

Département de médecine
Faculté de médecine Belkacem Bensmail
Université Constantine Saleh Bounider 3

Module thérapeutique

Intitulé du cours:

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS

Présenté par :
Dr S.Taleb
MA Onco-Radiothérapie

Année universitaire 2019/2020

I. INTRODUCTION

Définition :

l'hormonothérapie est toute manipulation hormonale visant à modifier la croissance tumorale du cancer, le caractère hormono-dépendant de certains cancers a été démontré depuis longtemps, en pratique, les cancers dits hormono-dépendants sont:

- Le cancer du sein dépendant des estrogènes, progestérone
- Le cancer de la prostate des androgènes
- Le cancer du corps de l'utérus des estrogènes
- Le cancer de la thyroïde de de la TSH (thyroid-stimulating hormone)

L'objectif de l'hormonothérapie est de priver la cellule cancéreuse (dont la survie et la prolifération sont soutenues par les hormones) de l'influence hormonale ce qui permet d'inhiber la prolifération tumorale et/ou entraîner la mort cellulaire et d'obtenir un effet anti tumoral durable.

Les cancers hormono-dépendants répondent au traitement hormonal par une régression partielle ou complète à défaut par une stabilisation tumorale.

L'hormonothérapie est bien tolérée, peut permettre des survies très prolongées dans les carcinomes prostatiques et mammaires, y compris en maladie métastatique.

II. LES RECEPTEURS HORMONAUX (RH)

Les hormones stéroïdiennes sont des substances qui agissent comme des messagers chimiques dans le corps. Elles affectent les actions des cellules et des tissus à divers endroits du corps, atteignant souvent leurs cibles par la circulation sanguine et agissent par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique qui est une protéine située sur la membrane, cytoplasme ou le noyau cellulaire.

Le récepteur possède une très grande spécificité et affinité de liaison avec l'hormone correspondante. Cette liaison forme un complexe activateur qui induit l'expression du gène qui va moduler la croissance, la différenciation et la capacité fonctionnelle cellulaire.

De nombreux RH ont été mis en évidence, leur expression est évaluée par l'immunohistochimie sur la tumeur primitive ou la métastase (récepteurs aux estrogènes, à la progestérone, à la prolactine, et aux androgènes).

Le dosage des récepteurs se fait soit par:

- Des techniques isotopiques de liaison d'une dose traçante d'hormone radioactive avec des extraits nucléaires.
- Des techniques immuno-chimiques, pouvant être appliquées soit sur des extraits tissulaires, soit directement sur les coupes histologiques.

En pratique clinique, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont recherchés systématiquement dans le carcinome du sein. Il existe une bonne corrélation entre la présence de RH et la réponse à l'hormonothérapie.

La présence de RH positifs constitue un facteur pronostique évident : les malades ayant des récepteurs positifs ont une survie sans récurrence plus importante que les malades n'ayant pas de récepteurs détectables.

Cette hormono-dépendance ne peut être que présumée dans le cas des cancers de la prostate en fonction de la différenciation cellulaire, les cancers de la prostate bien différenciés étant presque toujours hormono-dépendants, la recherche de récepteurs aux androgènes n'est en effet pas disponible en routine.

III. CLASSIFICATION DE L'HORMONOTHÉRAPIE:

A. HORMONOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE

1. La castration chirurgicale :

Se fait par l'ovariectomie, orchidectomie ou Orchiectomie laissant dans la bourse un moignon constitué de l'albuginée et d'un hématome organisé dans cette enveloppe. Ce moignon résiduel est mieux toléré psychologiquement que l'orchidectomie. Il s'agit du moyen le plus rapide pour supprimer 95% de la sécrétion de testostérone.

2. La castration chimique :

La Castration chimique est réversible se fait soit par

a) Les agonistes de la LHRH :

Zoladex (goseriline) inj 3.6mg /sc/28J(sein, prostate) ou inj 10.8 mg/SC/3mois(prostate)
Decapeptyl (triptoreline) inj 3.75mg/im/28j(sein, prostate) ou inj 11.25mg/IM/mois(prostate)
Ces molécules de demi-vie longue stimulent l'hypophyse en permanence, supprimant le caractère pulsatile de la sécrétion physiologique de la LHRH par l'hypothalamus. De ce fait, dans un second temps, l'hypophyse ne sécrète plus de LH ni de FSH, d'où chute de la production d'estrogènes et de testostérone

