A., FCSHP, est chef du Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et membre du comité canadien de rédaction du rapport sur la pharmacie hospitalière

Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP, est chef du Département du Centre universitaire de santé McGill et membre du comité canadien de rédaction du rapport sur la pharmacie hospitalière

ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans le tableau II de l'article de Rébecca Têtu « L'intubation en séquence rapide » publié dans le Pharmactuel vol. 39 n° 5 à la page 266.

Pour l'étomidate 0,2 à 0,3 mg/kg (20mg/10ml), il aurait fallu lire : ↓ TA possible et ↓ PICM.

Nous reproduisons plus bas le tableau corrigé et nous offrons nos excuses à l'auteur et à nos lecteurs pour cette erreur.

Tableau II : Les bloqueurs neuromusculaires et les agents favorisant la sédation^{2,3,5,7,11-13}

Médicaments	Dose (IV bolus)	Début (sec)	Durée (min)	Effets sur le système cardiaque	Effets sur le système neurologique	Effets sur le système respiratoire	Autres effets	Contre-indications majeures	Commentaires
BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES									
Succinylcholine	1,5 mg/kg (100 mg/5 ml)	30-45	3-12	Arythmie Asystholie	↑ PIC	Apnée	Hyperkalémie Hyperthermie maligne	Brûlé, Trauma Troubles neurologiques ou musculaires	Paralysie. Aucun effet sur douleur et niveau de conscience
Rocuronium	0,6 à 1 mg/kg (50 mg/5 ml)	30-60	25-60	↑ FC	—	Apnée	—	—	
Vécuronium	0,15 à 0,4 mg/kg (10 mg)	30-120	90-120	—	—	Apnée	—	—	
AGENTS FAVORISANT LA SÉDATION									
Étomidate	0,2 à 0,3 mg/kg (20 mg/10 ml)	60	10-15	↓ TA possible	↓ PIC Myoclonie	Apnée Dépression Sédation.	Douleur au site d'injection rare Ins. surrénalienne	—	Sédation Hypnotique
Fentanyl	1 à 7 µg/kg IV en 30 sec (250 µg/5 ml)	60	20-40	↓ TA ↓ FC	Somnolence Rigidité musculaire* ↓ PIC	Apnée Dépression respiratoire	—	—	Analgesie
Kétamine	1 à 2 mg/kg (500 mg/10 ml)	60-120	10-30	↑ TA ↑ FC	↑ PIC Convulsion Hallucination Confusion Agitation au réveil	Dépression respiratoire	Irritabilité Trouble du comportement au réveil	Hypertension intracrânienne Antécédent AVC Hypertension grave	Sédation Anesthésie dissociative
Midazolam	0,05 à 0,4 mg/kg (5 mg/ml)	60-120	20-40	↓ TA ± FC	Somnolence Anxiété Agitation	Apnée	—	Hypotension	Sédation Hypnotique
Propofol	0,5 à 1,2 mg/kg (200 mg/20 ml)	30-60	10-15	↓ TA	↓ PIC	Apnée Dépression respiratoire	Douleur au site d'injection	Hypotension et allergie aux oeufs	Sédation Hypnotique
Thiopenthal	3 à 5 mg/kg (500 mg)	15-20	6-12	↓ TA ↑ FC Inotrope (-)	↓ PIC	Apnée Dépression respiratoire	—	Hypotension	Sédation

Notes : * : à haute dose

PIC : pression intracrânienne; TA : tension artérielle; FC : fréquence cardiaque; AVC : accident vasculaire cérébral