

RE+	<i>Récepteurs d'oestrogène positifs</i>
RP+	<i>Récepteurs de progestérone positifs</i>
RVD₃	<i>Récepteurs de la vitamine D3</i>
RT₃	<i>Récepteurs de la triiodothyronine</i>
V-erbA	<i>Récepteurs du produits oncogène V-erb A</i>
EGF	<i>Facteur de croissance épithéliale</i>
IGF	<i>Facteur de croissance de type insulinique</i>
TAF	<i>Fonction d'activation de la transcription</i>
TGF	<i>Facteur de prolifération tumorale</i>
GnRH	<i>Gonatrophing realeasing hormone</i>
LHRH	<i>Luteinizing hormone realising hormone</i>
FSHRH	<i>Follicle stimulating hormone realising hormone</i>
CRF	<i>Corticotrophing realising factor</i>
LH	<i>Hormone lutéotrophique</i>
FSH	<i>Hormone folliculo-stimulante</i>
ACTH	<i>Hormone corticostimulante</i>
Gy	<i>Gray : unité de mesure de dose absorbée par radiation ionisante</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
I. HISTORIQUE	5
II. LES BASES BIOLOGIQUES DE L'HORMONOTHERAPIE	8
A- LES ANDROGENES	8
1. NATURE DES HORMONES SEXUELLES MÂLES	8
2. BIOSYNTHESE DES ANDROGENES	9
2-1- Synthèse au niveau des testicules	9
2-1-1- Rappel physiologique sur les glandes sexuelles mâles	9
2-1-2- Biosynthèse des androgènes dans les cellules de Leydig	10
2-2- Biosynthèse des androgènes surrénaliens	12
2-3- Synthèse au niveau des ovaires	12
3- REGULATION DE LA SECRETION DES ANDROGENES	13
3-1- Contrôle par la LH hypophysaire	13
3-2- Contrôle de LH par la LHRH	15
3-3- Contrôle de LHRH	15
3-4- Contrôle de la corticosurrénale	15
4- ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DES ANDROGENES	15
B- LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES	17
1. NATURE DES HORMONES SEXUELLES FEMELLES	17
2. SYNTHESE DES HORMONES SEXUELLES FEMELLES	18
2-1- Lieux de synthèse	18
2-2- Biosynthèse de la progestérone	19
2-3- Biosynthèse des œstrogènes	19
3. REGULATION DE LA SECRETION DES HORMONES SEXUELLES FEMELLES	20
3-1- Régulation pendant la vie de reproduction	20
3-2- Régulation à partir de la ménopause	20
4. EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES SEXUELLES FEMELLES	21
C- LES RECEPTEURS HORMONAUX ET CANCER DU SEIN	22
1. DEFINITION-STRUCTURE D'UN RECEPTEUR HORMONAL	22
1.1. Définition	22
1-2- Structure des récepteurs hormonaux	23
1-3- Localisation intracellulaire des récepteurs hormonaux	24
2. MECANISME D'ACTION DES HORMONES STEROIDES	26
3. DOSAGE DES RECEPTEURS HORMONAUX DANS LES TISSUS CANCEREUX MAMMAIRES	28
3-1- Dosage des récepteurs d'estradiol	28
3-1-1- Le prélèvement	28
3-1-2- Techniques de dosage	28
3-1-3- Les résultats	30
3-2- Intérêt du dosage des récepteurs hormonaux	30
III . CLASSIFICATION CLINIQUE DES CANCERS DU SEIN	33

DEUXIEME PARTIE : HORMONOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN	34
I- LES DIFFERENTES METHODES DE L'HORMONOTHERAPIE	35
A. LES METHODES CHIRURGICALES	35
1- LA CASTRATION OVARIENNE	35
2- L'HYPOPHYSECTOMIE	35
3- LA SURRÉNALECTOMIE BILATÉRALE	36
B – LA RADIOTHÉRAPIE	36
C –LES MOYENS CHIMIQUES	37
1. LA CASTRATION MÉDICALE PAR LES ANALOGUES DES LA LHRH	37
1-1 Mécanisme d'action	37
1.2 Les produits utilisés	38
1.3 Les effets secondaires	38
2. LES ANTI-AROMATASES	40
2-1 Mécanisme d'action	40
2-2 Les produits utilisés	41
2-3 effets secondaires	42
3- LES ANTIHORMONES	42
3-1 Les anti-œstrogènes de synthèse	43
3-1-1 Mécanismes d'action	43
3-1-2 Les produits utilisés	45
3-1-3 Les effets secondaires	46
3-2 Les progestatifs de synthèse	49
3-2-1 Mode d'action	49
3-2-2 Les produits utilisés	50
3-2-3 Les effets secondaires	50
3-3 Les androgènes	51
II. EFFICACITE DES METHODES UTILISEES	53
1. LA CASTRATION OVARIENNE	53
2. EFFICACITE DES METHODES CHIMIQUES	53
III . INDICATION DE L'HORMONOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU SEIN	56
1. TRAITEMENT DES TUMEURS LOCALISÉES (TRAITEMENT ADJUVANT)	56
1.1 chez la femme non ménopausée	56
1.2 chez la femme ménopausée	57
2. TRAITEMENT DES MÉTASTASES	58
2.1 chez la femme non ménopausée	58
2.2 chez la femme ménopausée	59
IV. LA SURVEILLANCE DE L'HORMONOTHÉRAPIE	60
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	64

INTRODUCTION

Le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde . En Afrique, il vient en deuxième place après le cancer du col de l'utérus (67).

La thérapeutique anticancéreuse basée sur l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des malades est inscrite dans une stratégie multidisciplinaire incluant le traitement locorégional, la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie antitumorale est basée sur le principe de l'hormonodépendance de certaines tumeurs dont le cancer du sein. Elle a un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale induite par les hormones .Elle regroupe des moyens thérapeutiques très différents, puisqu'on y retrouve : la chirurgie ; la radiothérapie ; le traitement médicamenteux. Ces moyens ont tous cependant le même but : agir sur la cellule hormonodépendante.

L'intérêt majeur de cette méthode réside dans le fait qu'elle joue un rôle complémentaire efficace dans le traitement des cancers hormonodépendants. En effet, un pourcentage important de patientes porteuses de ce cancer présente déjà une dissémination micrométastatique au moment où le diagnostic initial est posé, ce qui explique, que le traitement locorégional à lui seul soit insuffisant et qu'un traitement adjuvant soit toujours nécessaire.

D'autre part l'hormonothérapie n'altère pas l'état général et reste tout à fait compatible avec la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. Aucun accident hématologique n'est à craindre du seul fait de l'hormonothérapie (72).

De plus on peut préférer l'hormonothérapie à la chimiothérapie en particulier chez les femmes ménopausées, dans la mesure où cette dernière est souvent mal tolérée physiquement et psychologiquement, et que le bénéfice qu'elle apporte en matière d'intervalle libre sans récurrence ou de survie doit être comparé aux inconvénients de la méthode (65).

Actuellement, le dosage des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone au niveau des tumeurs mammaires permet de prévoir quelles seront les malades qui ont le plus de chance de répondre à une hormonothérapie. Il a été constaté que 30% environ des patientes ne possèdent pas de récepteurs hormonaux et que sur les 70% restantes, 40% environ sont susceptibles de répondre à une hormonothérapie (65).

L'hormono-dépendance d'une tumeur représente un critère de moins mauvais pronostic que l'hormono-indépendance, et que les taux de survie à long terme sans récurrence ou sans apparition de métastases sont très significativement améliorés dans le groupe des patientes hormono-dépendantes. En outre le traitement par un antiœstrogène par exemple comporte l'avantage d'avoir un effet protecteur vis à vis du sein controlatéral; car près de 17% des patientes ayant présentées un cancer du sein d'un côté seront atteintes par un autre processus cancérologique mammaire du côté opposé.

Comme toute thérapeutique anticancéreuse l'hormonothérapie présente quelques inconvénients. En effet, la plus part des méthodes chirurgicales suppressives (hypophysectomie, surrénalectomie, ovariectomie) sont abandonnées ou de moins en moins utilisées du fait du traumatisme psychologique qu'elles provoquent, des effets secondaires lourds de conséquences qu'elles engendrent, et de la mortalité opératoire relativement élevée de ces méthodes.

L'hormonothérapie additive présente elle aussi certains inconvénients qui sont relatifs aux effets secondaires des produits utilisés:

- les androgènes provoquent une masculinisation chez les femmes (raucité de la voix, hirsutisme, perte ou exacerbation de la libido etc.) ;

- les œstrogènes provoquent une gynécomastie chez les hommes, une baisse de la libido, une impuissance. Ils présentent également une toxicité cardio-vasculaire et un risque de rétention hydrosodée;

- les progestatifs ont également une toxicité cardio-vasculaire avec risque de thrombose veineuse, et provoquent une aménorrhée ou des métrorragies et une rétention hydrosodée ;

- les anti-œstrogènes entraînent des bouffées de chaleur, des aménorrhées ou même des hémorragies utérines. Un risque de survenue de cancer de l'utérus a été rapporté.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur la place qu'occupe l'hormonothérapie dans le traitement des tumeurs mammaires cancéreuses. Pour cela , nous présenterons le plan suivant:

- La première partie comprend des généralités : l'évolution des idées sur l'hormonothérapie et les bases biologiques de l'hormonothérapie et la classification clinique des cancers du sein.
- La deuxième partie présentera les différentes méthodes de l'hormonothérapie, leurs efficacités, les indications, et la surveillance de l'hormonothérapie.

Première partie

GENERALITES

I. HISTORIQUE

L'hormonothérapie du cancer du sein a plus de cent ans aujourd'hui, puisque la première castration réalisée dans le cadre de ce traitement date de 1896. En effet, **George BEATSON** (8) rapportait avoir obtenu une réduction de la taille de cancers du sein évolués chez trois jeunes femmes après ovariectomie.

A partir de ce moment, de nombreuses investigations ont été entreprises pour mieux comprendre cette relation hormone-cancer. Déjà, à partir de 1919, **LOEB** et collaborateurs (in 61) avaient établi après leurs travaux, que chez les souris :

- la survenue de cancer mammaire n'était observée que chez les femelles ;
- l'incidence variait selon les lignées familiales (ou selon les souches) ;
- l'incidence était pratiquement stable à l'intérieur de chaque souche
- l'incidence était plus élevée et la moyenne d'âge plus faible en cas de tumeur mammaire chez les souris ayant déjà eu une portée que chez celles n'ayant pas mis bas.

Ils établirent également qu'une ovariectomie à l'âge de trois mois avait considérablement réduit l'incidence des tumeurs mammaires dans une population de souris à forte incidence et n'ayant pas eu de portée.

Quelques années plus tard, **MURRAY** (in 61) confirme les observations de **LOEB** en démontrant que des tumeurs mammaires ont été obtenues chez des souris mâles castrées ayant subies une greffe subcutanée d'ovaires.

TAYLOR (83) a été l'un des premiers à suggérer vers 1930 que l'induction d'une ménopause par la radiothérapie était susceptible d'améliorer les résultats du traitement local du cancer du sein chez la femme jeune.

Une autre étape importante fut l'isolement des hormones stéroïdes. En 1932, les hormones stéroïdes de synthèse étaient déjà disponibles. LACASSAGNE (1932-1939) fut le premier auteur à rapporter la survenue de cancer de la mamelle chez la souris sous œstrogénothérapie à forte dose (65). Les recherches sur le rôle que peuvent jouer les hormones stéroïdes dans le cancer du sein se sont multipliées, et il est ressorti l'idée selon laquelle les œstrogènes étaient cancérogènes si elles sont administrées à des doses élevées.

Entre 1939 et 1942 (in 61), plusieurs explorations cliniques ont montré les effets bénéfiques de l'ovariectomie et des androgènes dans le cancer avancé du sein chez la femme, et de l'orchidectomie dans le cancer de sein chez l'homme (FARROW et ADAIR ; LOESER 1941).

En 1944, HADDOW, WATKINSON et PATERSON ont rapporté que les œstrogènes de synthèse entraînaient un ralentissement significatif de l'évolution du cancer du sein, chose surprenante car les œstrogènes étaient jusque-là considérés comme des agents responsables du cancer du sein et théoriquement capable d'aggraver la maladie.