L'hypersécrétion initiale de LH par l'hypophyse et donc de testostérone par les testicules, est responsable d'un effet « flare up ». Celui-ci peut être la cause d'une aggravation brutale d'une ostéolyse métastatique et de douleurs osseuses d'où l'intérêt d'associer un anti androgène le premier mois du traitement hormonal.

b) Les antagonistes de la LHRH :

Degarelix (Firmagon), Antagoniste de la LHRH de troisième génération (2008)

Se fixe aux mêmes récepteurs hypophysaires de la LHRH, ce qui entraîne un blocage immédiat des actions endogènes de la LHRH. La testostérone s'en trouve supprimée immédiatement sans que la première dose ou les doses subséquentes donnent lieu à une élévation initiale des taux de gonadotrophines ou de testostérone, ce qui simule davantage l'effet de l'orchidectomie, testostéronémie à j 3 < à 0.1ng/ml

Protection des effets cardiovasculaires.

3. ovariolyse par radiothérapie, délivrant 12 à 16 Gray en quelques séances, la castration ovarienne est obtenue dans les 6 à 10 semaines suivant la radiothérapie, également abandonnée.

B. HORMONOTHÉRAPIE ADDITIVE

a. Les œstrogènes

Les œstrogènes étaient paradoxalement utilisés parfois dans des cas dépassés de cancer du sein métastatique dans le but de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Traitement de 3^{ème} ou de 4^{ème} intention pour le cancer de la prostate.

Ils sont abandonnés en raison de leurs effets secondaires cardiovasculaires.

b. Les androgènes

Historiquement utilisés dans le cancer du sein métastatique, ils sont actuellement totalement abandonnés du fait de leurs effets secondaires.

c. Les progestatifs

Les progestatifs se lient aux récepteurs de la progestérone, ce qui, par un mécanisme mal connu, inhibe la liaison du complexe œstrogènes/RE aux récepteurs nucléaires. De plus, ils bloquent l'axe hypophyso-ovarien et hypophyso-surrénalien, abaissant ainsi les taux d'œstradiol, androgènes et cortisol.

Ils sont utilisés dans les cancers de l'endomètre et du sein au stade métastatique.

C. HORMONOTHÉRAPIE COMPÉTITIVE

1. Les anti-œstrogènes (SERM Selective Estrogen Receptor Modulators)

Le Tamoxifène reste le chef de file « the gold standard » en adjuvant chez la femme pré-ménopausée (Nolvadex, Kessar, Oncotam, Tamofène).

Il sature les récepteurs RE et agit donc en compétition avec les œstrogènes, il a aussi une action sur les facteurs de croissance locaux, la tolérance en est excellente.

- ✓ Effet antagoniste sur les cellules cancéreuses (agit à G1 ► apoptose)
- ✓ Effet agoniste action "œstrogen-like"
- ✓ Inducteur de l'ovulation → n'est pas contraceptif
- ✓ Tératogène

Autres anti-œstrogène tels que fulvestrant (Faslodex®), comme SERM, fulvestrant se lie au récepteur des œstrogènes et fonctionne comme un antagoniste des œstrogènes. Cependant, contrairement à SERM, fulvestrant n'a pas d'effet œstrogénique. C'est un anti-œstrogène pur.

2. Les anti-androgènes

Les anti-androgènes agissent par inhibition compétitive au niveau des récepteurs prostatiques aux androgènes.

*Les anti-androgènes stéroïdiens type Acétate de cyprotérone (Androcur) 1980:

A un double effet action sur l'hypothalamus, ont un rôle de rétrocontrôle sur la sécrétion d'androgènes et une action sur les RH aux androgènes

*Les anti-androgènes non stéroïdiens = Dérivés non stéroïdiens agissant par inhibition compétitive au niveau des RH aux androgènes, les plus utilisés sont :

Flutamide (Eulexine) 1986, Bicalutamide (Casodex) 1995

D. HORMONOTHÉRAPIE INHIBITRICE

a) Les Antiaromatases

Chez la femme ménopausée la principale source d'œstrogènes sont les surrénales. Par la conversion de l'androstènedione (un androgène) sécrété par les glandes surrénales par l'intermédiaire de l'aromatase qui est un complexe enzymatique.

