

Hormonothérapie - Généralités

E Bourbouloux

DU Oncogériatrie

Février 2010

Plan

- ✓ Généralités
- ✓ Les hormones - Les récepteurs hormonaux
- ✓ Principes de l'hormonothérapie
- ✓ Indications
- ✓ Effets secondaires
- ✓ Conclusion

Généralités



Généralités

✓ Tumeurs hormonodépendantes :

Cancer du sein



Cancer de prostate



Généralités

✓ Tumeurs hormonodépendantes :

... et dans une moindre mesure :

- Cancer de l'endomètre
- Cancer de la thyroïde
- Certains cancers neuroendocriniens, surrénaliens, du pancréas endocrine et parathyroïdiens

Généralités

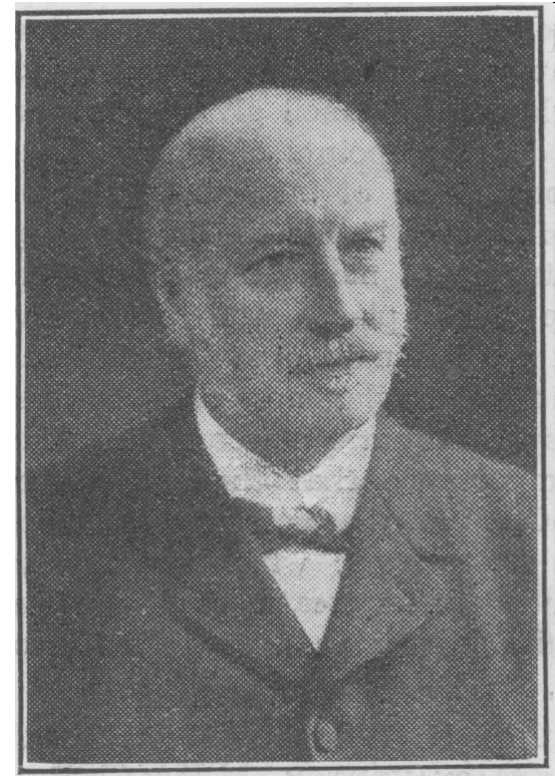
✓ Historique :

Sir George Thomas Beatson

1896 : Intuitivement ...

Castration chez 2 femmes suivies pour un
cancer du sein inopérable

⇒ rémission clinique



« Les ovaires sont le siège d'un facteur stimulant le cancer du sein »

Généralités

✓ Historique :

Antoine Lacassagne



1932 : découverte de l'augmentation de la fréquence des cancers du sein chez les souris par injection d'oestrogènes

Généralités

✓ Historique :

Charles Brenton Huggins



1941 : efficacité de la castration médicale et chirurgicale chez des patients atteints de cancers de prostate avancés

Généralités

✓ Historique :

- 1976 : Découverte des récepteurs hormonaux
- Pas de cancers de la prostate chez les hommes castrés
- Plusieurs arguments en faveur d'un rôle des oestrogènes dans la carcinogénèse du cancer du sein :
 - Moins de cancers du sein chez les asiatiques (taux d'oestradiolémie plus bas)
 - Plus de cancers du sein si taux d'oestradiolémie élevés (obèses) ou si exposition prolongée aux oestrogènes (ménopause tardive, puberté précoce)
- Découverte du Tamoxifène dans les années 1960

Généralités

L'ensemble de ces découvertes ou constatations (amenant à penser que les hormones jouaient un rôle dans la carcinogénèse) ont abouti à la mise en place de traitements carcinologiques par hormonothérapie.

Les hormones



Les hormones

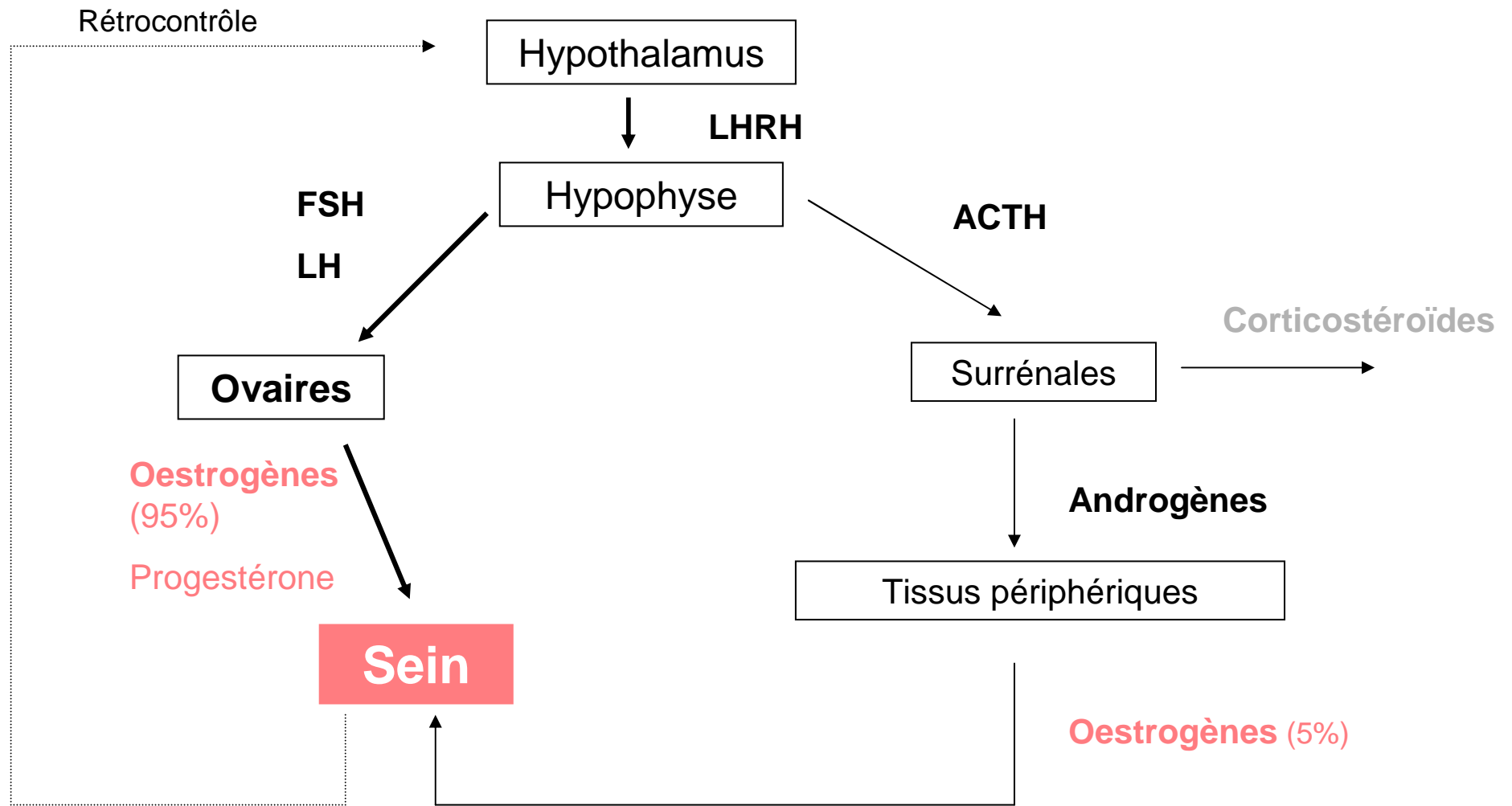
- ✓ **Hormones sexuelles** : hormones « stéroïdes » dérivées du cholestérol.
 - **Androgènes** (molécule type : **testostérone**) = hormones « mâles ».
 - **Progestagènes** (molécule type : **progestérone**).
 - **Estrogènes** (molécule type : **œstradiol**).

Les hormones

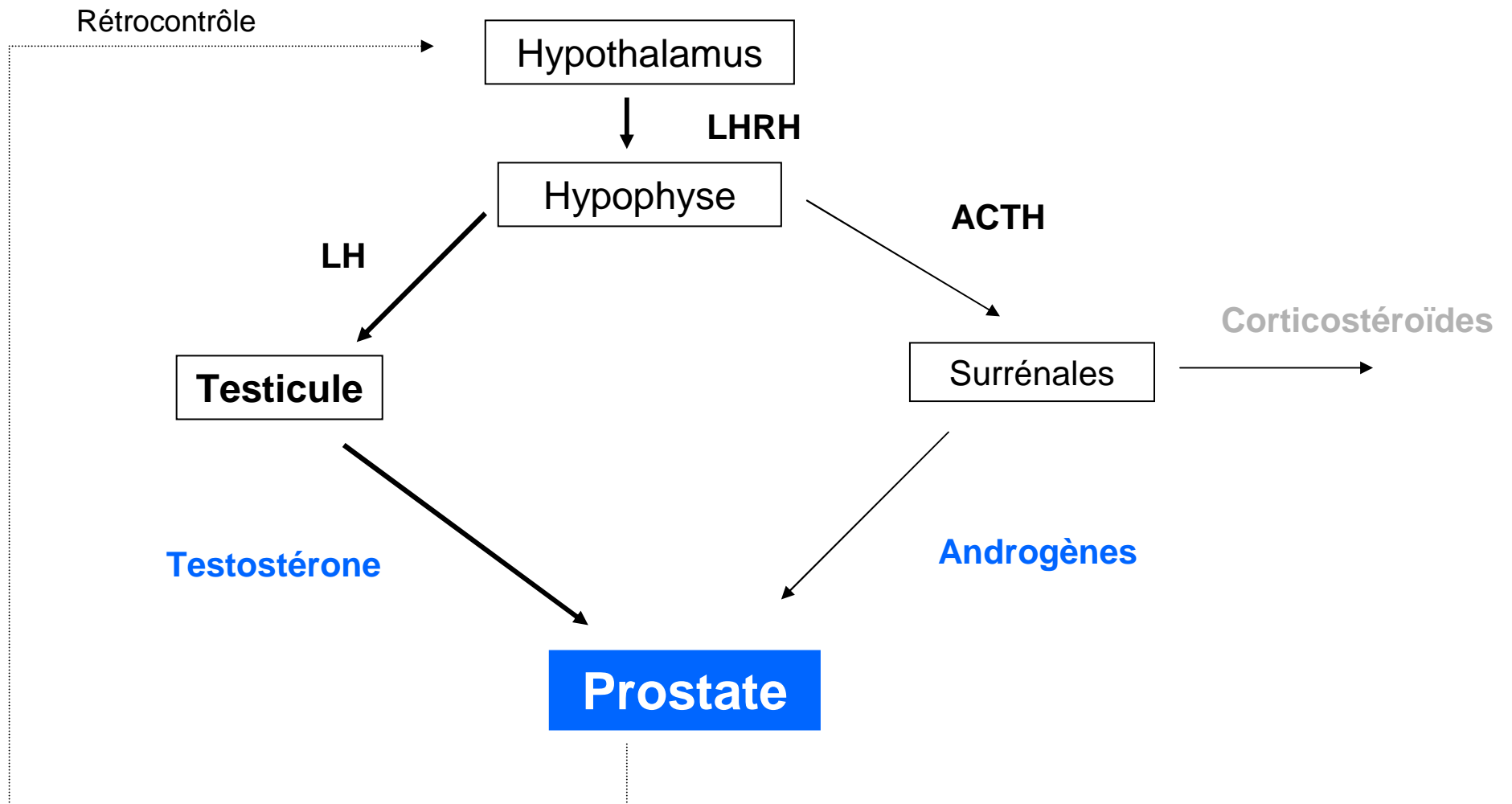
✓ Hormones sexuelles :