En 1951, HUGGINS et BERGENSTAL (in 61) ont introduit la surrénalectomie dans le traitement du cancer avancé du sein et de la prostate, et déjà en 1955 l'hypophysectomie est devenue l'objet d'études en clinique expérimentale pour élucider les relations hormones et cancer chez l'homme. Mais ces gestes chirurgicaux, souvent lourds de conséquence, ont été rapidement concurrencés par l'hormonothérapie médicamenteuse basée sur l'administration des œstrogènes ou d'androgènes. L'œstrogénothérapie, bien que controversée, a

permis aux cliniciens d'obtenir des taux de réponses intéressants malgré quelques résultats allant à l'inverse du but recherché (36).

L'étape importante qui suit fut celle de la découverte des récepteurs hormonaux à partir de 1960. La notion de récepteurs stéroïdiens a été développée après les travaux de JENSEN et AL (38) qui ont montré que l'œstradiol marqué par le tritium et injecté dans un organisme se concentre sélectivement dans ces organes cibles.

C'est en 1962 que des récepteurs aux œstrogènes et la progestérone ont été mis en évidence dans une culture de cellules mammaires cancéreuses. On a montré que les œstrogènes faisaient passer les cellules d'un état de quiescence (phase G₀ du cycle cellulaire) à un état actif de multiplication cellulaire (76, 50). Les recherches se sont poursuivies sur le mécanisme de la synthèse des hormones stéroïdes, sur leurs effets biologiques, leur régulation et leur mécanisme d'action et également sur les récepteurs hormonaux . Ces nouvelles découvertes ont permis l'utilisation d'une nouvelle hormonothérapie dite additive basée sur l'utilisation des progestatifs, des inhibiteurs de l'aromatisation, et plus récemment, des anti-œstrogènes et des analogues de GnRH.

D'autres récepteurs ont été inventoriés au niveau des cellules tumorales, ce sont les récepteurs pour les androgènes, la prolactine, la vitamine D₃ hydroxylée, les glucocorticoïdes. Ces découvertes orientent actuellement les recherches vers d'autres antitumoraux tels les antiprolactines (bromocriptine et somatostatine qui bloquent sa sécrétion anté-hypophysaire).

II. LES BASES BIOLOGIQUES DE L'HORMONOTHÉRAPIE

Il est parfaitement établi aujourd'hui que de nombreuses hormones stéroïdes (androgènes, progestérone, œstrogènes) et peptidiques sont impliquées dans la croissance des tumeurs mammaires. Ce rôle dans le processus carcinologique n'est pas encore parfaitement élucidé. Ce sont surtout les œstrogènes qui sont incriminées. Elles sont réputées avoir un rôle promoteur (non initiateur) dans la cancérogenèse mammaire (63), et un rôle de stimulation des mitoses, d'accroissement du volume tumoral et probablement dans l'extension métastatique. Ces hormones agissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs qui également ont été mis en évidence au niveau des cellules tumorales .

La suppression de l'action de ces hormones est donc la base du traitement hormonal. Cela a été possible grâce aux nombreuses connaissances sur les hormones stéroïdes impliquées (leur synthèse, leur action et mécanisme d'action) ; et les récepteurs auxquels elles se lient pour produire les effets biologiques.

A- LES ANDROGENES OU HORMONES MÂLES

1- Nature des hormones mâles (10)

Ce sont des stéroïdes à 19 atomes de carbone. Ils dérivent de l'androstane. Ils sont caractérisés par un noyau cyclopentanophénantrène ; un premier noyau Δ_4 et deux groupements méthyles en 18 et 19.

Le chef de file est la testostérone qui est synthétisée en quantité importante ; l'androstène dione et la déhydroépiandrostérone sont sécrétés en faible quantité.

2- Biosynthèse des androgènes

Les androgènes sont synthétisés à plusieurs niveaux : testicules, corticosurrénale et ovaires.

2-1- La synthèse au niveau des testicules

2-1-1- Rappel physiologique sur les glandes sexuelles mâles (10)

Les testicules assurent à partir de la puberté essentiellement la double fonction de sécrétion des androgènes et d'élaboration des spermatozoïdes. Ces fonctions s'exercent dans deux compartiments différents :

- les cellules de Leydig pour la synthèse des androgènes ;
- les tubes séminifères et les cellules péricubulaires pour la spermatogenèse.

Dans les testicules en activité, les cellules de Leydig sont hautement différenciées et spécialisées dans la synthèse et la sécrétion des androgènes. Elles présentent les ultrastructures caractéristiques des cellules stéroïdogènes : mitochondries à crêtes lamellaires ou tubulaires, gouttelettes lipidiques abondantes, système microtubulaire bien développé, noyau rond ou ovale contenant un ou deux nucléoles.

Les cellules de Leydig contiennent tous les systèmes enzymatiques et cofacteurs nécessaires à la biosynthèse des hormones stéroïdes sexuelles à partir du cholestérol. Elles sont la source majeure de la testostérone circulante.

Les besoins en cholestérol sont véhiculés dans le sang sous forme de "low density lipoprotein" (LDL), captés par un processus endocytotique. Les cellules de Leydig sont également capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à

partir de l'acétyl-coenzyme A grâce à l'hydroxyméthyl glutaryl CoA ; mais cette capacité reste cependant limitée.

2-1-2- La biosynthèse des androgènes dans les cellules de Leydig (29)

Sous l'action du complexe de clivage de la chaîne latérale le cholestérol donne le prégnénolone. Le prégnénolone est ensuite hydroxylé en position 17 puis, il y a rupture de la chaîne latérale qui donne les 17 cétostéroïdes. Ceux-ci sont à leur tour convertis en testostérone.

Par ailleurs, la testostérone est formée à partir de la progestérone et de la 17 α hydroxy-progestérone. Mais cette voie est peu utilisée dans l'espèce humaine.

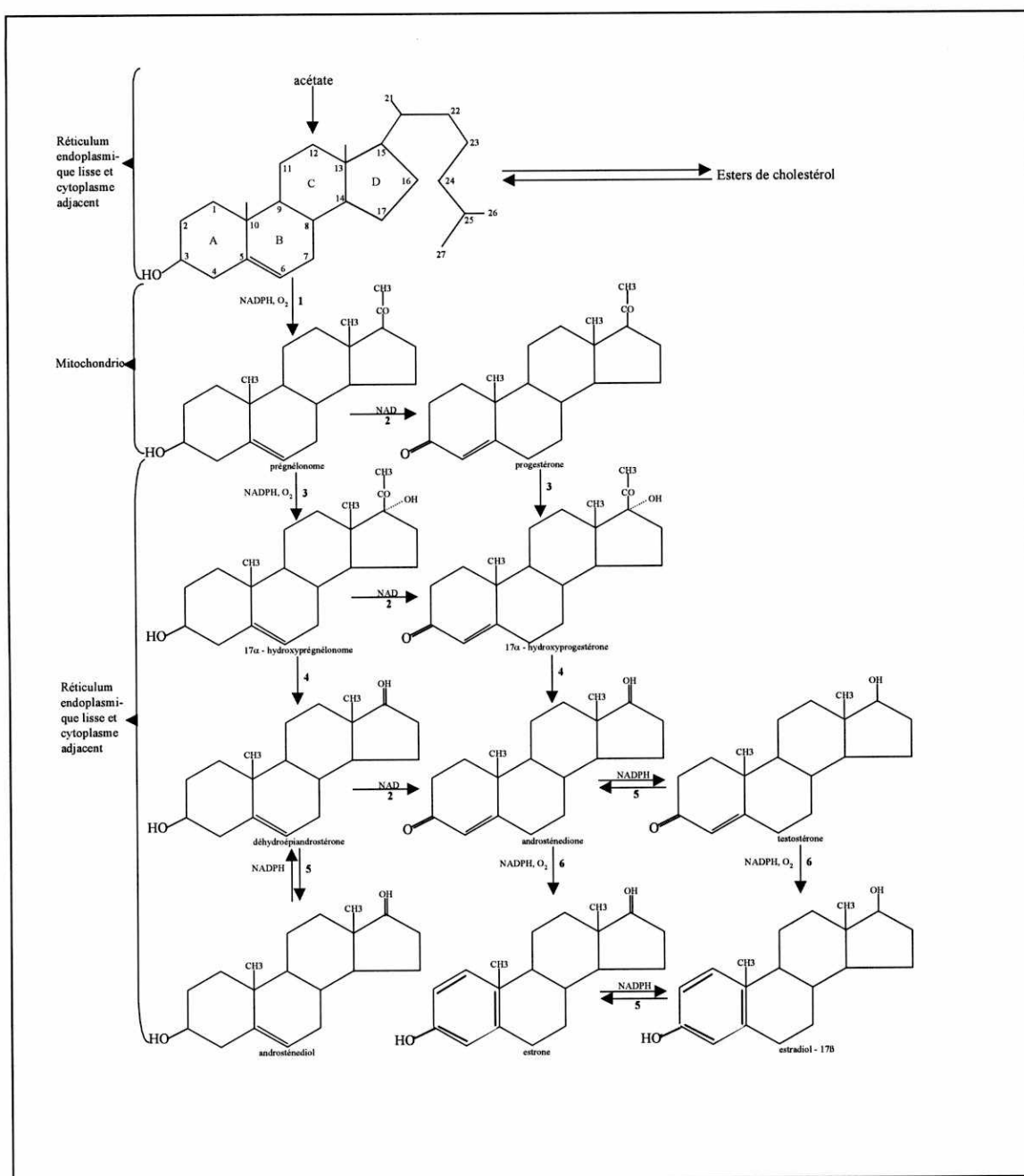


Figure n° 1 : Principe de la biosynthèse des hormones stéroïdes dans les cellules de Leydig. Les cofacteurs et systèmes enzymatiques :

(1) Complexe de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (22 R hydroxylase-20 R hydroxylase- C 20 22 lyase) et cytochrome P450 scc intra mitochondriaux.

(2) Δ_{5-4} isomérase, 3β hydroxystéroïde déshydrogénase (Δ_{5-3} βHSD)

(3) 17α hydroxylase cytochrome P450 17α

(4) C₁₇₋₂₀ lyase

(5) 17β hydroxystéroïde déshydrogénase

(6) Aromatase cytochrome P450 aromatase.

2-2- Synthèse au niveau de la corticosurrénale

2-2-1- Rappel physiologique (29)

Chez l'homme le cortex surrénalien est divisé en trois zones plus ou moins séparées : zone glomérulée ; zone fasciculée et zone réticulée.

La zone externe ou zone glomérulée est faite de cordon de grandes cellules qui se continuent par les colonnes cellulaires qui forment la fasciculée. Ces colonnes sont séparées par des sinus veineux. La partie interne ou zone réticulée est la prolongation des colonnes de la zone fasciculée qui, à ce niveau, deviennent étroitement entrelacées.

Ces trois zones sécrètent la corticostérone, mais le mécanisme enzymatique de la biosynthèse de l'aldostérone est limité à la zone glomérulée alors que les enzymes formateurs du cortisol et des hormones sexuelles se trouvent dans les deux zones internes.

2-2-2- Biosynthèse des androgènes surrénaliens

Les différentes étapes sont identiques à celle de la biosynthèse des androgènes dans les cellules de Leydig.

2-3- Synthèse au niveau des ovaires

Les ovaires produisent également des androgènes en très faible quantité de même que le placenta. La production de Δ_4 androstène-dione et de testostérone par les ovaires ne représentent qu'une étape intermédiaire de la biosynthèse des œstrogènes.

3- Régulation de la sécrétion des androgènes

3-1- Contrôle par la LH hypophysaire (10)

Le contrôle de la synthèse des androgènes au niveau des cellules de Leydig par la LH anté-hypophysaire a été largement démontrée in vitro et in vivo.

L'action stimulatrice de la LH est liée à l'activation de récepteurs transmembranaires couplée positivement au système adényl-cyclase / AMPc. Les effets rapides mis en jeu par le second messager de l'AMPc consistent en une hydrolyse des esters de cholestérol stockés dans les gouttelettes lipidiques, conséquences de l'activation de la cholestérol-ester-hydrolase. Le cholestérol libre est alors véhiculé à l'intérieur des mitochondries par la "sterol carrier protein-2" (SCP₂) pour subir le clivage de la chaîne latérale, étape clef dans la biosynthèse hormonale. Par ailleurs, la LH, en stimulant l'expression des ARNm qui codent pour les cytochromes P450_{scc} et P450 17 α , exerce un rôle activateur sur les enzymes de la stéroïdogénèse .