Les composantes épithéliale, stromale et graisseuse du sein expriment également l'aromatase. L'antiaromatase inhibe l'aromatase qui transforme les androgènes en estrogènes

Deux types d'inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés :

- les anti-aromatases de type II, non stéroïdiens, sont représentés par deux molécules
Anastrozole (Arimidex) cp 1mg, Letrozole (Fémara) cp 2.5 mg
- les anti-aromatases de type I : dérivé stéroïdien, Exemestane (Aromasin) cp 25mg

b) Les inhibiteurs périphériques

Permettent l'inhibition de la synthèse du dérivé actif (la 5-déhydro-testostérone) responsable de la synthèse surrénalienne de la testostérone exp: **Abiratérone (Zytiga)** en bloquant une enzyme appelée CYP17

Parce que abiratérone abaisse également le niveau d'autres hormones surrénaliennes, le prednisone doit être pris au cours du traitement pour éviter certains effets secondaires.

IV. APPLICATIONS :

A. Cancer du sein :

1/ Le dosage des récepteurs hormonaux :

Plus il y a des RH (concentration élevée) plus le traitement hormonal a des chances d'être efficace 70% de réponse objective (RO).

Pour les tumeurs à récepteurs négatifs, l'hormonothérapie est inefficace 5% RO.

RH sont positifs dans 80% des carcinomes du sein.

Taux d'expression des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone doit être > 10%

2/Objectifs :

a/ Hormonothérapie des formes précoces

Permet de diminuer le risque

- ✓ de récurrence locale
- ✓ d'atteinte contralatérale
- ✓ d'évolution systémique (Métastases à distance).

b/ Hormonothérapie des formes évoluées et métastatiques son but est de

- ✓ Stabiliser l'évolution de la maladie
- ✓ Améliorer la qualité de vie.

c/ Hormonothérapie néo adjuvante réductrice

- ✓ Permet une chirurgie conservatrice chez les femmes âgées

d/ Hormonothérapie prophylactique :

Prise pendant 5 ans, réduit le risque de développer un cancer du sein invasif d'environ 50% chez les femmes à risque accru de la maladie.

3/ Indications :

Pour les stades précoces, RH+ : l'Hormonothérapie est adjuvante

- Chez la femme pré ménopausée, le traitement standard se fait par un Antiestrogène (Tamoxifène), 1cp/j pendant 5ans
- Chez la femme ménopausée, le traitement se fait par l'Antiaromatase non stéroïdien (Letrozole, Anastrozole)) 1cp/j pendant 5 ans

Ou association Tamoxifène 2 à 3ans suivi d'un antiaromatase (Exemestane, Anastrozole)

jusqu'à 5ans.

Ou Tamoxifene 5ans suivi de letrozole 2 à 3ans (Regan MM, 2012)..

Pour les stades métastatiques, RH+ :

- Chez la femme en activité génitale, on traite par association antiestrogène + analogue LHRH
- Chez la femme ménopausée : 1ere ligne thérapeutique : antiaromatase non steroïdien
2eme ligne thérapeutique : antiaromatase steroïdien
ou antioestrogene pur type

Fulvestrant (HowelA,2005)

- Chez l'homme: 5 à 6 % des carcinomes mammaires sont RE+, le traitement se fait par anti estrogène avec ou sans analogue LHRH.

En prophylaxie :

A la suite de plusieurs essais, les deux SERM tamoxifène et raloxifène ont été approuvés par la (Food and Drug Administration) pour réduire le risque de développer un cancer du sein chez les femmes à haut risque de la maladie (Vogel VG, 2010). Tamoxifen est approuvé pour cette utilisation quel que soit le statut ménopausique (Cuzick J,2015).

Le raloxifène est approuvé pour être utilisé uniquement chez les femmes ménopausées.

4/ Effets secondaires

- Tamoxifene
 1. ↓↓ Estradiol → kystes ovariens
 2. Bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et la sécheresse vaginale sont des effets secondaires courants du traitement hormonal. Le traitement hormonal perturbe également le cycle menstruel chez les femmes préménopausées
 3. Cancer de l'endomètre (x 3)
 4. Accidents thrombo-emboliques
 5. Effets bénéfiques : protection osseuse, ↓LDLcholestérol
- AntiAromatases
 - . Bouffées de chaleur
 - . Douleurs articulaires et musculaires
 - . Ostéoporose, risque fracturaire
 - . Le risque de crise cardiaque, angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque, l'hypercholestérolémie et (Amir E, 2011).

B. Cancer de la prostate :

1/ Physiologie : Le développement et le fonctionnement de la glande prostatique sont sous la dépendance de la testostérone qui est le principal androgène chez l'homme. Plus de 95% de la testostérone circulante est d'origine testiculaire.