- **Synthèse** par les gonades (testicules ou ovaires), mais aussi la corticosurrénale.
- **Sécrétion** régulée par des hormones polypeptidiques d'origine hypophysaire, elles mêmes sous la dépendance des facteurs sécrétés par l'hypothalamus.

Les hormones



Les hormones



Les hormones

✓ Récepteurs hormonaux :

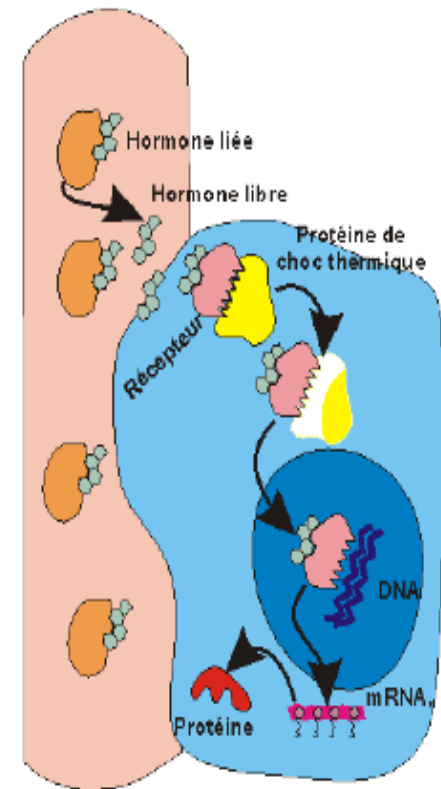
- Généralités

Les hormones imprègnent l'ensemble de l'organisme, mais ne se fixent et n'agissent que sur certaines catégories de cellules qui possèdent les **récepteurs hormonaux** correspondants.

Liaison entre une hormone et son récepteur :

⇒ Action sur la synthèse protéique par le biais de la transcription du DNA

⇒ Division de la cellule et croissance du tissu.



Les hormones

✓ Récepteurs hormonaux :

- Exemple : Localisation des récepteurs aux oestrogènes :

- RE α : glande mammaire, ovaire, utérus, rein, hypophyse, cerveau,...
- RE β : ovaire, utérus, poumon, rate, cerveau,...

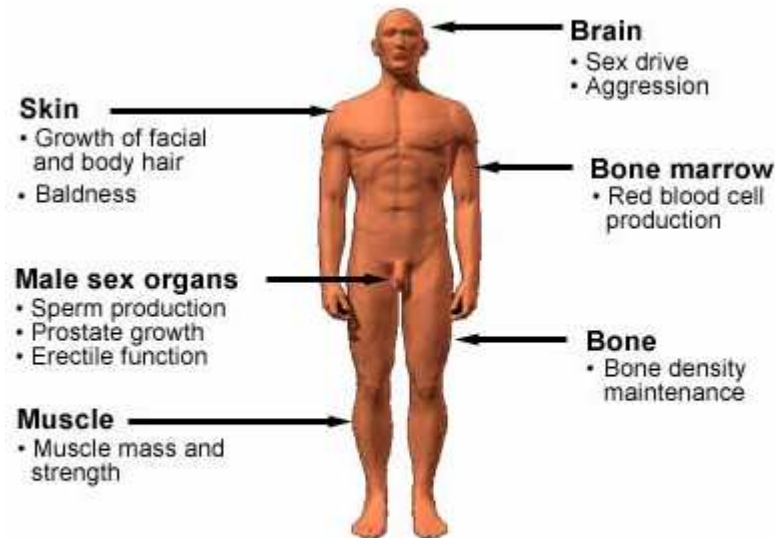
⇒ action des oestrogènes au niveau de l'ensemble de ces tissus :

- **Rôle dans la préservation de la densité osseuse** : augmentation de l'activité des ostéoblastes et inhibition +++ des ostéoclastes.
- **Action sur le système nerveux central** notamment mémoire et cognition
- **Implication dans le métabolisme des lipides**
- **Action sur le système cardio-vasculaire**

Les hormones

✓ Récepteurs hormonaux :

- Exemple : Action de la testostérone



Les hormones

✓ Récepteurs hormonaux :

- Dosage des récepteurs :

- Dans le cancer du sein :

Réalisé en pratique courante avant toute décision de traitement hormonal

Technique actuelle utilisée : immunohistochimie

Hormonothérapie possible si **Récepteurs Hormonaux positifs**

- Dans le cancer de la prostate : Peu de données

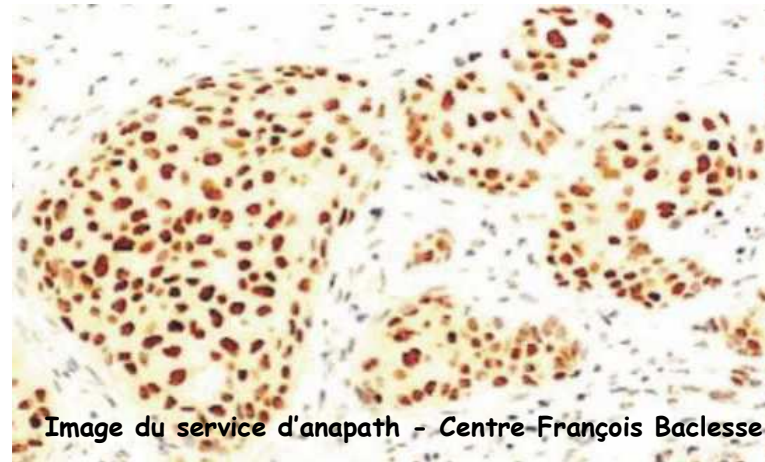


Image du service d'anapath - Centre François Baclesse

Principes de l'hormonothérapie



Principes de l'hormonothérapie

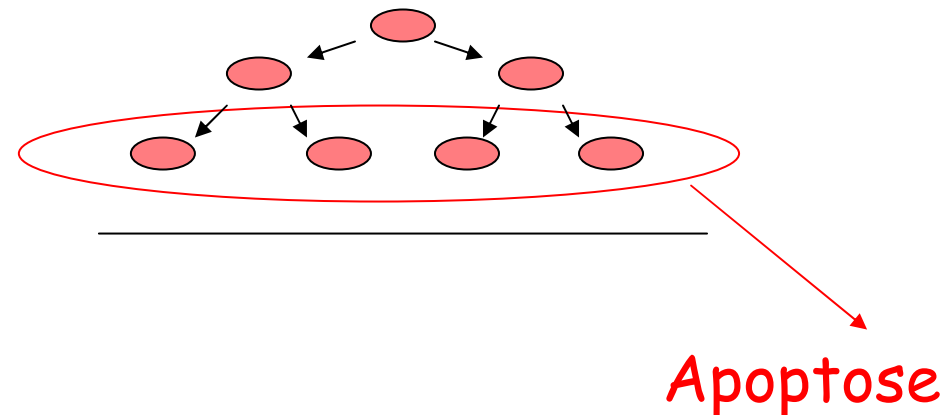
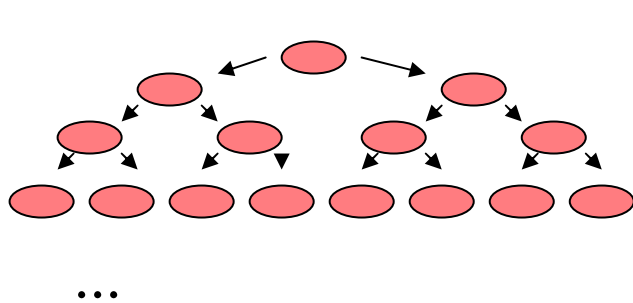
✓ Dans les cancers :

Hormones = facteurs de croissance \Rightarrow stimulation des cellules cancéreuses pourvues de récepteurs hormonaux

✓ Objectif de l'hormonothérapie : effet cytostatique :

Supprimer l'action des hormones afin d'empêcher la division cellulaire et la croissance tumorale.