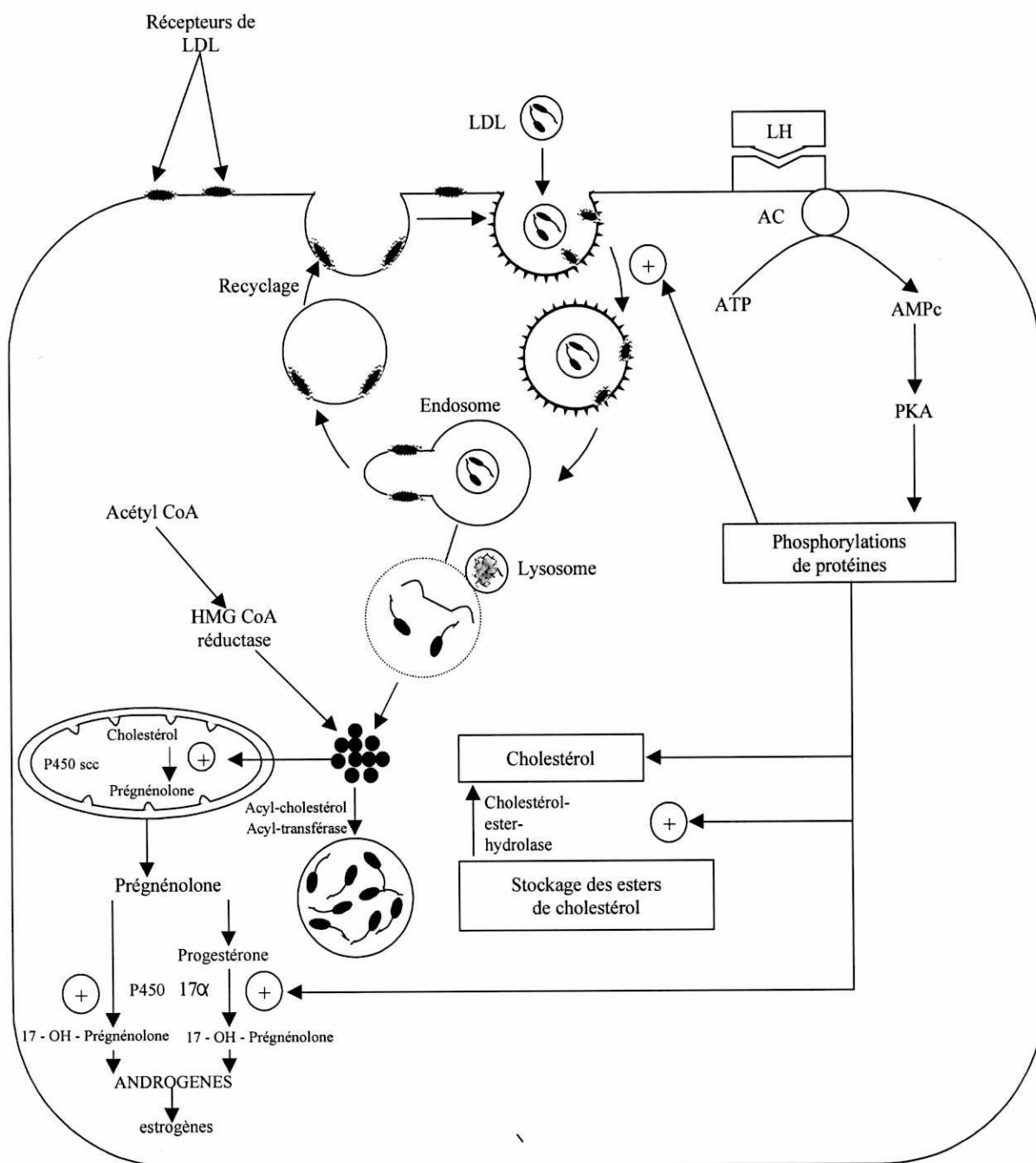


Figure n°2 : Mécanisme d'action de la LH dans la régulation de la stéroïdogénèse Leydigienne.

3-2- Contrôle de LH par la LHRH (35)

La sécrétion de la LH dépend de celle de la LHRH sécrétée par l'hypothalamus de façon pulsatile. Cette sécrétion est elle-même commandée par deux systèmes :

- l'un agissant sur la synthèse, est la sous la dépendance des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques
- l'autre qui permet la sortie de la LHRH vers l'hypophyse et qui est comme la prolactine sous la dépendance des neurones dopaminergiques

3-3- Contrôle de LHRH (35)

La LHRH comme toutes les hormones hypothalamiques est sous la double dépendance d'un contrôle automatique et d'un contrôle "manuel". Le contrôle automatique est testostérone dépendant et le contrôle "manuel" est sous la dépendance des afférences hypothalamiques desquelles il reçoit les informations.

3-4- Contrôle de la corticosurrénale (35)

Les androgènes surrénaliens sont régulièrement soumis à un contrôle sus-jacent anté-hypophysaire par l'intermédiaire de l'ACTH. L'ACTH est à son tour sous la dépendance de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la CRF. Les deux hormones sont sensibles au feed-back du cortisol.

4- Actions physiologiques des androgènes (35)

Les effets biologiques des androgènes se situent au niveau des organes sexuels (verge, scrotum, testicule, prostate) et des caractères sexuels secondaires (poils, graisse, muscle, cartilage laryngé etc.). D'une manière générale, chez

l'homme les androgènes assurent le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Ils ont également des effets non sexuels :

- Les effets sur les organes génitaux : les androgènes provoquent l'accroissement de la taille de la verge, le développement et la pigmentation du scrotum, ils contribuent à l'augmentation de volume du testicule et de l'épiderme. Ils agissent aussi de façon majeure au niveau de la prostate.
- Action sur la spermatogenèse : la testostérone et la FSH sont responsables de concert de l'entretien de la gamétogenèse.
- Effets sur les caractères sexuels secondaires : les androgènes sont responsables :
 - de la modification de la pilosité à partir de la puberté : la barbe apparaît, l'implantation des cheveux recule antérolatéralement, la pilosité pubienne prend le type masculin, les poils apparaissent aux aisselles, sur la poitrine et autour de l'anus. La pilosité générale du corps s'accroît.
 - de l'accroissement du volume et la sécrétion des glandes sébacées (avec prédisposition à l'acné).
 - de l'hypertrophie des cartilages laryngés, combinée aux développements en épaisseur des cordes vocales ; la voix devient rauque et basse.
 - l'aspect corporel change avec élargissement des épaules et développement des muscles.
 - le psychisme aussi change : les androgènes conditionnent le comportement du mâle dans le sens de l'agressivité.
- Effets sur le métabolisme

Les androgènes ont une action très ubiquitaire :

- action sur le métabolisme protéique : les androgènes sont de très puissants anabolisants protéiques comme en témoignent la diminution de l'excrétion azotée urinaire et l'augmentation du taux d'incorporation des acides aminés dans les protéines tissulaires surtout squelettiques, musculaires et rénales. Les androgènes stimulent la croissance, mais provoquent une accumulation de la soudure des cartilages de conjugaison ;
- action sur le métabolisme lipidique : les androgènes augmentent l'utilisation des graisses et favorisent leur stockage au niveau des muscles de la partie supérieure du corps ;
- autres actions métaboliques : les androgènes favorisent le stockage du glycogène musculaire, la rétention sodée et calcique. Ils stimulent à forte dose l'érythropoïèse.

B- LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES

1- Nature des hormones sexuelles femelles (74)

Les hormones sexuelles femelles sont de deux types :

- les œstrogènes : 17β œstradiol et l'œstrone : ce sont des stéroïdes phénoliques à 18 atomes de carbone et qui ne comportent ni groupement méthyl en position 10, ni une configuration Δ_4-3 ceto dans leur cycle ;
- les protagènes : progestérones, 20α déhydroprogestérones et 17 hydroxyprogestérones. Ce sont des stéroïdes à 21 atomes de carbone possédant le noyau cyclopenténophénantrène et une configuration Δ_4-3 ceto dans leur cycle.

2- Synthèse des hormones sexuelles femelles

2-1- Lieux de synthèse

- l'ovaire : c'est la principale source de synthèse ; les œstrogènes étant sécrétées par les cellules de la thèque interne des follicules ovariens, et les progestérones par le corps jaune ;
- autres lieux : le placenta, les testicules, la corticosurrénale où ces hormones sont sécrétées en faible quantité.

Organisation fonctionnelle de l'ovaire (10) :

L'ovaire ou glande sexuelle femelle, est un organe ovoïde limité par un épithélium péritonéale cubique et suspendu dans la cavité péritonéale par le ligament large ou mésovarium.

Dès la fin de la vie fœtale, l'ovaire renferme des ovocytes de premier ordre bloqués au stade diplotène de la prophase de première division de la méiose mis en réserve dans les follicules ovariens.

A partir de la puberté et à chaque cycle ovarien, certains de ces follicules vont entrer en croissance et aboutir à la formation de plusieurs follicules au stade pré-ovulatoire (follicule de De Graaf) faisant saillie à la surface de l'ovaire. D'autres follicules vont subir le phénomène d'atrésie. Ainsi la population folliculaire va diminuer en fonction de l'âge, et le phénomène est particulièrement marqué chez la femme au moment de la ménopause. Les follicules en croissance évoluent dans l'espace cortico-médullaire fibro-conjonctif. Dans la médulla, la glande interstitielle est constituée à partir des follicules atrétiques et possède une activité stéroïdogène.

L'ensemble des modifications anatomiques, endocriniennes et fonctionnelles subies par l'ovaire constitue le cycle ovarien qui est représenté par trois phases :

- la phase folliculaire pendant laquelle a lieu la croissance finale des follicules atteignant le stade pré-ovulatoire
- l'ovulation
- la phase lutéale caractérisée par la présence dans l'ovaire de corps jaune cyclique issu du follicule ovulatoire remanié après l'ovulation.

2-2- Biosynthèse de la progestérone

Les étapes sont identiques à celles de la biosynthèse des androgènes : à partir du cholestérol, une desmolase va couper la chaîne latérale pour donner un dérivé en C₂₁ (la Δ_5 prégnénolone). Puis survient une oxydation du carbone situé en 3 et enfin sous l'action d'une Δ_{4-5} isomérase la double liaison va passer de Δ_{5-6} en Δ_{4-5} pour donner la progestérone.

2-3- biosynthèse des œstrogènes

La première étape est identique à celle de la progestérone. A partir de la progestérone, sont produites successivement la 17 hydroxyprogestérone et la Δ_4 androstène dione. A partir de la Δ_4 androstène dione, deux voies sont possibles :

- une aromatisation directe qui aboutit à l'œstrone ;
- une transformation en testostérone puis par aromatisation passage à l'œstradiol 17 β .

3- Régulation de la sécrétion des hormones sexuelles femelles (35)

3-1- Régulation pendant la vie de reproduction

A chaque cycle menstruel, il y a libération pulsatile et régulière de LHRH par l'hypothalamus qui entraîne une libération de FSH et de LH.

L'augmentation du taux de FSH rend possible l'action de la LH au niveau ovarien en provoquant l'apparition de récepteurs de la LH sur les cellules de la thèque et en induisant une enzyme, l'aromatase, au niveau des cellules.

La LH stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de la thèque, celle-ci étant transformée grâce à l'aromatase en œstradiol. Ce dernier a un effet de rétrocontrôle négatif et positif sur l'hypophyse déclenchant ainsi le pic de LH produisant l'ovulation.

La FSH est probablement aussi responsable de la libération d'inhibine par les cellules de la granulosa exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

Après l'ovulation, le corps jaune sécrète de la progestérone qui a un effet de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus.

3-2- Régulation à partir de la ménopause

Il y a raréfaction du capital folliculaire avec élévation de l'inhibine et donc levée partielle du rétrocontrôle négatif sur la FSH. La sécrétion accrue de celle-ci entraîne des anomalies de la maturation folliculaire. Dans un même temps, il y a disparition plus ou moins complète de l'ovulation. Cette phase, appelée périménopause, est caractérisée par une élévation de FSH, une sécrétion anarchique des œstrogènes et un déficit progestatif.

Il existe une hyperœstrogénie relative très probablement responsable d'anomalies cellulaires au niveau des organes cibles.

Secondairement, la raréfaction folliculaire s'accroît avec la baisse, puis la disparition de la sécrétion d'œstrogènes responsables de l'élévation de la LH. La ménopause est confirmée.

4- Effets biologiques des hormones sexuelles femelles (35)

- Effets hormonaux et métaboliques

Les hormones ovariennes ont à la fois une action hormonale spécifique et des actions métaboliques multiples.