2/ Indications : l'indication de l'hormonothérapie est variable selon les groupes pronostiques (Stadification tumorale TNM, les marqueurs tumoraux PSA, score histo-pronostique de Gleason)

-Le groupe à bas risque : Pas HT, surveillance active

-Le groupe à risque intermédiaire : Le cancer de la prostate au stade précoce qui a un risque

intermédiaire de récurrence peut recevoir un traitement hormonal adjuvant après radiothérapie ou prostatectomie pour réduire le risque de récurrence locale ou à distance, un traitement hormonal néoadjuvant et concomitant à la RT est également indiqué pour une durée de 4 à 6 mois.

-Le groupe à haut risque

a) Formes métastatiques : HT seule est le standards

1ère ligne : Agoniste ou antagoniste de LH-RH

2ème ligne : Anti androgènes ou blocage androgénique complet (BAC)

3ème ligne : Abiratérone (Zytiga) (si résistant à la castration) (Yin L, 2013)

: Chimiothérapie à base de Taxanes (si réfractaire)

b) Formes localement avancées :

1. L'hormonothérapie néoadjuvante réductrice, augmente la réponse à la radiothérapie et/ou la prostatectomie

2. Hormonothérapie adjuvante est le standard par analogue de la LHRH (délai : 18 mois ou 3 ans).

c) Formes précoces avec risque élevé : l'hormonothérapie est indiquée en adjuvant

après : -Radiothérapie (durée 1 à 3 ans)

-Prostatectomie

3/ Les effets secondaires

Analogues de la LHRH: la tolérance est généralement bonne

-bouffées de chaleur

-diminution de la libido

-impuissance (dysfonction érectile)

-Risque accru de diabète (L'insuline résistance) et de maladie cardiovasculaire (CV) (2013 de l'ECCO-ESMO)

La castration chirurgicale

-conséquences psychologiques+++ (syndrome dépressif)

Antiandrogènes :

-Gynécomastie+++ (+Antioestrogène 20 mg/semaine)

-Douleurs osseuses dans 60 % des cas

-Rarement diarrhées, vomissements,

-Atteinte de la fonction hépatique (flutamide)

C. Cancer de l'endomètre :

La plupart des facteurs de risque dans le cancer de l'endomètre sont reconnus comme associés à une production ou à un apport excessif d'oestrogène ; il semble donc qu'il existe une relation entre hyperestrogénie et cancer de l'endomètre

l'objectif est de ↓ action des estrogènes

Pour les stades métastatiques, le traitement systémique le plus utilisé est l'hormonothérapie.

Les progestatifs sont les plus utilisés, ils ont une action anti-gonadotrope centrale, qui aboutit à une diminution de la production d'oestrogènes, et un effet endométrial direct de type

progestatif. Le produit le plus utilisé est l'acétate de medroxyprogestérone (en per os, 100 mg x 3 /j ou 200 mg x2/ j).

-Effets secondaires : Aménorrhée, métrorragie, prise de poids, HTA, accidents thromboemboliques.

D. Cancer de la thyroïde :

• Objectif:

L'hormonothérapie est utilisée comme traitement :

-Substitutif après thyroïdectomie totale et/ou

-Antitumoral en freinant l'axe thyroïdote pour éviter le développement de métastases ou de récidives locales ou dans le traitement des formes bien différenciées localement avancées ou métastatiques.

- Indication: carcinomes de la thyroïde bien différenciés
- Méthodes

L'hormonothérapie est à instituer dès la thyroïdectomie ou après irradiation, elle se fait par administration de lévothyroxine, LT4 (Levothyrox®, L-Thyroxine®).

L'hormonothérapie est au minimum substitutive, et doit être plus ou moins freinatrice à doses suppressives en fonction du niveau de risque. Dans tous les cas, la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH sérique à obtenir associée à la T4 libre, après au moins 5 semaines de prise à posologie constante et quotidienne.

Dose très freinatrice permet d'obtenir un taux sérique de $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$

Dose freinatrice permet d'obtenir un taux sérique de $TSH 0,1 - 0,5 \text{ mUI/L}$

Substitutive $TSH 0,3 - 2,0 \text{ mUI/L}$

- Risque: hyperthyroïdie

V. CONCLUSION

L'hormonothérapie est un volet thérapeutique important sinon essentiel dans le traitement des cancers hormonodépendants.

Le but reste d'offrir aux patients un bénéfice en survie sans récidive et en survie globale sans pour autant hypothéquer leur qualité de vie.