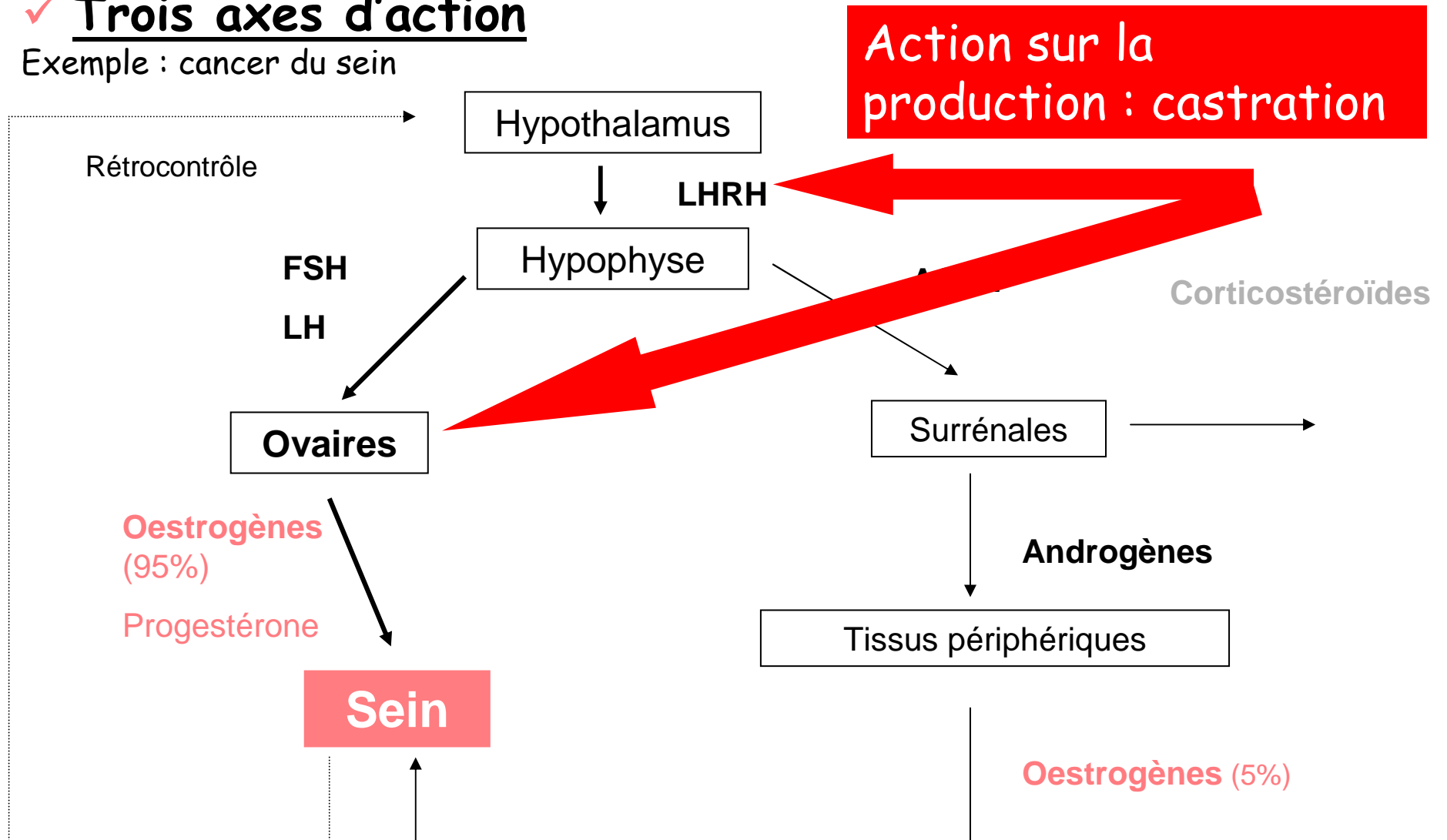
Pas de destruction directe des cellules cancéreuses