Leur action peut être périphérique sur les cellules de l'endomètre, sur le col utérin, l'épithélium vaginal, les seins, etc. C'est la synergie d'action des œstrogènes et de la progestérone qui est responsable de la régulation du cycle menstruel chez la femme.

Leur action peut être également centrale sur les neurones sécrétoires hypophysaires et hypothalamiques. Les œstrogènes sont en effet responsables du rétrocontrôle positif et négatif ; la progestérone est responsable du rétrocontrôle négatif.

En dehors de ses actions hormonales spécifiques, il faudra noter que : les œstrogènes jouent un rôle sur la croissance osseuse, sur la teneur en eau des tissus, sur la répartition de la graisse ; la progestérone a un rôle hyperthermisant et fait décroître la teneur en eau du tissu conjonctif.

- Effets sur les caractères sexuels secondaires

C'est l'œstradiol 17 β qui est responsable du développement des caractères sexuels secondaires féminins : chevelure abondante, pilosité corporelle clairsemée, disposition des poils pubiens, développement des seins, de l'utérus, du vagin.

C- LES RECEPTEURS HORMONAUX ET CANCER DU SEIN

Les modalités d'apparition et d'évolution du cancer du sein sont étroitement liées aux hormones sexuelles ; parmi lesquelles les œstrogènes ont un rôle clé, non complètement élucidé, suggéré par l'épidémiologie, l'expérimentation animale et la réponse tumorale à la déprivation œstrogénique. L'effet des œstrogènes sur la croissance des cellules glandulaires mammaires résulte de la liaison d'œstradiol à un récepteur nucléaire propre, qui induit une synthèse de protéines cellulaires spécifiques.

Dans le tissu cancéreux mammaire, la présence de récepteurs d'œstrogènes et de progestérone a une valeur de bon pronostic, d'intérêt primordial au moment du diagnostic initial de la maladie, et a un rôle prédictif de l'efficacité du traitement hormonal (32).

1-Définition – Structure d'un récepteur hormonal

1-1- Définition

Des critères très précis permettent de définir un récepteur. Le récepteur est une protéine intracellulaire liant l'hormone avec une grande spécificité et une haute affinité ; de plus la liaison entre l'hormone et le récepteur doit être saturable et entraîner une réponse biologique (34).

Les récepteurs des hormones stéroïdes appartiennent à la superfamille des gènes régulateurs de la transcription qui regroupe les récepteurs œstrogéniques

(RE), les récepteurs de la progestérone (RP), les récepteurs aux androgènes (RA), aux glucocorticoïdes (RG), aux minéralocorticoïdes (RM), aux hormones thyroïdiennes, à la vitamine D et à l'acide rétinoïque (44). Cette famille de récepteurs nucléaires présente une grande homologie de structure et de fonction.

1-2-Structure des récepteurs hormonaux

La structure primaire de la plupart des récepteurs de cette famille a été déduite du séquençage de leur DNA correspondante. La taille des récepteurs de cette famille est variable, elle va de 427AA pour les récepteurs de la vitamine D₃, à 984AA pour les récepteurs des minéralocorticoïdes (19).

Tous ces récepteurs sont constitués d'unités comparables, sont codés par 8 exons et sont divisés en 5 domaines (6 pour les récepteurs des œstrogènes) (19).

- Le domaine NH₂ terminal (A/B) et le domaine le moins homologue ; c'est contre ce domaine qu'ont été générés les premiers anticorps antirécepteurs (16, 79). Son rôle dans la régulation de la transcription (24) des gènes dépendant de l'hormone a ensuite été démontré. Ce domaine est spécifique de chacun des récepteurs et leur confère à chacun ses effets promoteurs spécifiques (30).
- Le domaine de liaison à l'ADN ou domaine C est le plus court et le plus conservé des domaines de la superfamille (66-68 AA). Il est constitué d'une structure dite en "doigt de gant" ou en "doigt de zinc" constituée par une boucle d'acides aminés maintenue par 4 cystéines associées autour d'un ion zinc. Cette structure est maintenant retrouvée pour de nombreuses protéines qui interagissent directement avec le DNA. Deux doigts de zinc sont présents dans le domaine de liaison à l'ADN de tous les récepteurs de la superfamille. Le domaine C possède une spécificité de reconnaissance de séquences particulières de l'ADN appelées éléments de réponse aux

hormones (HREs) qui sont situés dans la région promotrice des gènes hormono-régulés (30). A côté de ces deux doigts de zinc se trouve une région conservée de 8 acides aminés. Cette région est indispensable à la localisation nucléaire du récepteur dont le mécanisme n'est pas élucidé (43).

- Le domaine de liaison des hormones (domaine E) est aussi relativement conservé. D'autres fonctions lui sont aussi attribuées : modulation de la transcription et dimérisation du récepteur.
- Le domaine C terminal (domaine F) est également utile pour la régulation de l'activité transcriptionnelle du récepteur de l'œstradiol (19).

1-3-Localisation intracellulaire des récepteurs hormonaux

La description initiale des récepteurs hormonaux était cytoplasmique (40). L'utilisation d'hormone radioactive et les études initiales d'autoradiographie (54, 71), puis l'utilisation d'anticorps monoclonaux et les études d'immunohisto-chimie (45, 69) ont montré que les RE et les RP sont nucléaires même en l'absence de leurs ligands. Cette observation a été généralisée pour la plus part des récepteurs à part les RG et les RM qui semblent être aussi cytoplasmiques en l'absence d'hormones et se concentre dans le noyau en présence d'hormones (28, 51).

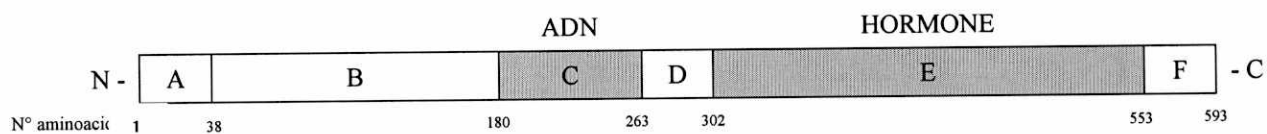


Figure n°3

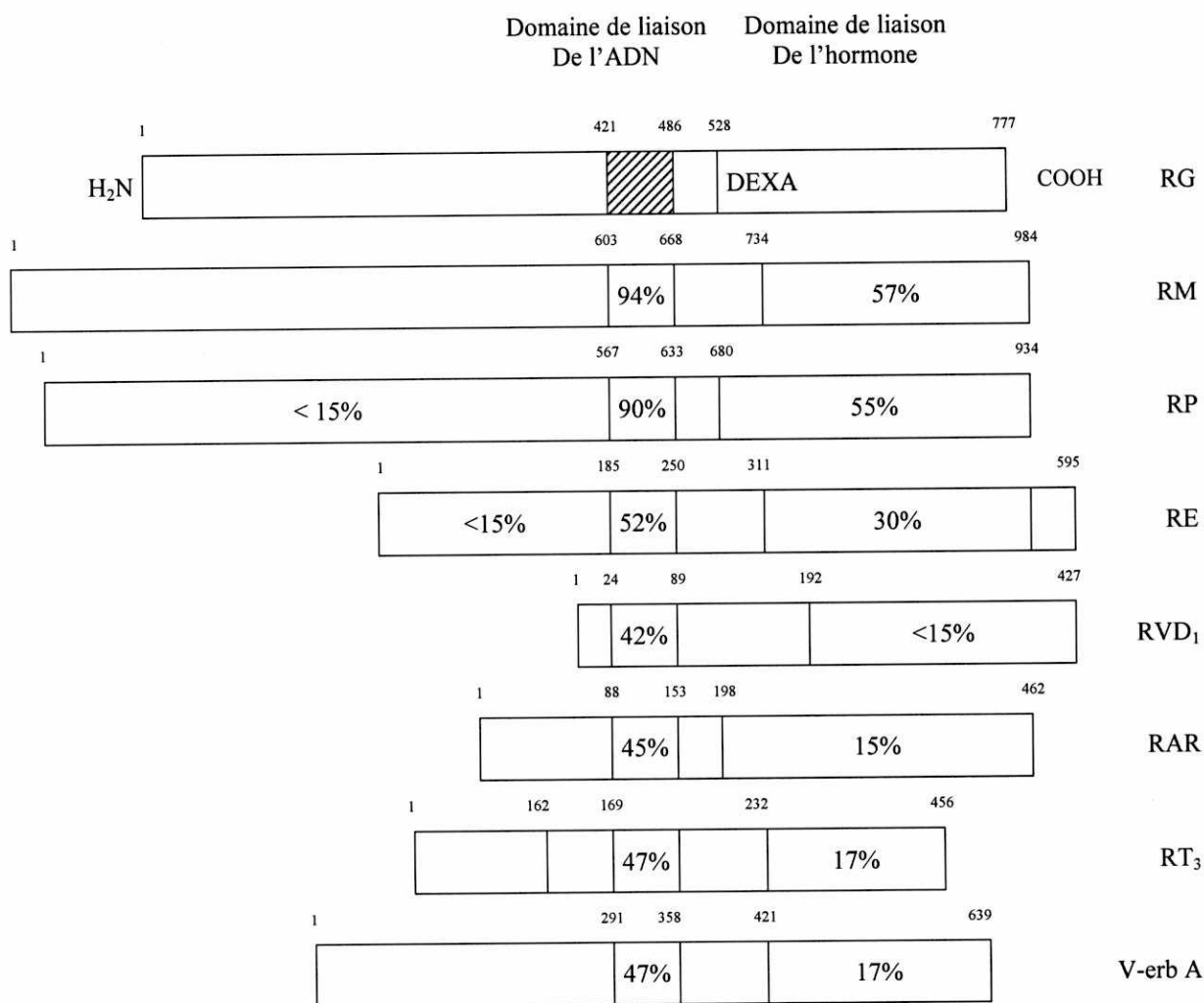


Figure n°4

Figure n°3 et 4 : structure linéaire du récepteur d'œstrogène avec ses différents domaines et structure linéaire des récepteurs stéroïdiens

2- Mécanisme d'action des hormones stéroïdes

- Récepteurs inactifs en l'absence d'hormones

Après leur synthèse dans le cytoplasme la plus part des récepteurs se retrouvent majoritairement dans le noyau sous forme de complexe polymétrique. Ils sont en nombre limité dans les cellules (1000 à 100 000 par cellule) et leur masse moléculaire se situe entre 40 kilodaltons (Kd) et plus de 100 Kd (56). Ils ont une constante de sédimentation de 8S à 10S en ultracentrifugation différentielle (7).

Tout récemment, il a été montré que ces récepteurs inactifs sont liés à une ou plusieurs protéines appelées protéines associées au récepteur. Leur rôle n'est pas toujours connu. Elles pourraient servir à protéger le récepteur de la dégradation tout en maintenant une conformation favorable à la liaison de l'hormone et défavorable à sa liaison à l'ADN (78). Celles qui sont actuellement connues appartiennent à la famille des protéines de choc thermique (heat shock proteins ou hsp) et/ou à celles des molécules chaperonnes. L'hsp 90, la première décrite, se dimérise pour se lier à certains récepteurs stéroïdiens (glucocorticoïdes, progestérones). Elle se lie au niveau du domaine E et masque le site de liaison à l'ADN (19). D'autres protéines peuvent venir se greffer sur ce complexe (hsp 70, p60, p59, p54, etc.) pour former un complexe hétéro-oligomérique.

- Récepteurs activés en présence d'hormones spécifiques

Dans les tissus cibles, les stéroïdes diffusent généralement de façon passive où ils vont favoriser la dissociation du complexe hsp 90-récepteurs et se lier spécifiquement au récepteur au niveau du domaine E avec une constante d'affinité très élevée ($K_a = 10^{-9}$ à 10^{-12} M^{-1}) (19, 56). La formation de ce complexe provoque une transconformation du récepteur qui se traduit par une série de modifications physico-chimiques : augmentation de la constante

d'affinité pour l'ADN, diminution de la vitesse de dissociation du complexe hormone-récepteur, passage de la constante de sédimentation de 8 – 10S à 3 – 5S, phosphorylation pour certains.

- Liaison du complexe hormone-récepteur (activé) au niveau de la région de l'ADN

Le complexe hormone-récepteur (activé) se fixe alors sous forme de dimère par l'intermédiaire du domaine C aux séquences spécifiques de l'ADN appelées "hormone responsive element" ou "élément de réponse d'hormone" ou HRE, situées dans les régions régulatrices des gènes hormonodépendants (19).