Les hormones

✓ Trois axes d'action

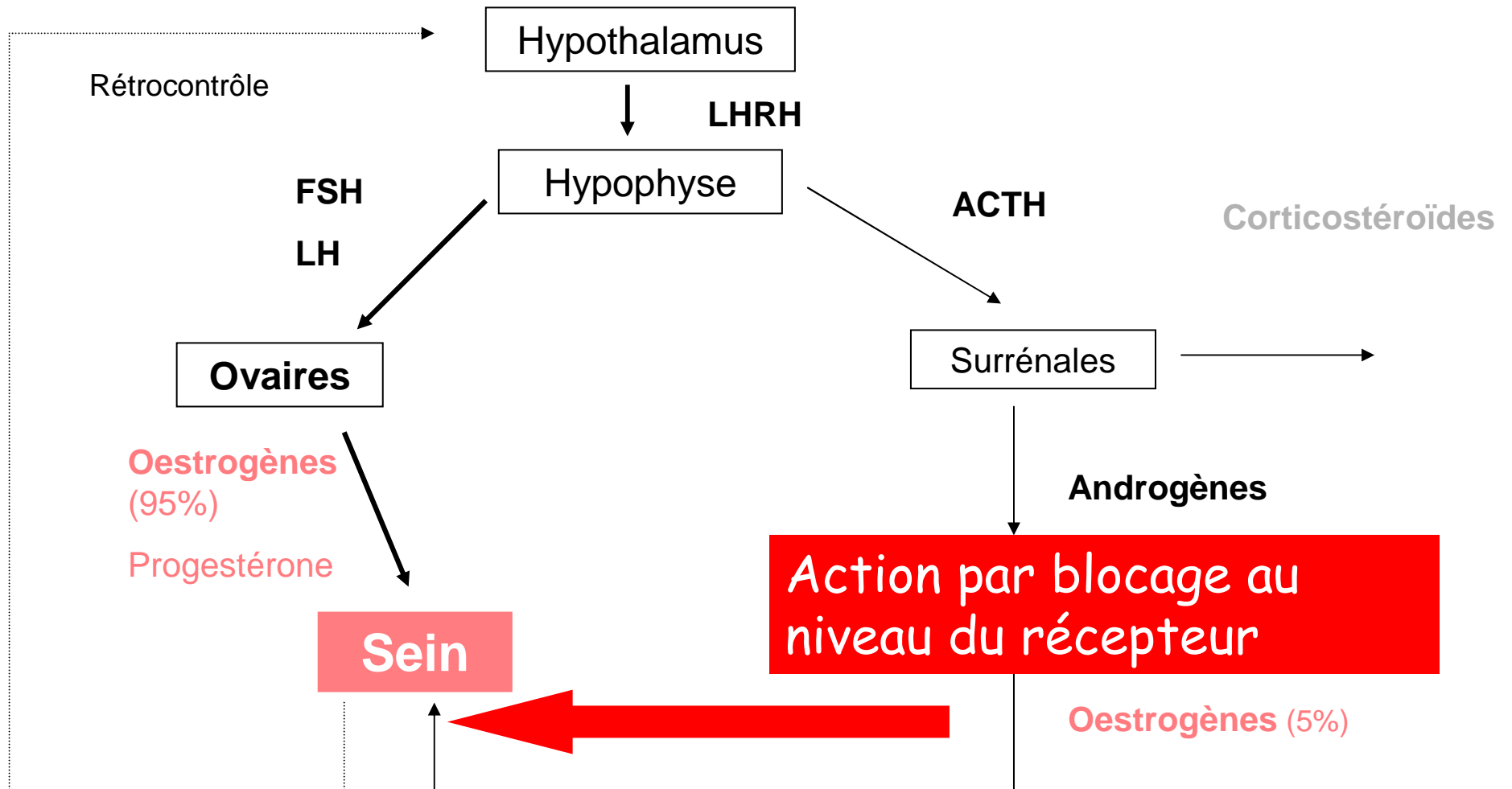
Exemple : cancer du sein



Les hormones

✓ Trois axes d'action

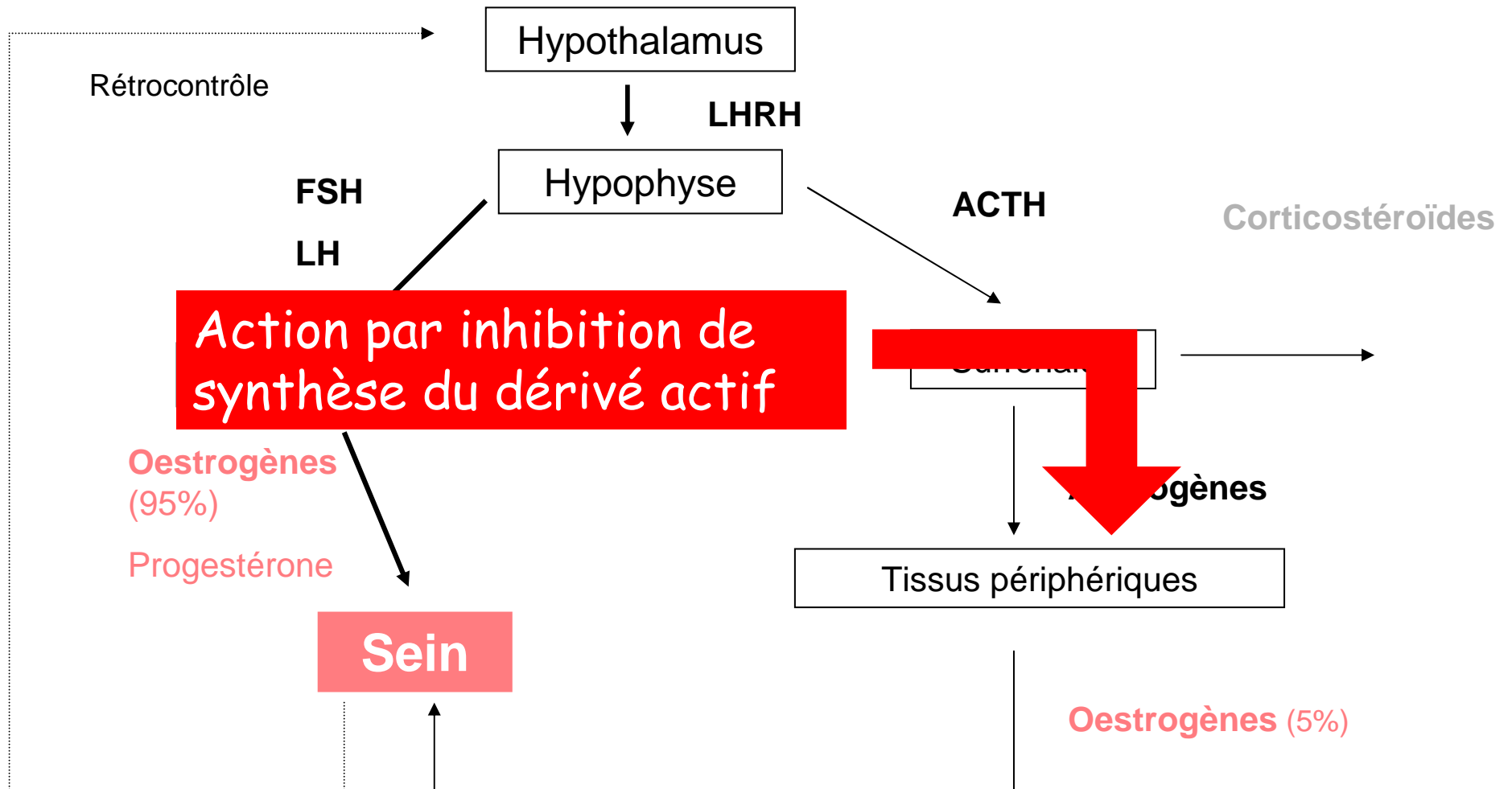
Exemple : cancer du sein



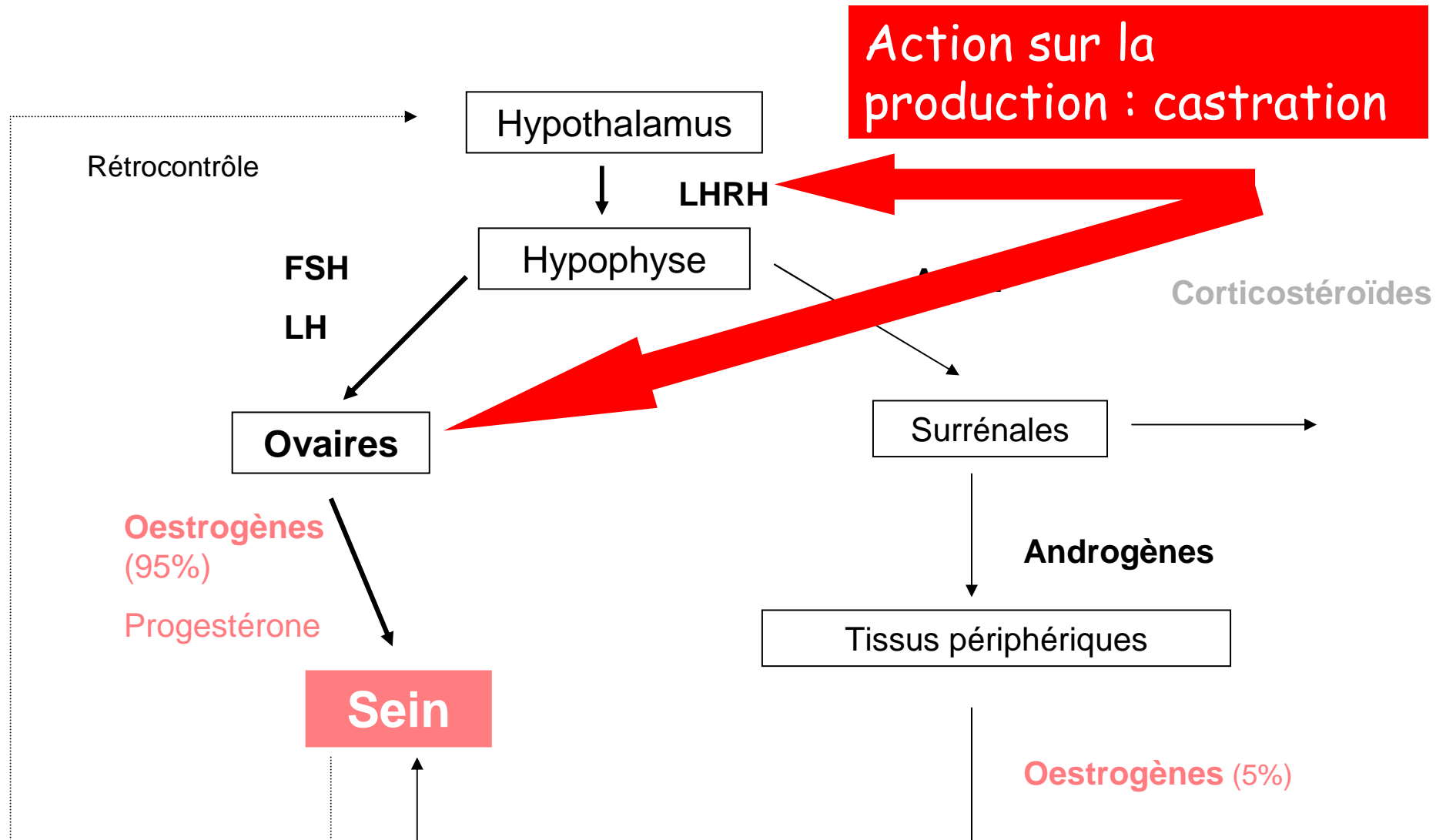
Les hormones

✓ Trois axes d'action

Exemple : cancer du sein



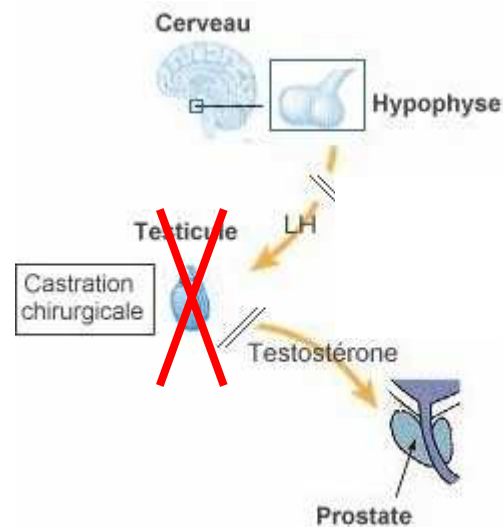
Principes de l'hormonothérapie



Principes de l'hormonothérapie

✓ Castration chirurgicale :

- 1) *Castration « radicale »* : suppression chirurgicale (ou par radiothérapie) de la glande
- Rarement utilisée - irréversible ...



Exemple : Cancer de prostate : orchidectomie ou pulpectomie

Principes de l'hormonothérapie

✓ Castration médicale :

2) *Castration « chimique »* : par action au niveau des hormones hypothalamiques : **les androgènes**

- Abandonnés car virilisation, HTA

Utilisés dans
le cancer du sein

2) *Castration « chimique »* : par action au niveau des hormones hypothalamiques : **les oestrogènes**

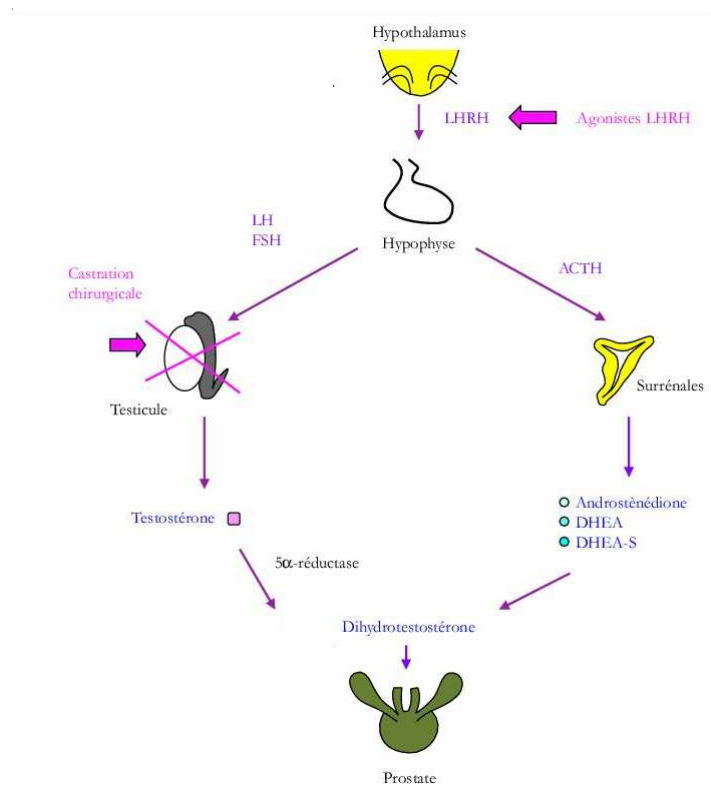
- Abandonnés car complications thrombo-emboliques

Utilisés dans
le cancer de la prostate

Principes de l'hormonothérapie

✓ Castration médicale :

2) *Castration « chimique »* : par action au niveau des hormones hypothalamiques : les agonistes de la LHRH



- Récepteurs hypophysaires pour la LHRH totalement saturés, insensibles à tout autre stimulus.

- Inhibition des fonctions pituitaires et gonadiques (privation des stéroïdes sexuels).

Principes de l'hormonothérapie

✓ Castration médicale :

2) *Castration « chimique » : les agonistes de la LHRH*

! Dans le cancer de la prostate, dans un premier temps :

Cellules hypophysaires : réponse à la stimulation par une augmentation de sécrétion de LH.