L'étude de la structure des régions promotrices situées en amont des gènes cible de la superfamille des récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des séquences consensus conservées correspondant aux éléments de réponse aux hormones HREs. Ces HREs font partie d'une famille de séquences consensus qui jouent un rôle dans la modulation de la transcription des gènes dépendants de l'hormone (c'est-à-dire l'activation de la synthèse de l'ARN messager spécifique qui sera alors traduit en protéines responsables de l'effet biologique) (19).

Ces HREs sont situés à des distances variables des promoteurs, soit en amont, parfois en aval. Chaque séquence est spécifique de son récepteur (32).

3- Dosage des récepteurs hormonaux dans les tissus cancéreux mammaires

3-1- Dosage des récepteurs d'œstradiol

Le dosage des récepteurs des œstrogènes est couplé à celui des récepteurs de la progestérone.

3-1-1- Le prélèvement (53)

Les circonstances dans lesquelles le fragment tumoral nécessaire au dosage des récepteurs est prélevé conditionnent la qualité des résultats obtenus. En pratique, le prélèvement est fait par voie chirurgicale sur la tumeur primaire ou une localisation secondaire. Sa préparation doit se faire rapidement à basse température et sous le contrôle de l'anatomopathologiste de façon à obtenir 100 à 200 mg de tissus représentatifs de la tumeur. L'échantillon doit être placé, moins de 20 mn après l'exérèse, dans l'azote liquide où il sera conservé jusqu'au moment du dosage.

Lorsque la voie chirurgicale n'est pas possible, un prélèvement de 20 mg minimum peut être obtenu par drill-biopsie. Avant de plonger celui-ci dans l'azote liquide, on effectue un contrôle de malignité par empreintes histologiques .

On peut également procéder par un prélèvement équivalent à celui réalisé lors d'un examen cytopathologique grâce à une aiguille fine.

3-1-2- Techniques de dosage.

La présence des RE et des RP dans les tumeurs mammaires peut être détectée par trois méthodes :

- La technique de radio-compétition au charbon dextran.

C'est la technique la plus utilisée ; elle exploite la liaison de l'hormone radioactive à son récepteur. L'hormone liée est séparée par adsorption de sa forme libre par le charbon activé. La radioactivité mesurée est proportionnelle à la quantité de récepteurs présents.

L'hormone peut cependant se lier à d'autres protéines avec des affinités plus faibles influençant l'évaluation de la liaison spécifique. Il est donc nécessaire de mesurer la liaison de l'hormone à différentes concentrations et en présence d'un excès d'hormone froide. Cette technique de dosage est délicate et nécessite une certaine quantité de tissu (plus de 50mg) (52).

- Deuxième technique : l'immuno-enzymologie (52).

Le principe de cette méthode consiste à prendre en sandwich les récepteurs présents dans l'extrait tumoral avec deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes différents de la molécule. L'un des anticorps monoclonaux est couplé à une phase solide qui retient le sandwich, l'autre est couplé à une réaction colorée enzymatique. La quantité des récepteurs de l'extrait est alors proportionnelle à l'intensité de la coloration observées.

Comparativement à la méthode de radio-compétition, cette méthode offre l'avantage de détecter le récepteur même en présence d'un excès d'hormones endogènes. Elle permet alors de caractériser les formes cytoplasmiques et nucléaires des RE couplées ou non à leur ligand (70).

Ces deux premières techniques de dosage disposent d'un contrôle de qualité européen (47).

- Troisième technique : l'immuno-histo-chimie.

Le principe de la méthode est le suivant : un anticorps monoclonal (AcM) primaire anti-récepteur de rat agit sur la coupe de tissu et se fixe sur les récepteurs présents. Un second anticorps AcM de chèvre anti-rat, vient se fixer sur le premier anticorps et sert de pont pour un autre AcM de rat couplé à une peroxydase et à une réaction colorée enzymatique. La réaction colorée obtenue est fonction de la quantité de complexe immum fixé sur la lame. Cette méthode est essentiellement qualitative.

Elle présente l'avantage de montrer le type de cellule où les récepteurs sont présents (cellules tumorales ou cellules péritumorales) et l'hétérogénéité de leur éventuelle répartition dans la tumeur. Les récepteurs œstrogéniques peuvent n'être présents que dans une proportion plus ou moins importante de cellules tumorales (52).

Il n'existe encore aucun contrôle de qualité de cette méthode.

3-1-3- Les résultats

Les concentrations sont exprimées en fentomoles par mg soit 10^{-15} moles/mg de protéine. Leur présence au-delà d'un certain seuil est liée au pronostic. Aussi, on utilise un seuil de positivité (RE+ et RP+) qui est fixé arbitrairement à 10 fentomoles/mg de protéine par la plus part des auteurs (58-85).

3-2- Intérêt du dosage des récepteurs hormonaux

L'intérêt de la quantification des RE et RP est double : pronostic et thérapeutique. Les RE et RP sont actuellement dosés en routine depuis plus de 15 ans et un certain recul est donc acquis grâce à des études prospectives dans le cancer du sein.

Environ 60 à 80% des cancers du sein présentent des récepteurs de l'œstradiol ; la positivité est plus faible pour les récepteurs de la progestérone (40 à 60%) (19).

- Valeur pronostic de la quantification des RE et RP :

La première étude de la valeur pronostique des récepteurs d'œstrogènes publiée par KNIGHT en 1977 (59) indiquait une fréquence de rechute nettement plus élevée pour les patientes dont les tumeurs ne possèdent pas de récepteurs de l'œstradiol (RE-) par rapport aux patientes RE+ durant les premières années qui suivirent le traitement initial. Cette étude a été réalisée sur une population de patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. Depuis, si certaines études confirment ces résultats (13, 60), d'autres ne retrouvent pas de bénéfice aussi clair en terme de survie ou si elles le trouvent, ce bénéfice semble être initial et disparaît après 5 ans (4, 86).

Chez les patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, les récepteurs d'œstradiol ont une valeur pronostique favorable, mais faible avec un risque relatif de reprise évolutive à 5 ans, d'environ 1,5 et une différence absolue entre les patientes RE+ et RE - qui ne dépasse pas 10% (26,57, 77).

Pour certains auteurs, les récepteurs de la progestérone pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE sur la survie sans métastase (17, 59, 81) ou sur la survie globale (77) ; mais d'autres études ne montrent pas de valeur pronostique supérieure pour les RP (26, 55). La présence de récepteur de l'œstradiol et de la progestérone chez les patientes sans envahissement ganglionnaire est associée à un pronostic meilleur que l'absence de l'un ou de l'autre des récepteurs (26, 77).

- Valeur prédictive de la réponse à un traitement endocrinien

L'intérêt des récepteurs hormonaux dans la prédiction de la réponse à un traitement endocrinien a été suggérée initialement par JENSEN en 1971 (39). Depuis cette notion a été confirmée par de nombreux auteurs, en situation métastatique.

Le taux de réponse à une thérapeutique endocrinienne dans les cancers du sein avancés est significativement supérieure dans les cancers RE+ que dans les cancers RE- (84) et ce taux de réponse semble être corrélé au taux des récepteurs.

Schématiquement 30% des cancers de sein répondent à l'hormonothérapie ; près de 60% répondent si l'un des récepteurs d'œstrogène ou de progestérone est présent et 80% quand les deux récepteurs sont présents simultanément (32).

Notons qu'environ 10% des patientes ayant des tumeurs RE- répondent à une thérapeutique hormonale (19).

La valeur prédictive des RH a aussi été montrée dans le traitement tumoral adjuvant de la tumeur primitive chez les patientes pré-ménopausées. La méta-analyse du Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG 1992) montre pendant les premières années une réduction annuelle par les anti-œstrogènes (tamoxifène) du risque de récurrence ou de décès plus important chez les patientes ménopausées RE+ (32%) que chez les patientes RE- (13%) (19).

Chez les patientes préménopausées, la suppression ovarienne apporte un avantage significatif en terme de survie sans rechute par rapport à la chimiothérapie pour les patientes RE+ ; la chimiothérapie étant plus efficace que la suppression ovarienne pour les patientes RE- (5).

III. CLASSIFICATION CLINIQUE DES TUMEURS DU SEIN

La stratégie thérapeutique dans le traitement du cancer du sein, dépend toujours des éléments cliniques et paracliniques qui caractérisent la maladie.

Au terme d'un bilan préthérapeutique, le cancer du sein doit être classé dans un système adéquat qui permette de constituer des groupes de pronostic homogène. Le système le plus utilisé est le système TNM.

La connaissance de la place qu'occupe la tumeur dans la classification TNM est importante pour préciser non tant le pronostic que certaines indications thérapeutiques.

Classification TNM des cancers du sein

T - Tumeur primitive

- | | |
|------------|--|
| TX | On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer la tumeur primitive. |
| TO | Pas de signe de tumeur primitive. |
| Tis | carcinome in situ : carcinome intracanalair ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget sans tumeur décelable. |

Note : Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

- | | |
|-----------------|---|
| T1 | Tumeur de 2 cm au moins dans sa plus grande dimension |
| - T1 mic | Micro invasion de 0,1cm ou moins dans sa plus grande dimension |
| - T1a | Taille de la tumeur comprise entre 0,1cm et 0,5cm dans sa plus grande dimension |
| - T1b | Taille de la tumeur comprise entre 0,5cm et 1cm dans sa plus grande dimension |
| - T1c | Taille de la tumeur comprise entre 1cm et 2cm dans sa plus grande dimension |
| T2 | Taille de la tumeur comprise entre 2cm et 5cm dans sa plus grande dimension |
| T3 | Taille de la tumeur de plus de 5cm dans sa plus grande dimension |
| T4 | Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau. |

Note : La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais non le muscle pectoral.

- | | |
|--------------|--|
| - T4a | Avec fixation à la paroi thoracique |
| - T4b | Avec œdème, infiltration ou ulcération de la peau du sein (y compris la « peau d'orange ») ou présence de nodules cutanés satellites limités au même sein. |
| - T4c | Correspond à T4a + T4b |
| - T4d | Carcinome inflammatoire |

N – Adénopathie régionale

- | | |
|-----------|---|
| NX | On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux |
| N0 | Absence d'adénopathie régionale |
| N1 | Présence de ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux mobiles |
| N2 | Ganglions axillaires homolatéraux fixés en blocs ou à d'autres organes, considérés comme étant envahis. |
| N3 | Ganglions sus ou rétroclaviculaires homolatéraux considérés comme envahis. |

M – Métastase à distance

- | | |
|-----------|--|
| MX | On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance. |
| M0 | Pas de signe de métastases à distance |
| M1 | Présence de métastases à distance |

Deuxième partie

HORMONOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

I : LES DIFFERENTES METHODES DE L'HORMONOTHERAPIE

A- Les méthodes chirurgicales

1- La castration ovarienne (12)

Depuis la première castration effectuée par **BEATSON** en 1896 jusque dans les années 1970, cette technique a été utilisée de manière régulière chez les femmes jeunes présentant un cancer du sein, dès que les lésions paraissaient volumineuses : les résultats des études utilisant cette castration ont montré une amélioration de la survie sans récurrence, sans modification de la survie globale. Ces résultats pas trop satisfaisants, associés à une mauvaise tolérance psychologique, ont fait abandonner cette méthode aux alentours des années 1975 ; surtout que c'est à cette époque qu'on a démontré les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante chez la femme non ménopausée, chimiothérapie qui entraîne souvent une suppression de la fonction ovarienne chez la femme de plus de 40 ans.

La parution de la méta-analyse de Peto en 1992 a redonné de l'intérêt à ce sujet. Elle est de nouveau en cours d'évaluation dans différents protocoles.

2- L'hypophysectomie

L'hypophysectomie supprime les gonadotrophines et réduit la sécrétion d'œstrogènes ; elle élimine également la prolactine et l'hormone de croissance qui peuvent jouer un rôle sur la croissance tumorale.

Elle est réalisée par voie transphénoïdale ou transfrontale (plus complète) ; l'implantation des corps radioactifs donne des résultats similaires. Un traitement substitutif de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes et de thyroxine est nécessaire (32). Les réponses obtenues (complètes, partielles et stabilisation) varie de 30 à 45% des cas avec une durée moyenne de 6 à 19

mois. La qualité des résultats semble être liée à l'importance de l'hypophysectomie totale ou partielle (53).

La mortalité opératoire est relativement élevée (1 à 8% selon les modalités techniques) et la morbidité est constante puisque 90% des femmes ont une hypothyroïdie et une insuffisance surrénalienne d'origine centrale. D'autres complications doivent être mentionnées : rhinorrhée, diabète insipide (transitoire), parésie oculomotrice (14).

Cette méthode est maintenant abandonnée au profit des médicaments antiaromatases et des agonistes de la LHRH.

3- La surrénalectomie bilatérale

Elle a pour but de supprimer la sécrétion surrénalienne d'œstrogènes.

Le taux de réponse est de 32% chez la femme ménopausée. Elle n'est réalisable qu'avec l'administration substitutive de cortisones ou la greffe de surrénale dans le tissu splénique. La mortalité opératoire varie entre 4 et 10% (32), la morbidité quant à elle est dominée par une insuffisance surrénalienne définitive, qui peut être décompensée à court ou long terme par des épisodes intercurrents, par l'évolution défavorable de la maladie ou par des traitements agressifs (75).

Cette thérapie lourde et aux conséquences définitives est remplacée par les inhibiteurs de l'aromatisation (efficaces et moins toxiques).

B- La radiothérapie

L'irradiation des ovaires à une dose unique de 3 à 6 Gy suffit à entraîner une stérilité par destruction des ovules et une castration par atteinte de l'épithélium folliculaire (1). Ainsi donc, lorsque la suppression de la production œstrogénique par les ovaires est désirée par radiothérapie, des

doses de 7 Gy en 48 h ou 15 Gy en une semaine sont efficaces au bout de quelques semaines (73).

L'irradiation porte sur une paire de champs opposés de 15 cm de largeur sur 10 cm de hauteur avec la limite inférieure à 1 cm sous le sommet de la symphyse pubienne (3).

L'irradiation ovarienne donne des taux de réponse identique à l'ovariectomie, mais avec un effet thérapeutique retardé de 6 à 8 semaines (32). Elle présente l'avantage d'être plus facile et moins agressive comme geste thérapeutique.

C - Les méthodes chimiques

1- La castration médicale par les analogues de la LHRH

1-1 Mécanisme d'action

Les analogues de la LHRH dérivent de la LHRH native et présentent des substitutions au niveau des acides aminés 6 et 10. Ils ont une affinité pour les récepteurs hypophysaires 10 fois supérieure à l'hormone naturelle avec une demi-vie plus longue car ils sont résistants à la dégradation par les enzymes hypophysaires (27).

Lorsqu'ils sont administrés de façon régulière et à forte dose, ils vont entraîner une saturation des récepteurs membranaire de la LHRH au niveau hypophysaire. L'administration initiale provoque dans un premier temps une augmentation brutale de LH qui entraîne une augmentation importante des taux d'hormones sexuelles circulant : c'est l'effet « flare –up ». On assiste également à une augmentation modérée du taux sérique de FSH. Secondairement, du fait de la saturation des récepteurs hypophysaires de la LHRH (qui se fait en 4 à 8 jours), les concentrations de FSH et de LH vont

redescendre à leur taux de base (respectivement vers le 5^{ème} et le 7^{ème} jour) puis rester en dessous des taux initiaux (au moins jusqu'à la 4^{ème} semaine après l'injection). Il s'en suit une chute du taux d'œstradiol qui peut atteindre déjà des taux post-ménopausiques au 8^{ème} jour. Par la suite une faible concentration d'analogues s'avère nécessaire et suffisante pour maintenir la suppression gonadique (48, 82).

L'avantage de ce type de produit est qu'il entraîne une castration réversible.

I-2 Les produits utilisés

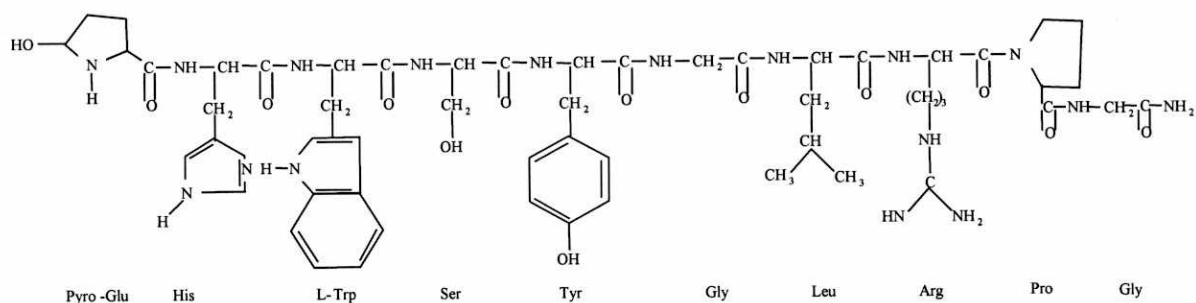
En pratique cancérologique les formes retard sont les plus utilisées. Elles permettent une injection toutes les 4 semaines.

- 1- gosereline : ZOLADEX[®] : une injection sous-cutanée tous les mois ;
- 2- Leuprorelina : ENATOME LP3,75mg[®] : une injection par mois ;
- 3- Tiptoreline : DECAPEPTYL LP3mg[®] : une injection intramusculaire tous les mois.

I-3 Les effets secondaires

On observe deux types d'effets secondaires:

- L'effet "flare-up" provoqué, entraîne sur une courte période une majoration des symptômes ,en particulier en cas de métastase osseuse avec hyperalgie et hypercalcémie. Cela conduit souvent à administrer toujours de façon préventive (une à deux semaines avant l'injection de l'analogue) un traitement par un anti-œstrogène par exemple.
- L'hypoœstrogénie obtenue est responsable des effets secondaires de ce type de produit (aménorrhée, bouffée de chaleur, sécheresse des muqueuses). En cas de traitement supérieur à 6 mois, il peut apparaître les mêmes conséquences cardio-vasculaires et osseuses qu'après la ménopause (73).



LH – RH naturelle
Modifications en 6 et en 10

	En 6	En 10
Buséréline	D – Ser (T-Bu)	éthylamide
Leuproréline	D – Leu	éthylamide
Triptoréline	D – Trp	Aucune modification
goséréline	O – tert – butyl - Dséryl	Amide de l'azoglycine

Figure n°5 : structure de la LHRH naturelle et de ses agonistes.

2- les anti-aromatases

2-1 Mécanisme d'action

L'aromatisation des androgènes (androstène-dione et testostérone sécrétés par les surrénales) en œstrogènes se produit dans différentes cellules et tissus, incluant :

- des cellules de la granulosa de l'ovaire chez la femme préménopausée ;
- le placenta chez les femmes gravides ;
- dans le tissu adipeux, le foie et les muscles chez les femmes postménopausées.

Ces dernières produisent 100µg d'œstrone par jour (plus, en cas d'obésité) dont la plus grande partie est convertie en œstradiol pour produire des concentrations circulantes de l'ordre 10 à 20 pg (43).

Bien que ce taux plasmatique circulant d'œstradiol soit bas, les concentrations dans les tissus cancéreux de la glande mammaire sont dix fois supérieures (29). On incrimine une aromatisation tumorale (68, 62) et aussi une synthèse d'œstrogènes par les cellules adipeuses du tissu avoisinant (4).

Le système enzymatique de l'aromatisation est localisé dans les cellules au niveau du reticulum endoplasmique et comprend un système complexe de deux protéines : l'aromatase cytochrome P450 et la nicotinamide adénine/dinucléotide diphosphate (NADPH) cytochrome P450 réductase.

C'est en bloquant ce processus d'aromatisation qu'agissent les inhibiteurs de l'aromatase quel que soit le site de production des œstrogènes.

2-2 Les produits utilisés

- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE®) : C'est le premier antiaromatase utilisé. Il s'agit d'un agent initialement prescrit comme anti-convulsivant dans les années 1960 et qui a été retiré du marché compte tenu de ses effets surrénaliens (sommolence importante, asthénie intense due au freinage surrénalien).

L'aminoglutéthimide a une action double : d'une part, il agit au niveau des surrénales en bloquant la chaîne de production des stéroïdes, en empêchant le cholestérol de se transformer en Δ_5 prégnénolone ; d'autre part, il inhibe l'aromatisation périphérique. L'effet anticorticosurrénalien n'existe qu'avec des fortes posologies d'aminoglutéthimide, à faibles doses, seul persiste essentiellement l'effet antiaromatase.

Néanmoins, il est préférable d'associer systématiquement à l'aminoglutéthimide de l'hydrocortisone dans le but d'une part de traiter une éventuelle insuffisance corticosurrénalienne et d'autre part, d'éviter une élévation réactionnelle du taux d'ACTH qui entraînerait une augmentation de la sécrétion d'androgène.

La posologie est de 50 mg, associée à 20 à 40 mg d'hydrocortisone.

- Les nouvelles antiaromatases

- le Δ_4 hydroxy-androstène-dione ou FORMESTANE, est commercialisé récemment sous le nom de LENTARON® (6, 37). C'est le plus avancé au stade du développement préclinique et clinique. Il est beaucoup plus puissant et plus spécifique que l'aminoglutéthimide (AG) car il n'a pratiquement pas d'action sur la corticosurrénale et ne nécessite donc pas la prescription de glucocorticoïdes. Son administration intramusculaire à raison d'une injection de 250 à 500 mg tous les 15 jours semble être la dose efficace.

Une forme orale, le Letrozole (FEMARA 2,5[®]) est en cours de commercialisation et va remplacer l'AG (73).

- On peut citer d'autres composés en cours d'évaluation : la testolactone ; la pyridoglutéthimide (Roglethimide) : c'est un agoniste de l'AG ; le CGS 169 49A ou Fadazole ; le CGS 20 267 ; le FCE 24 304 ou Exemestane ; l'ICI D10 33 ou Arimidex ; et le R 83 842 ou Vorozole.

2- 3- les effets secondaires (73)

Il s'agit essentiellement de manifestations survenant en début de traitement. Les effets secondaires les plus couramment observés sont neurologiques (somnolence dans 20 à 30% des cas, vertige dans 15% des cas, ataxie dans 9% des cas), puis viennent les rashes cutanés dans 20% des cas et des nausées et vomissements dans 15% des cas.

Des discrètes leucotrombopénies ont été signalées.

L'augmentation des gamma-glutamyl-transférases est pratiquement constante, celle du LDL cholestérol est fréquente en particulier chez les malades ayant un bilan lipidique normal avant le début du traitement.

En cas d'intolérance en début du traitement, des posologies progressives d'AG permettent généralement d'atteindre la dose efficace. En cas de rash cutané (généralement 7 à 10 jours après le début du traitement), il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement, en revanche la dose d'hydrocortisone doit être augmentée jusqu'à 80 à 100 mg pendant environ 10 jours.

3 - Les antihormones

On distingue deux grandes classes d'antihormones dans le traitement du cancer du sein :

- La classe des anti-œstrogènes de synthèse : ce sont des analogues structuraux des œstrogènes qui inhibent de façon compétitive la liaison des œstrogènes à leur récepteur. Ils sont regroupés en deux catégories :

- . Les dérivés non stéroïdiens sont les plus anciens et pour l'instant, les seuls utilisés en clinique. Ils sont de structure triphényléthylénique et dérivent tous du diethylstilbestrol (puissant œstrogène).

- . Les dérivés stéroïdiens, eux dérivent de l'œstradiol. ce sont des composés en expérimentation.

- La deuxième classe est constituée par des anti-œstrogènes dits « naturels » (androgènes et progestatifs) qui agissent surtout par l'intermédiaire de leur propre récepteur en inhibant la production des récepteurs œstrogéniques.

3-1 les anti-œstrogènes de synthèse

3-1-1 Mécanisme d'action

l'activité antimitogénique des anti-œstrogènes de synthèse est spécifique du tissu considéré et proportionnel à l'affinité du composé pour le récepteur œstrogénique au niveau du sein, leur effet antimitogénique est majeur et principalement cytostatique en bloquant les cellules sensibles à une phase de repos du cycle cellulaire (G₀ ou début de G₁).

Comme les œstrogènes, l'anti-œstrogène se lie au récepteur, qui se libère de la protéine de choc thermique. Le complexe récepteur anti-œstrogène se dimérise et se fixe à l'ADN au niveau des régions spécifiques. Selon le tissu et le gène considéré le complexe récepteur anti- œstrogène va ou ne va pas déclencher une réponse œstrogénique. Cela s'explique par la présence de deux fonctions d'activation de la transcription (TAF1 et TAF2) dans la structure du récepteur œstrogénique. TAF1 (porté par le domaine A/B) serait responsable d'une

activité transcriptionnelle spécifique de tissu ; alors que TAF2 (porté par le domaine E) serait responsable d'une activité transcriptionnelle dépendant du produit auquel il est lié (87). les œstrogènes activeraient à la fois TAF1 et TAF2, alors que les anti-œstrogènes triphényléthyléniques auraient des effets antagonistes par inhibition de TAF2(inhibition de la prolifération induite par les œstrogènes) et des effets agonistes par la persistance de la fonction TAF2 (9, 89).