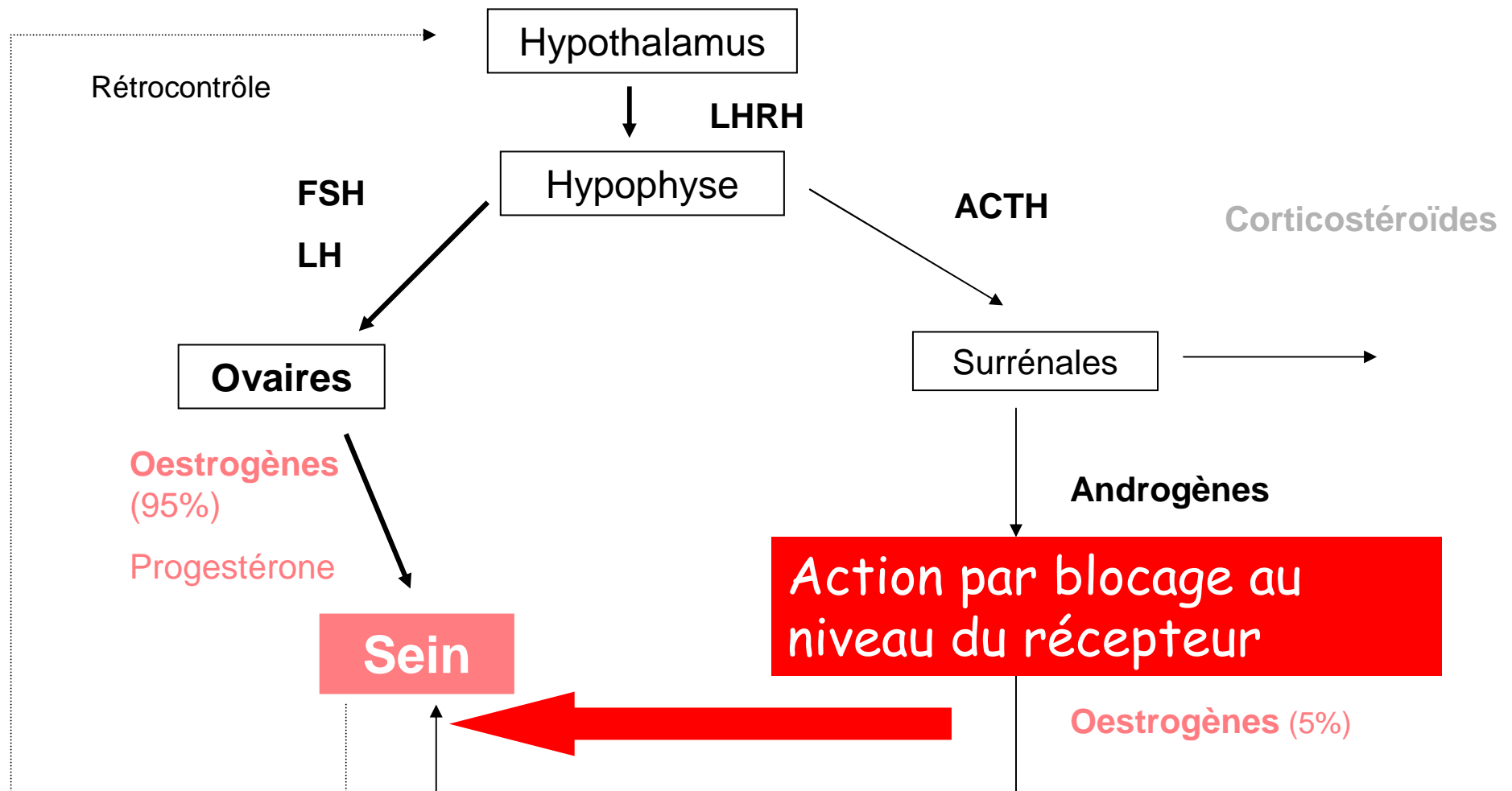
⇒ Testicule : réponse par une augmentation de sécrétion de testostérone.

Effet « flare up », responsable d'une exacerbation des symptômes.

Exemples de produits :
(injectables SC ...
... avantage : observance)

goséréline (ZOLADEX),
leuproréline (ENANTONE),
triproréline (DECAPEPTYL)

Principes de l'hormonothérapie



Principes de l'hormonothérapie

✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antioestrogènes et antiandrogènes

1) *Antioestrogènes*

Utilisés dans
le cancer du sein

- Analogues structuraux des oestrogènes.
- Action par compétition avec les œstrogènes naturels au niveau des récepteurs hormonaux (affinité plus grande que les hormones).
- Liaison avec le récepteur \Rightarrow cellule insensible à une stimulation ultérieure par l'œstrogène naturel.
- Mort cellulaire par apoptose.

Principes de l'hormonothérapie

✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antioestrogènes et antiandrogènes

1) *Antioestrogènes*

Utilisés dans
le cancer du sein

- Famille des SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator : double effet antioestrogène et oestrogène-like sur certains tissus (variables en fonction du statut ménopausique).

Exemples de produit : tamoxifène (NOLVADEX)
raloxifène (EVISTA, OPTRUMA) :
utilisé dans le traitement de l'ostéoporose

Principes de l'hormonothérapie

- ✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antioestrogènes et antiandrogènes

1) *Antioestrogènes*

Utilisés dans
le cancer du sein

- Famille des SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation : nouvelles molécules

Exemple de produit : fulvestrant (FASLODEX)

Principes de l'hormonothérapie

✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antioestrogènes et antiandrogènes

2) *Antiandrogènes non stéroïdiens*

Utilisés dans
le cancer de la prostate

- Inhibition de la translocation du récepteur protéique du cytoplasme vers le noyau après fixation de l'hormone.
- Pas de diminution du taux de testostérone.

Exemples de produits :

nilutamide (ANANDRON),
bicalutamide (CASODEX),
flutamide (EULEXINE)

Principes de l'hormonothérapie

✓ Cas particulier : les antiandrogènes stéroïdiens

- Dérivés des progestatifs

Utilisés dans
le cancer de la prostate

- Double effet :

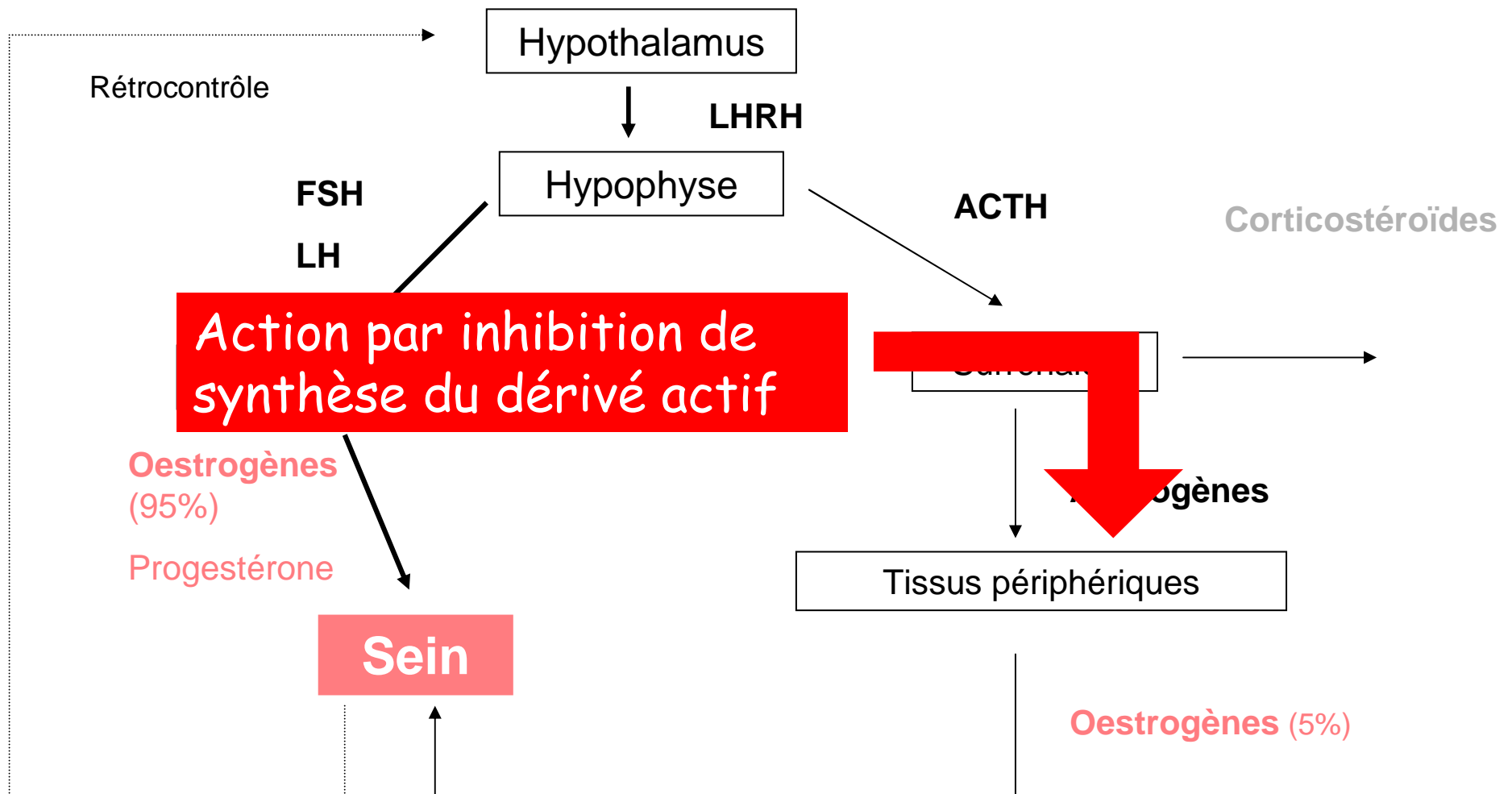
Rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus

Blocage des récepteurs aux androgènes au niveau de la prostate

Exemples de produits :

cyprotérone (ANDROCUR),
médroxyprogestérone (MEGACE,
FARLUTAL)

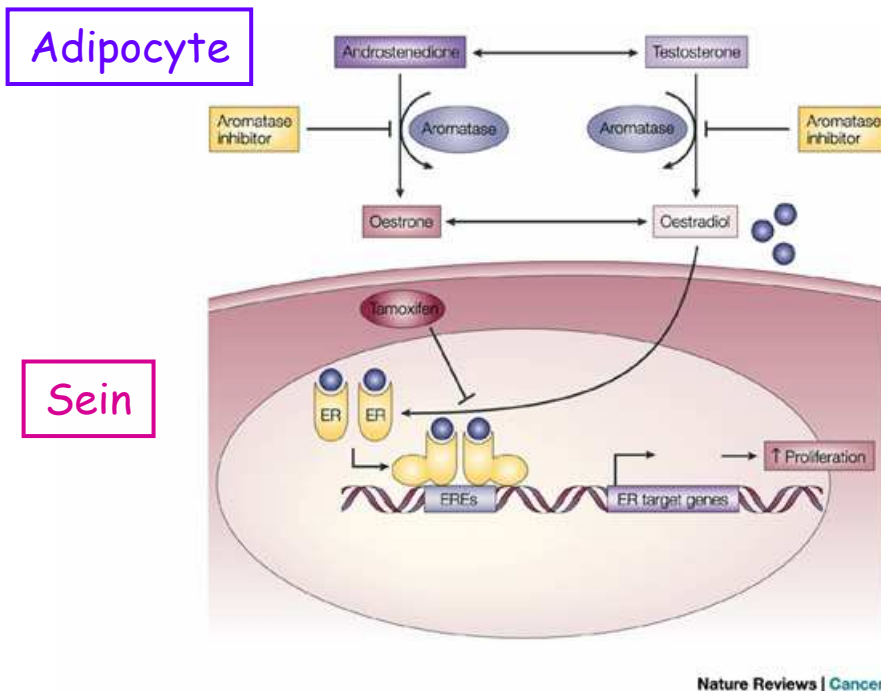
Principes de l'hormonothérapie



Principes de l'hormonothérapie

✓ Inhibition de la synthèse de l'hormone : les antiaromatases

Utilisées dans le cancer du sein.



Après la ménopause :

- Androgènes convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, les muscles, les follicules pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales.

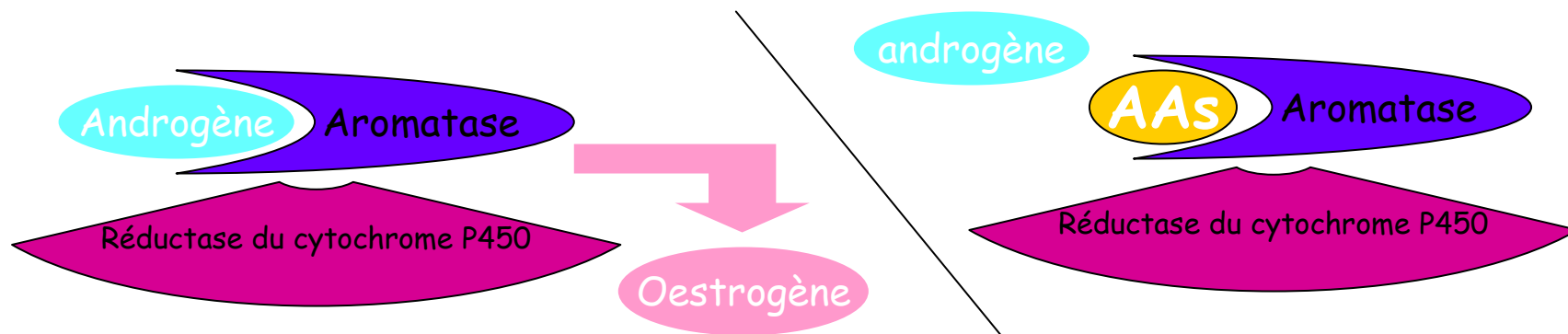
- Les inhibiteurs de l'aromatase suppriment cette activité.

Principes de l'hormonothérapie

✓ Inhibition de la synthèse de l'hormone : les antiaromatases

1) *Antiaromatases stéroïdiennes*

- Liaison irréversible sur le site d'action de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes.



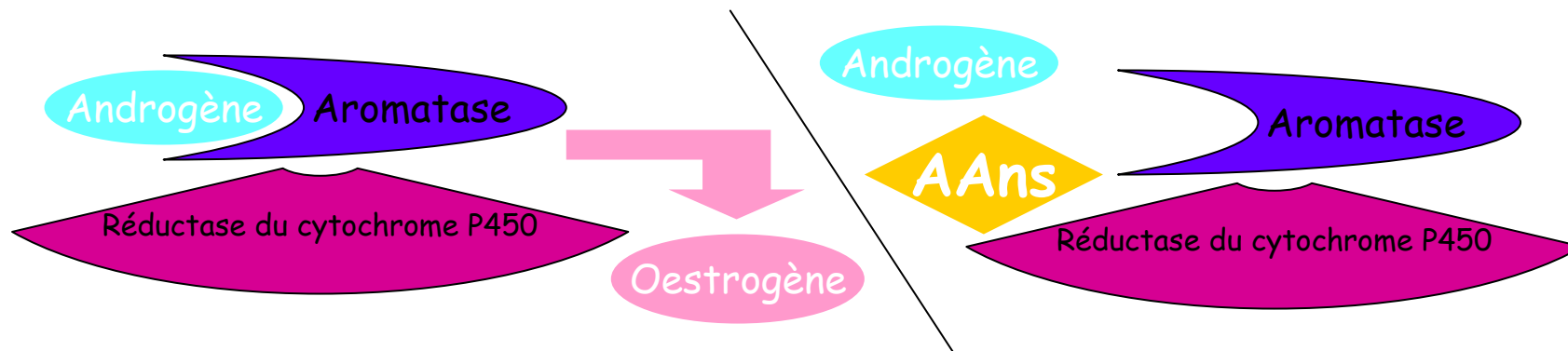
Exemple de produit : exemestane (AROMASINE)

Principes de l'hormonothérapie

- ✓ Inhibition de la synthèse de l'hormone : les antiaromatases

2) *Antiaromatases non stéroïdiennes*

- Action réversible et temporaire sur la réductase du cytochrome P450.



Exemples de produits :

anastrozole (ARIMIDEX)
létrozole (FEMARA)

Indications



Indications

✓ Traitement :

- Néo-adjuvant
- Adjuvant
- Métastatique

✓ Quelques exemples : ...

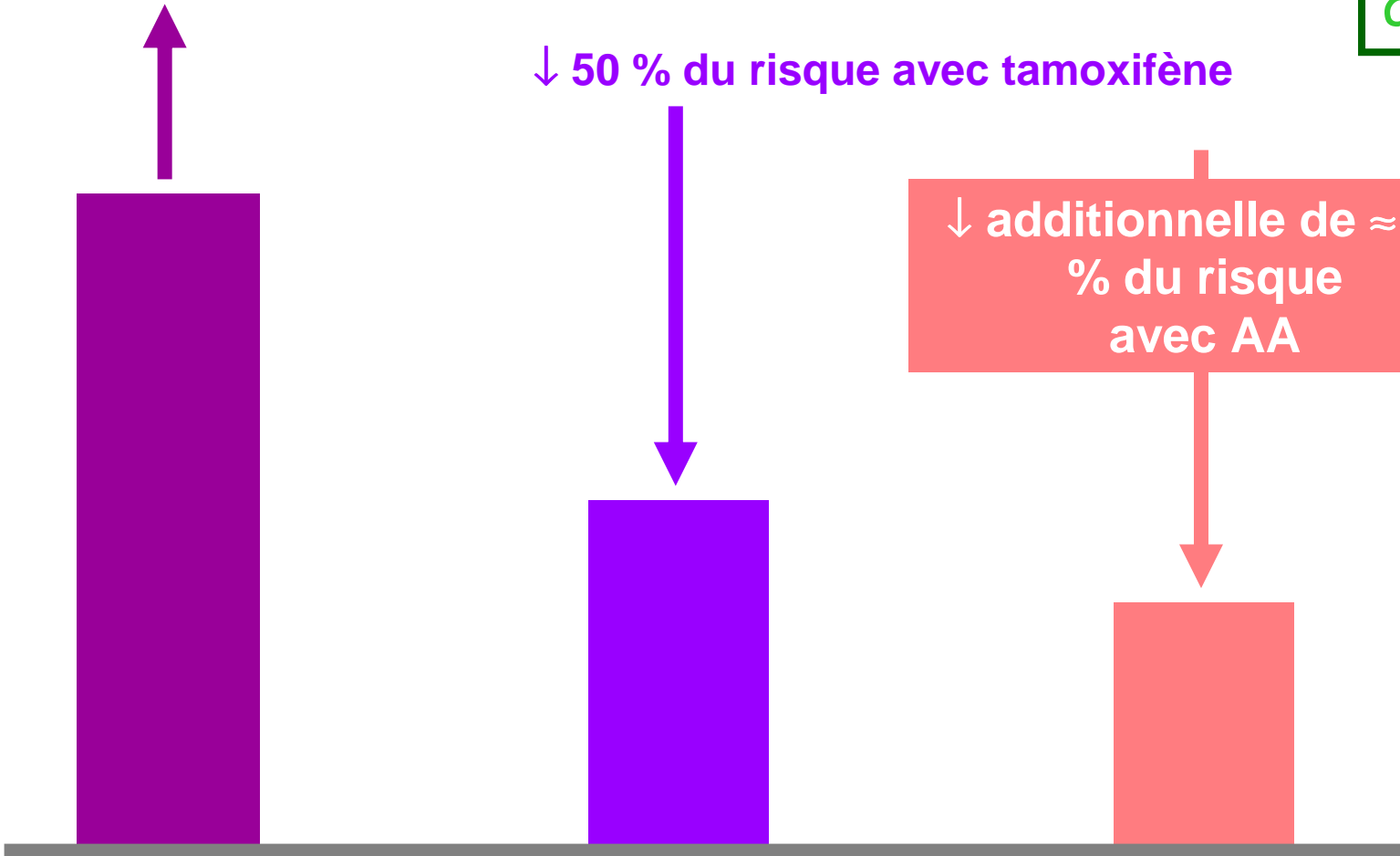
Indications - Cancer du sein

↑ 38 % risque de récurrence sans traitement adjuvant (EBCTCG)

Situation
adjuvante

↓ 50 % du risque avec tamoxifène

↓ supplémentaire de ≈ 30
% du risque
avec AA



Indications - Cancer du sein

Exemple
(avec l'aide du site « Adjuvant On Line »)

Situation
adjuvante

Cas :

Patiente âgée de 85 ans
Cancer du sein
21 mm
SBR II
RH+
Envahissement ganglionnaire : 0/8



Indications - Cancer du sein

Résultats sur la survie globale

Processus Décisionnel Partagé

Nom: _____ (Cancer du Sein)

Age: 85 État de santé: Mediocre

Recepteurs oestrogènes: Positif Grade histologique: 2
Dimension de la tumeur: 2.1 - 3.0 cm Ganglions atteints: 0
Chimiothérapie: CMF-Like (Overview 2000)

Décision: Aucun Traitement Additif



- 18 femmes sur 100 sont vivantes dans 10 ans.
- 9 femmes sur 100 meurent de cancer dans 10 ans.
- 73 femmes sur 100 meurent de causes différentes dans 10 ans.