Récemment, d'autre résultats ont été publiés qui pourraient rendre compte de l'activité anti-œstrogénique des anti-œstrogènes triphényléthyléniques. Ces composés pourraient conduire à une accumulation d'une forme anormale du récepteur dans les cellules cibles (33) ; il pourraient également induire un état de phosphorylation du récepteur différent de celui obtenu en présence d'œstrogène (2).

Un autre aspect du mécanisme d'action des anti- oestrogènes ne semble pas faire appel à la compétition de ces composés avec des œstrogènes pour se lier au récepteur (88). certains facteurs de croissance (EGF,IGF1, insuline) sont capables en l'absence d'œstrogène d'induire des réponses œstrogéniques. Ces processus nécessitent néanmoins la présence du récepteur œstrogène. Les mécanismes de ces actions pourraient impliquer soit la phosphorylation du récepteur œstrogène par les activités kinase des récepteurs activés des facteurs de croissance, soit l'intervention de partenaires tiers, induits ou activés par la « voie » facteur de croissance. Lorsque le récepteur œstrogène est occupé par des anti-œstrogènes, la stimulation des récepteurs œstrogéniques par les facteurs de croissance ne s'exerce plus. Il s'agit donc d'actions des anti- œstrogènes antagonistes de celles des facteurs de croissance (et non plus d'actions anti- oestrogéniques) qui nécessitent néanmoins la présence de récepteurs œstrogènes et qui

pourraient jouer un rôle important dans l'action anti tumorale des anti-œstrogènes même en l'absence d'œstrogènes.

Les anti- œstrogènes stéroïdiens sont pratiquement dépourvus d'activités agonistes, ces composés antagonisent les activités agonistes partielles des anti-œstrogènes triphényléthylénique. Ils semblent induire une très forte baisse de la concentration des récepteurs œstrogènes dans les tissus cibles. Ces molécules sont, elles aussi capables de bloquer les effets de facteurs de croissance impliquant les récepteurs œstrogènes.

Par ailleurs, il a été démontré que le tamoxifène agit directement et favorablement sur certains facteurs de croissance cellulaire : par stimulation de la production d'un facteur inhibiteur de la prolifération cellulaire, le TGF (tumour growth factor) β et par inhibition de la production d'un facteur stimulant, le TGF α (32).

3-1-2-Les produits utilisés

- Le tamoxifène : NOLVADEX[®], TAMOFENE[®], KESSAR[®],
ONCOTAM[®].

Synthétisé en 1963 après la mise en évidence de l'hormonodépendance et des récepteurs hormonaux, le tamoxifène fut d'abord étudié dans le cadre de la recherche des composés contraceptifs avant de l'être dans le traitement du cancer où il occupe actuellement une place privilégiée. C'est un anti-œstrogène qui dérive du triphényléthylène. C'est l'isomère trans qui est utilisé, la cis a une action œstrogénique normale (42).

La posologie se situe entre 20 et 40mg par jour. La durée du traitement actuellement conseillée est de 5 ans .

- Les nouveaux anti-œstrogènes

Plusieurs molécules à activité de type anti-œstrogénique sont actuellement en cours d'étude. On recherche les produits ayant une plus grande efficacité, soit par une affinité plus grande pour le récepteur d'œstradiol, soit par un effet anti-œtrégénique pur.

Le toremifène, qui est proche cliniquement du tamoxifène semble avoir la même efficacité que lui et des effets secondaires identiques.

Le droloxifène semble avoir un certain nombre d'avantages sur le tamoxifène d'après les études in vitro : inhibition de la croissance plus importante et possibilité de traitement discontinu. Malheureusement les données manquent encore pour déterminer avec précision l'effet antitumoral du droloxifène ; peu d'études cliniques ont été publiées à ce jour.

-On peut citer quelques composés stéroïdiens qui sont en expérimentation :ICI 164 384, ICI 182 780, RI 58 668.

3-1-3-Les effets secondaires (73)

La caractéristique principale du tamoxifène est son excellente tolérance. Environ 3% des patientes interrompent le traitement à cause des effets secondaires. Des effets de type œstrogéniques ou anti-œstrogénique peuvent être observés selon les malades.

- les nausées existent dans environ 9,5% des cas (elles peuvent être évitées en conseillant la prise du tamoxifène après le repas) ;
- des bouffées vasomotrices ont été rencontrées chez la majorité des patientes ;
- des leucorrhées en rapport avec l'effet œstrogène like ont été décrites ;

- des céphalées et des dépressions ont été signalées ainsi que des manifestations cutanées à types de sécheresse de la peau et de rashes cutanés ;
- il existe une augmentation du risque thrombophlébitique minime (1 à 3 % des patientes traitées par le tamoxifène font une thrombophlébite) ;
- des effets oculaires rares (0,2%) à type de manifestations cornéennes, rétinienne ou névrite optique ont été décrites ;
- le risque du deuxième cancer a été recherché, essentiellement le cancer de l'endomètre. Lorsque la posologie utilisée est de 20 mg, le taux d'incidence du cancer de l'endomètre est respectivement de 0,3% dans la population sous tamoxifène, pour 0,1% dans la population générale. L'augmentation du risque est donc comparable à celle observée après traitement œstrogénique substitutif de la ménopause.

Il n'a pas été noté d'augmentation de fréquence du cancer du foie.

A côté de ces effets secondaires néfastes, certains peuvent être potentiellement bénéfiques en particulier :

- au niveau cardio-vasculaire où le tamoxifène entraîne une diminution du taux sérique de cholestérol d'environ 20%, ce qui diminue le risque de maladie cardio-vasculaire et les décès par infarctus du myocarde sont significativement plus faibles dans le groupe recevant du tamoxifène ;
- au niveau osseux, il a été démontré que le tamoxifène entraînait une préservation et peut être une augmentation du contenu minéral de l'os chez la femme ménopausée.

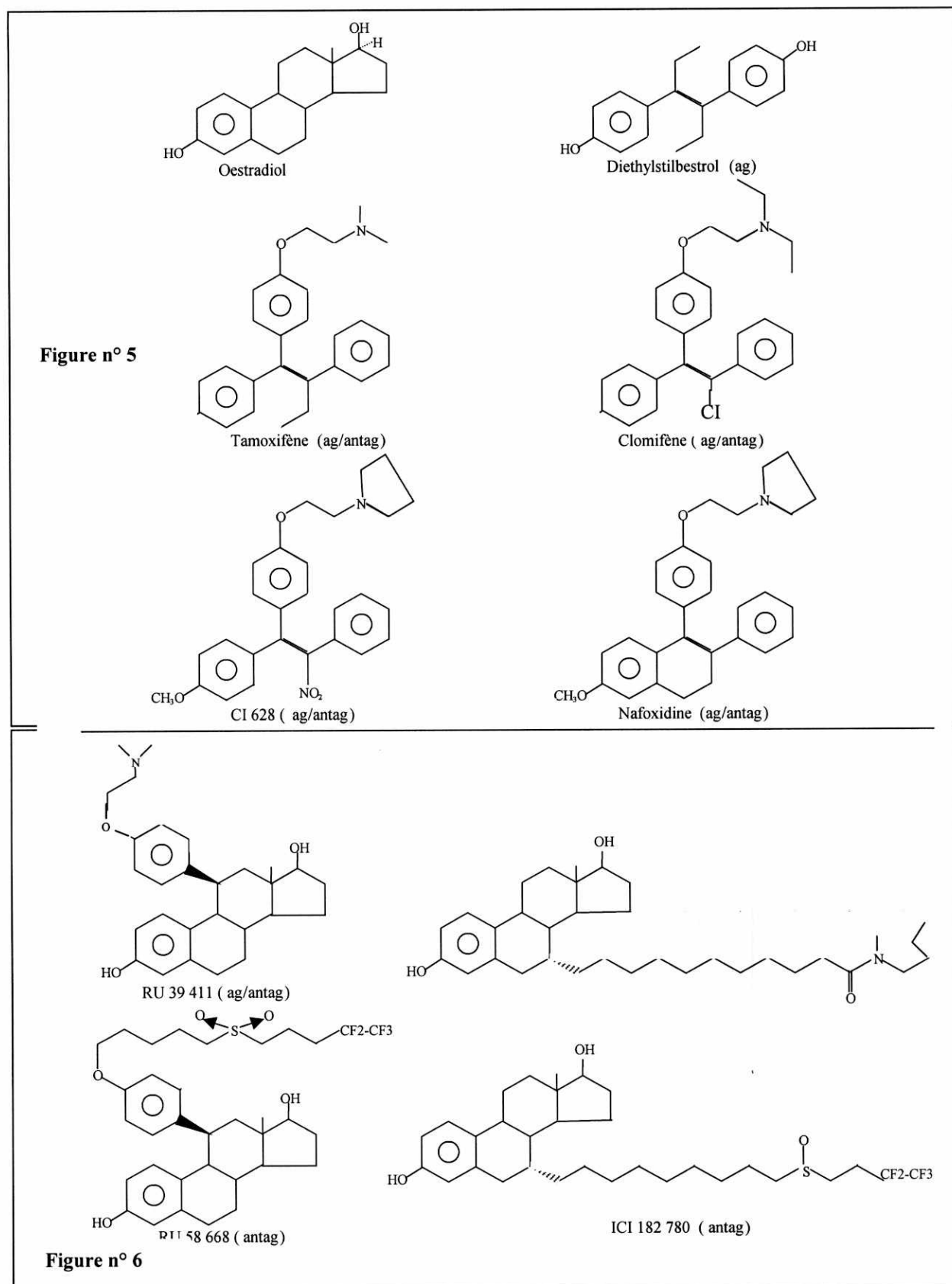


Figure n°6 et 7 : structure des anti-œstrogènes triphényléthyléniques et des anti-œstrogènes stéroïdiens

3-2 les progestatifs de synthèse

3-2-1 Mode d'action

Il n'est pas parfaitement connu ; globalement les progestatifs de synthèse agissent comme anti-œstrogènes en inhibant la synthèse d'œstrogène mais également en ayant un effet inhibiteur sur la corticosurrénale et l'hypophyse.

Quatre actions principales sont avancées (15) :

(1) un blocage hypophysaire ;

Comme la progestérone naturelle, les progestatifs de synthèse exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de FSH et LH. Ils réduisent donc la production de FSH (diminuant ainsi les effets stimulants de cette hormone sur la production des œstrogènes) et la production de LH (ralentissant ainsi la production des hormones ovariennes).

(2) une interaction avec les hormones circulantes ;

Les progestatifs stimulent l'activité de la 17β œstradiol déshydrogénase, enzyme responsable de la conversion de l'œstradiol en œstrone (œstrogène beaucoup moins active) ; ils stimulent également la biosynthèse hépatique de la 5α réductase responsable de la dégradation des androgènes circulants empêchant ainsi leur conversion périphérique en œstrogène.

(3) un effet anti-tumoral direct ;

Les progestatifs agissent sur les cellules tumorales en perturbant l'ADN et l'ARN entraînant une réduction des mitoses des cellules cancéreuses.

(4) une interaction avec les récepteurs d'hormones.

Les progestatifs se lient aux récepteurs de la progestérone dans le noyau cellulaire et réduisent ainsi la formation de complexe progestérone-récepteurs de la progestérone par inhibition compétitive. Ils réduisent ainsi la formation de complexe œstrogène-récepteurs des œstrogènes en bloquant la synthèse des récepteurs œstrogéniques.

3-2-2 Les produits utilisés :

- L'acétate de médroxy-progestérone : FARLUTAL[®], DEPO-PRODAZONE[®]. La dose n'est pas clairement définie : 500 mg/j peuvent être suffisants en intramusculaire ; la dose peut aller jusqu'à 1 g/j pour la voie orale.
- L'acétate de mégestrol : MEGACE[®] . 150 à 300 mg/j peuvent être utilisés par voie orale.