Décision: Traitement Hormonal



1 femme sur 100 survit cause du traitement additif.

Décision: Chimiothérapie



Moins d' 1 femme sur 100 survit cause du traitement additif.

Décision: Traitement Combiné



2 femmes sur 100 survivent à cause du traitement additif.

Situation
adjuvante

Avec Anti-aromatase

Indications - Cancer du sein

Résultats sur la survie sans récurrence

Situation
adjuvante

Processus Décisionnel Partagé

Nom: _____ (Cancer du Sein)

Age: 85 État de santé: Médiocre

Recepteurs oestrogènes: Positif Grade histologique: 2
Dimension de la tumeur: 2.1 - 3.0 cm Ganglions atteints: 0
Chimiothérapie: CMF-Like (Overview 2000)

Décision: Aucun Traitement Additif



- 13 femmes sur 100 survivent sans cancer dans 10 ans.
- 20 femmes sur 100 rechuteront de cancer dans 10 ans.
- 67 femmes sur 100 meurent de causes différentes dans 10 ans.

Décision: Traitement Hormonal



5 femmes sur 100 survivent sans cancer à cause du traitement additif.

Décision: Chimiothérapie



1 femme sur 100 survit sans cancer à cause du traitement additif.

Décision: Traitement Combiné



5 femmes sur 100 survivent sans cancer à cause du traitement additif.

Avec Anti-aromatase

Indications - Cancer du sein

Situation métastatique

✓ Principaux traitements :

- Antiaromatases
- SERD

✓ Indication dans les cancers métastatiques :

- En fonction de l'importance de l'extension métastatique : localisations osseuses ou viscérales « modérées »
- En fonction de la « vitesse » d'extension : faible agressivité

✓ NB : progestatifs

Utilisés parfois à visée antioestrogénique, orexigène en situation palliative dans le cancer du sein

Indications - Cancer de prostate

Indications discutées tant en adjuvant qu'en métastatique
Traitement : analogues de la LHRH +/- antiandrogènes non stéroïdiens
en début de traitement

Situation
adjuvante

Cancer de mauvais pronostic

Situation
métastatique

Patients symptomatiques

Effets secondaires



Effets secondaires

✓ Intérêt de ce type de traitement :

- Peu d'effets secondaires

⇒ Traitement particulièrement intéressant chez les personnes âgées

- Quelques effets à connaître
(apparition éventuelle à surveiller +++
chez les personnes âgées)

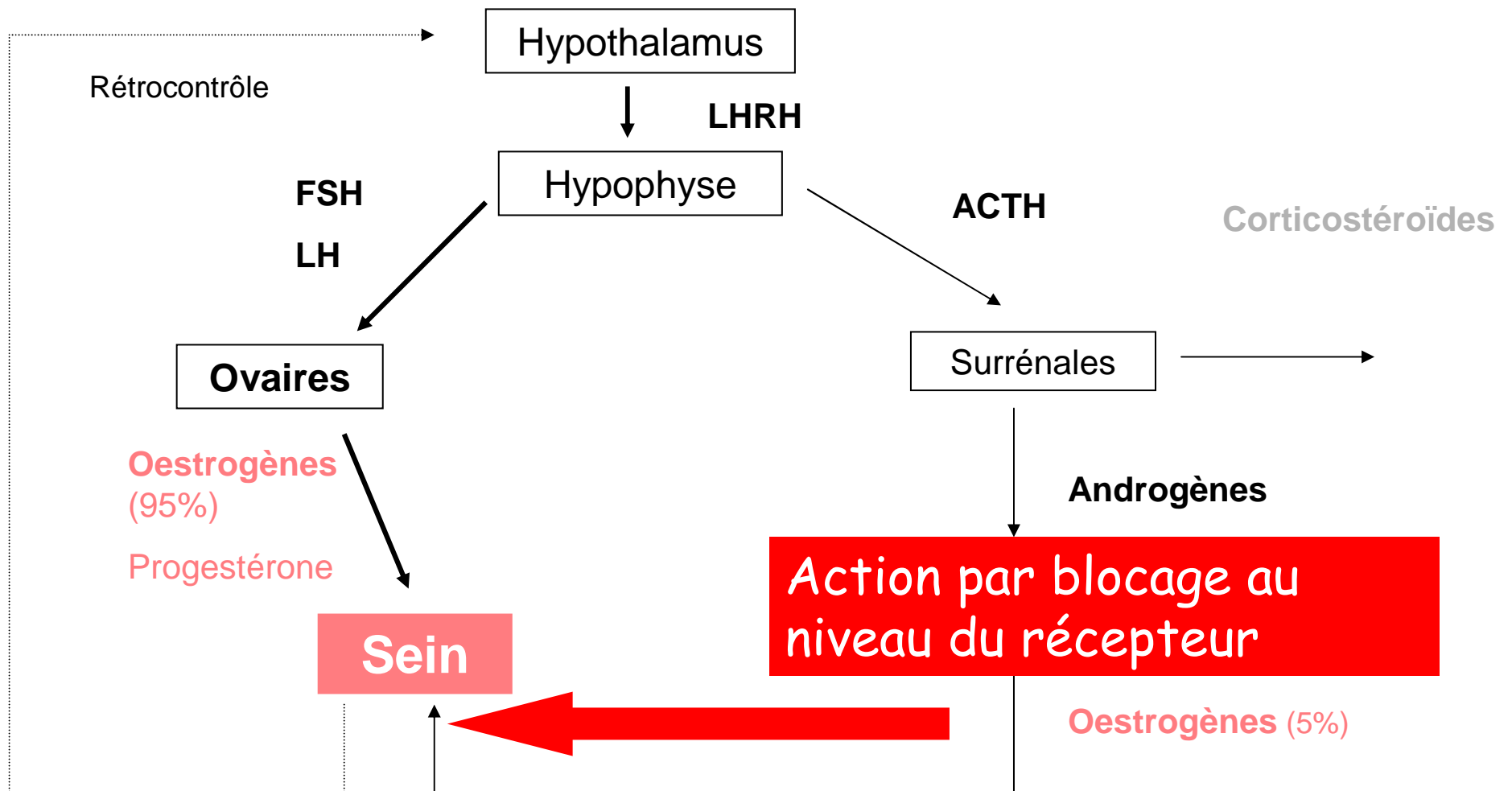


Effets secondaires

✓ Castration :

- Bouffées de chaleur ($\geq 50\%$)
 - Perte de la libido
 - Troubles psychologiques, troubles de l'humeur
 - **Chez les femmes** : sécheresse vaginale, arrêt des règles , prise de poids, ostéoporose précoce, risque d'athérome plus précoce (coronaire).
 - **Chez les hommes** : ostéoporose, rappel : effet « flare up » : exacerbation des symptômes
- ⇒ Blocage androgénique complet par association systématique à un anti-androgène à débiter quelques jours avant et à prendre durant un mois environ.

Effets secondaires



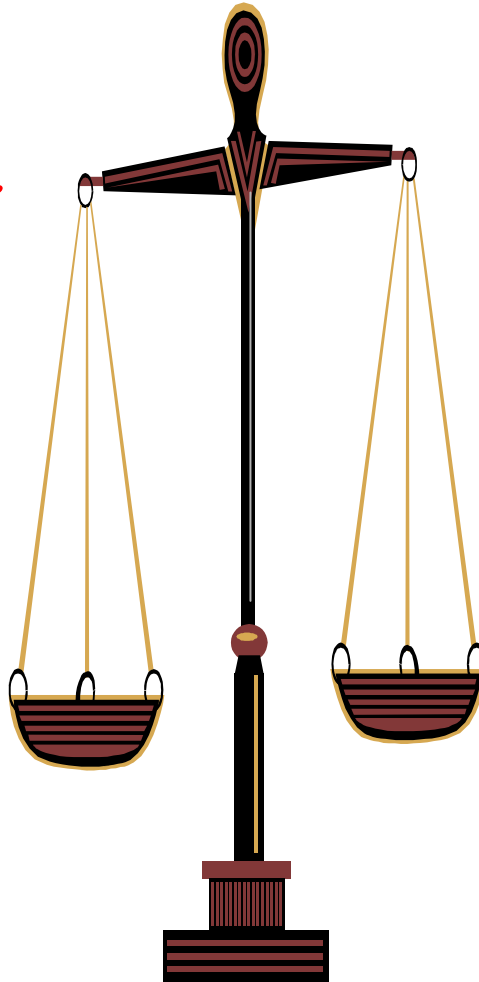
Effets secondaires

- ✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antioestrogènes
- Action générale : Bouffées de chaleur, rétention hydro-sodée, prise de poids.
- Action sur la sphère gynécologique : prurit vulvaire, sécheresse vaginale, kystes ovariens, leucorrhées, métrorragies, cancer de l'endomètre (risque corrélé à la durée du Tamoxifène).
- Action sur la sphère vasculaire : risques thrombo-emboliques.
- Stéatose hépatique
- **Mais : effets bénéfiques (effets estrogéniques) : pas d'ostéoporose, pas de dyslipidémie voire protection cardio vasculaire ?**

Effets secondaires

- Thromboembolique
- Cancer de l'endomètre
- Troubles vasomoteurs

Risque ↑



- Cardioprotecteur : lipides
- Prévention de l'ostéoporose

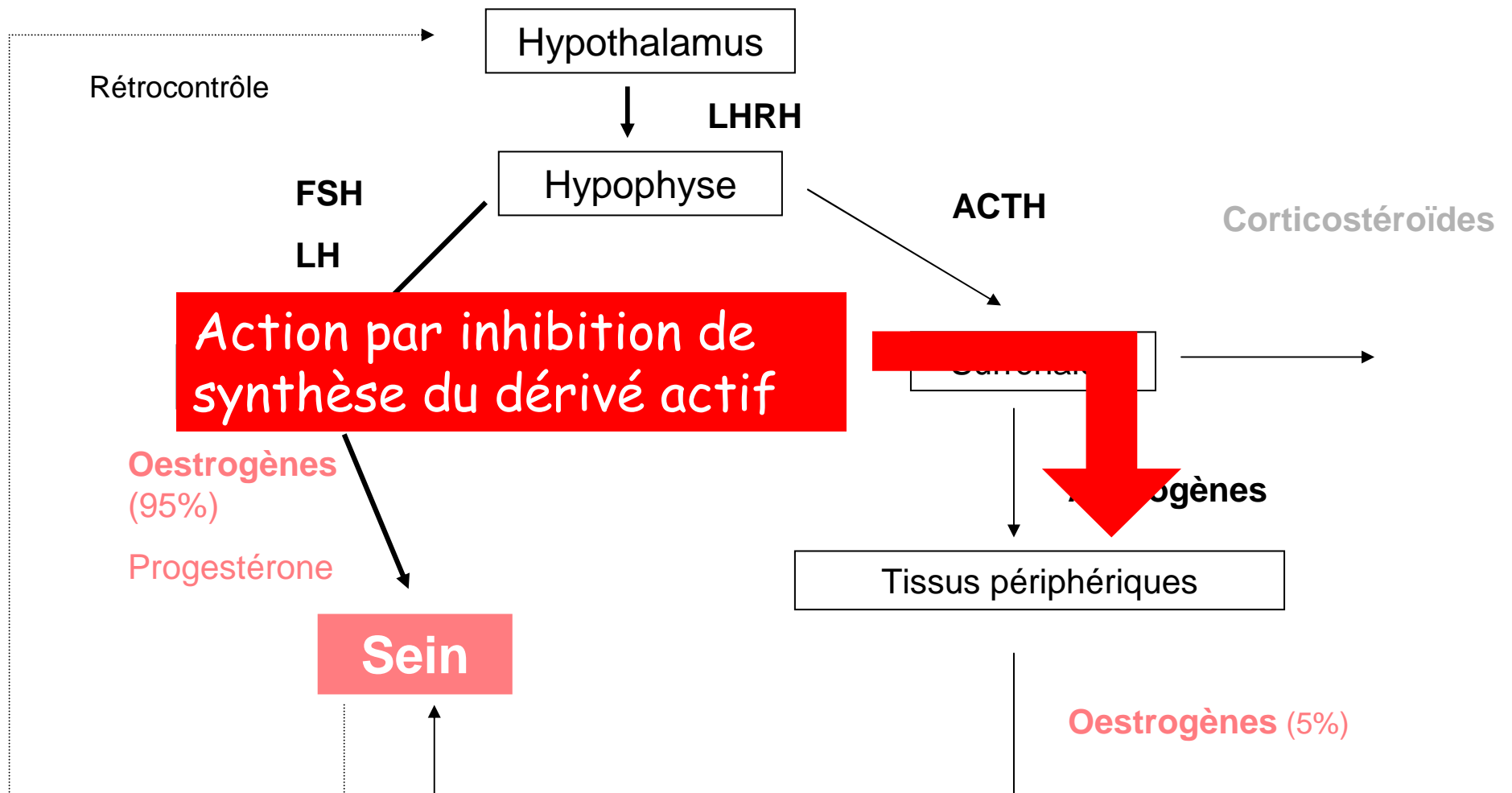
Risque ↓
+++++

Effets spécifiques du Tamoxifène

Effets secondaires

- ✓ Blocage au niveau des récepteurs : les antiandrogènes non stéroïdiens
 - Baisse de la libido, impuissance, bouffées de chaleur, sueurs, alopécie
 - Nausées, douleurs abdominales
 - Gynécomastie
 - Effets variables selon la molécule mais rares (toxicités oculaire, pulmonaire, hépatique éventuelles)
 - Intolérance à l'alcool (ANANDRON)

Effets secondaires



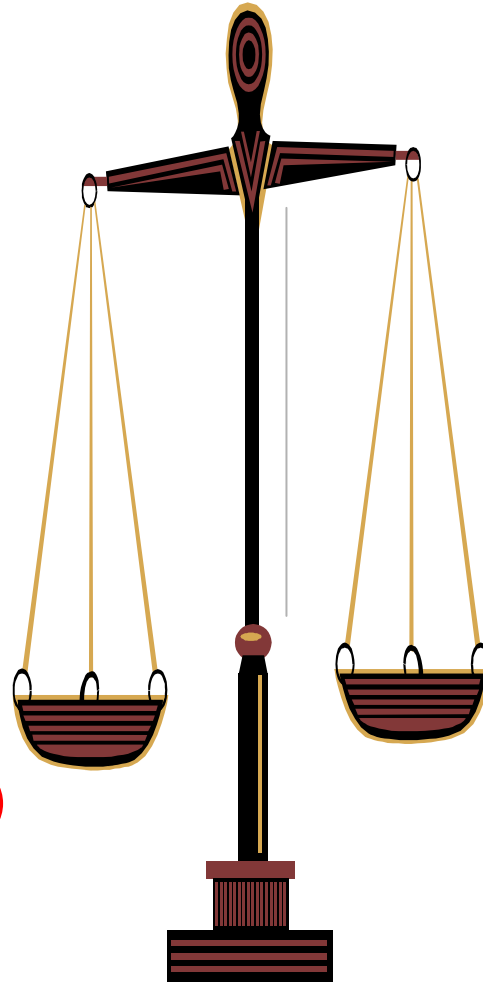
Effets secondaires

✓ Inhibition de la synthèse de l'hormone : les antiaromatases

- Action générale : Bouffées de chaleur, rétention hydro-sodée, prise de poids, raréfaction des cheveux, ...
- Troubles psychologiques
- Action sur le système musculo-squelettique : arthro-myalgies, décalcification, ostéoporose
- Action sur la sphère gynécologique : troubles de la libido, sécheresse vaginale
- Action sur le système cardio-vasculaire : dyslipidémie, troubles thrombo-emboliques

Effets secondaires

- Cardiovasculaire
- Troubles ostéo-articulaires
- Arthromyalgies
- Autres :
cognition,...



- Symptômes gynécologiques et saignements vaginaux
- Effets thromboemboliques
- Cancer de l'endomètre

Risque ↑

Risque ↓

Effets spécifiques des antiaromatases

Effets secondaires

✓ Inhibition de la synthèse de l'hormone : les antiaromatases

- Bilan avant traitement :

Ostéodensitométrie

⇒ Bisphosphonates si T score $\leq -2,5$ et/ou ATCD fracture
 si Tscore entre -1 et -2,5 et facteurs de risque

Bilan sanguin dont bilan lipidique, dosage vitamine D

- Bilan pendant traitement :

Ostéodensitométrie 2-3 ans après le début du traitement

Suivi lipidique

Effets secondaires

✓ Chez la personne âgée

Effets secondaires à prendre particulièrement en compte :

- *Troubles cognitifs :*

Confusion, syndrome dépressif, perte de mémoire, ...

Parfois critères d'arrêt du traitement

Effets secondaires

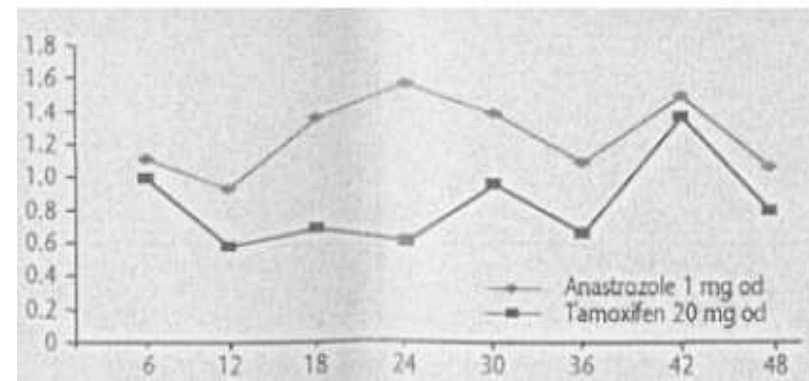
✓ Chez la personne âgée

Effets secondaires à prendre particulièrement en compte :

- *Ostéoporose :*

- Risque accru de fracture
- Qui disparaît à l'arrêt du traitement
- Utilisation des bisphosphonates +++
(plutôt IV : meilleure observance :
ACLASTA, ZOMETA (?))
- Chez les patientes sous AA
- Chez les patients traités pour cancer de prostate

ATAC -
INCIDENCE DES FRACTURES



Effets secondaires

✓ Chez la personne âgée

- *Interactions médicamenteuses :*

- Anti-aromatases : peu de données :
AROMASINE : prudence avec médicaments métabolisés par le CYP3A4 (phénytoïne, kétoconazole, rifampicine...), avec millepertuis
- Antiandrogènes stéroïdiens : effet diabétogène : surveillance +++ des diabétiques avec adaptation éventuelle du traitement anti-diabétique
- Analogues de la LHRH : RAS

Effets secondaires

✓ Chez la personne âgée

- *Interactions médicamenteuses :*

- Antiandrogènes non stéroïdiens :

ANANDRON : interaction potentielle avec avK, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde (LIBRAX), diazépam : surveillance rapprochée de l'INR

CASODEX, EULEXINE : interaction potentielle avec warfarine (COUMADINE) : surveillance rapprochée de l'INR

- Antioestrogènes :

Tamoxifène : interaction potentielle avec anticoagulants oraux : surveillance rapprochée de l'INR

Conclusion



Conclusion

- Première « **thérapie ciblée** »
- **Cancers du sein et de la prostate** principalement
- **Traitement efficace**
- **Peu d'effets secondaires**
- **Traitement particulièrement adapté** chez la personne âgée