3-2-3 Les effets secondaires (15, 73)

On observe essentiellement :

- une prise de poids dans 50% des cas en rapport souvent avec une amélioration de l'appétit ;
- un œdème, une hypertension artérielle en rapport avec une rétention hydrosodée et faciès cushingoïde en rapport avec l'effet glucocorticoïde du produit ;
- une hypertrichose ou acné interprété comme des manifestations de type cushingoïde également ;

- Un risque de thrombophlébite (mais il faut rappeler que toutes les patientes souffrant d'un cancer métastaté ont un état d'hypercoagulabilité).
- D'autres effets méritent d'être notés : l'acétate de médroxyprogestérone exerce une action protectrice sur la lignée hématopoïétique ; il possède des effets antalgiques, diminue l'asthénie et améliore la sensation de bien-être et s'oppose à la tendance dépressive que présente de nombreuses malades.

3-3 Les androgènes

Ils ont été abandonnés pour la plupart en raison de la virilisation qu'ils entraînent chez la femme (hirsutisme, séborrhée, développement musculaire, raucité de la voie, etc.) et en raison des rémissions faibles qu'ils sont susceptibles de provoquer.

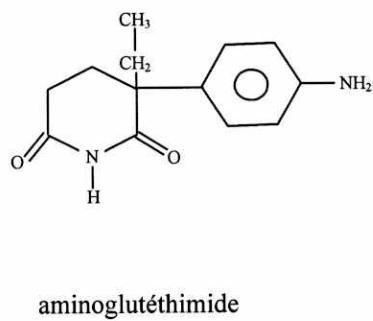
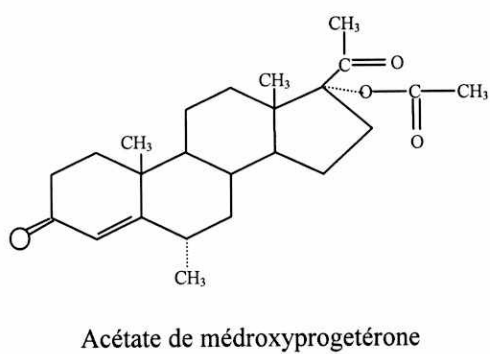
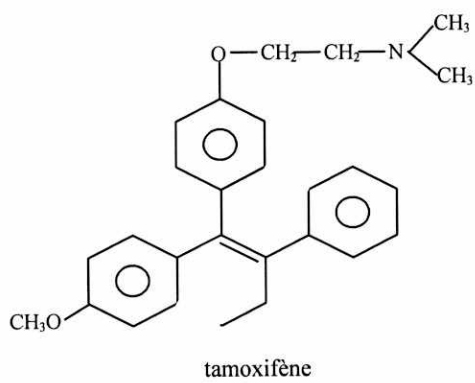


Figure n°8 : Molécules utilisées en hormonothérapie

II : EFFICACITE DES METHODES UTILISEES EN HORMONOTHERAPIE

1. La castration ovarienne

D'après la méta-analyse de Peto, en cumulant les essais concernant 3300 patientes, il a montré que la castration systématique en traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans réduisait le risque annuel de mortalité de $28 \pm 7\%$ et entraînait un bénéfice absolu de $11 \pm 4\%$ chez les personnes avec atteintes ganglionnaires (12).

D'après ESPIE (23), sur plus de 1800 patientes étudiées âgées de moins de 50 ans, la castration a réduit les risques de rechute de 26% et de décès de 25%. Après 50 ans, sur plus de 1500 patientes étudiées, la castration n'a fait aucune preuve d'efficacité significative.

2. Efficacité des méthodes chimiques

→ les analogues agonistes de la LHRH

Ils ont procurés (dans les petites séries) en préménopause des taux de réponse de l'ordre de 30 à 40% avec une durée de réponse d'environ 12 mois (64). En situation métastatique ils entraînent 38% des réponses globales et 51% dans les tumeurs RE+ ; mais leur utilité est souvent discutable à cause de la réversibilité de la castration qui n'a pas d'intérêt évident (32).

D'après une étude de JONATE (41), l'association goséréline- tamoxifène améliore, en situation métastatique la survie sans progression par rapport à la goséréline seule.

→ Les anti- aromatases

Le taux de réponse de l'aminogluthétimide est comparable à celui que procure les autres hormonothérapies (en particulier l'hypophysectomie et la surrénalectomie) : plus de 30%. Les résultats obtenus avec ce produit ne sont pas significativement différents de ceux que fournit le tamoxifène, tant en terme de taux que de durée de réponse. C'est la modicité de ces effets indésirables qui fait préférer le tamoxifène en première intention.

Le Lantaron : la compilation des essais de phase II sur ce produit ayant regroupé, 103 patientes prétraitées, a donné un taux de réponse objectif de l'ordre de 23%, ce qui est comparable à celui que procure l'aminogluthétimide (80).

Dans un essai de phase III, le Lantaron (administré à 250 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines) a été comparé au tamoxifène (30mg/j) chez des malades ménopausés avec récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, dont le traitement adjuvant était arrêté depuis plus de 12 mois ; les résultats observés ont été comparables en terme de taux de réponse objectif : 28% sous Lantaron et 31% sous tamoxifène (80). La durée médiane de réponse et la durée sans progression étaient supérieures sous tamoxifène.

Les anti aromatases peuvent avoir une bonne efficacité après échec initial du traitement par un anti-œstrogène ceci dans 22% des cas. Ils s'avèrent également efficaces dans 50% des cas s'il y'a une réponse au traitement par les anti- œstrogènes avec épuisement progressif de celles- ci.

→ Le tamoxifène

Il s'est révélé très efficace en traitement adjuvant après le traitement loco-régional de la tumeur mammaire. La méta-analyse de PETO (64) portant

sur plus de 30000 patientes où le tamoxifène a été randomisé (contre placebo) ; a montré une réduction significative chez les femmes ménopausées et ce, tant dans les N+ que dans les N-, réduction respectives de 22 et 26%.

De plus cette étude a mis en évidence une réduction de 90% du risque de survenu d'un cancer controlatéral mammaire sous l'effet du tamoxifène.

FISCHER (25), chez des patientes sans envahissement ganglionnaire et avec RE+, retrouve une réduction de plus de 50% d'atteinte controlatérale grâce au tamoxifène.

En situation métastatique, globalement 1/3 des malades répond au tamoxifène. 6% répondent dans les tumeurs RE-, 53% dans les tumeurs RE+ et 78% quand les tumeurs sont à la fois RE+ et RE-.

Le tamoxifène a été utilisé en situation métastatique et avant la ménopause où son efficacité reste selon les travaux publiés aux alentours de 30% , avec une durée moyenne de réponse de l'ordre de 13 mois (23). Mais dans ces circonstances il est à l'origine d'une hyperoestradiolémie et d'effets secondaires supplémentaires (oligoménorrhée, aménorrhée, kyste ovarien).

→ Les progestatifs

Dans différentes études menées (23) l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de mégestrol ont procuré des taux de réponse globale comparables à ceux que fournissent les autres formes d'hormonothérapie, respectivement de 31% et 28%.

L'acétate de médroxyprogestérone a été comparé au tamoxifène dans des nombreux essais : les taux de réponse ont été parfois supérieurs sous

acétate de médroxyprogestérone, mais aucune différence significative n'est apparue en terme de survie.

La compilation de plusieurs essais avec croisement thérapeutique au moment de l'échappement, comparant ces deux produits et regroupant plus de 150 malades apporte la réponse suivante :

- lorsqu'on administre l'acétate de médroxyprogestérone à des patientes chez lesquelles le tamoxifène n'est plus efficace, on obtient 26% de réponse.
- Lorsqu'on administre le tamoxifène à des patientes chez lesquelles l'acétate de médroxyprogestérone n'est plus efficace, on n'obtient plus que 0 à 5% de réponse (65).

III. INDICATION DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est la principale indication de l'hormonothérapie. Il faut distinguer le cancer du sein métastasé et non métastasé, et le traitement chez la femme ménopausée et non ménopausée.

1- Traitement des tumeurs localisées (traitement adjuvant)

1-1 Chez la femme non ménopausée

Depuis la méta-analyse de **PETO**, la castration est de nouveau en cours d'évaluation dans différents protocoles. Elle peut se discuter et être utilisée seule pour les tumeurs T1 RE+, N- ou, en association à la chimiothérapie pour les tumeurs N+RE+ (si la chimiothérapie n'a pas entraîné de castration, comme c'est souvent le cas avant 40 ans). La tendance actuelle est d'effectuer la castration avec les analogues de la LH-RH du fait de leur meilleure acceptation psychologique. La durée du traitement est discutée,

elle est actuellement proposée pendant 2 ans. Il faut signaler que toutes les études ont été réalisées après castration chirurgicale ou radiothérapie.(20, 21)

Pour les anti-œstrogènes , leur indication avant la ménopause est très discutée. L'efficacité du tamoxifène est démontré ; mais son administration s'accompagne d'effets secondaires nombreux. Pour cela, beaucoup réservent son utilisation chez la femme castrée. Dans ces conditions l'association castration- tamoxifène sera proposée aux patientes ayant des récepteurs hormonaux et des tumeurs de mauvais pronostic (11). la castration sera proposée lorsqu'il existe plus de trois ganglions envahis. Elle est plus discutable avec un ou trois ganglions envahis.

1-2- Chez la femme ménopausée(20, 21)

Les anti-œstrogènes sont la base du traitement et peuvent être proposés en traitement de première intention ou, en traitement adjuvant.

- En traitement de première intention ou néoadjuvant, le taux de réponse oscille entre 63 et 72% : les études ont été réalisées sans tenir compte de la présence des récepteurs hormonaux ou de l'atteinte ganglionnaire, chez les patientes très âgées (moyenne d'âge 80 ans) en mauvais état général, et à un stade localement avancé. Ce traitement en première intention peut être une alternative intéressante à un traitement chirurgical ou radiothérapique.

- En traitement adjuvant, l'analyse des 133 études du EBCCG permet de cerner le problème.

Entre 50 et 59 ans, la diminution du risque annuel de récurrence est identique avec le tamoxifène ou la chimiothérapie (28% pour 29%). En revanche, la réduction du risque annuel de mortalité est plus importante pour le tamoxifène (19% contre 13%).

Entre 59 et 69 ans, le tamoxifène est plus efficace aussi bien en terme de diminution du risque annuel de récurrence (29% contre 20%) qu'en terme de réduction du risque annuel de mortalité (17% contre 10%).

Après 70 ans, seul le tamoxifène a été utilisé, car aucune étude n'a été faite en employant la chimiothérapie : l'amélioration en termes de récurrence est de 28% et en terme de mortalité de 21%.

Il est évidemment plus efficace en cas de récepteurs à l'œstradiol positif, mais des réponses existent dans 5% des cas s'ils sont négatifs.

Dans les cancers de mauvais pronostic avec atteinte ganglionnaire importante, l'association chimiothérapie-tamoxifène est plus efficace que le tamoxifène seul (réduction du risque de récurrence de 40%, contre 30% et de mortalité de 30%, contre 19%). Ceci est vrai jusqu'à 70 ans.

Le tamoxifène a donc fait la preuve de son efficacité chez la femme ménopausée. Ce bénéfice existe aussi bien au niveau de la survie sans récurrence que de la mortalité. L'amélioration de la survie sans récurrence est nette pendant les 4 premières années puis la différence se stabilise avec le temps. En revanche, pour la mortalité l'amélioration existe dès le début et se poursuit après.

Les autres hormonothérapies n'ont pas de place dans les cancers non métastasés de la femme ménopausée.

2- Traitement des métastases

2-1- Chez la femme non ménopausée(66)

Au stade métastatique, les traitements ne peuvent plus permettre la guérison ; ils ne peuvent qu'améliorer la qualité de vie ou la survie.

La castration est en évaluation dans différents protocoles. Son efficacité propre est difficile à définir, car le plus souvent elle n'est jamais réalisée seule : le traitement de référence à ce stade est la chimiothérapie qui entraîne le plus souvent une castration chez la femme de plus de 40 ans. Rappelons que la castration entraîne un taux de réponse plus important chez les patientes RE+, et l'efficacité suivant le siège de la métastase diffère, par ordre décroissant, si elle se trouve au niveau du sein controlatéral, ganglionnaire, des tissus mous, du poumon, des os et en fin du foie.

Elle peut être proposée après chimiothérapie si la maladie progresse sans que la patiente soit ménopausée.

Les anti-œstrogènes initialement prévus pour les femmes postménopausées ont été administrés dans certains cas chez des femmes préménopausées. Leur efficacité n'est pas différente de celle de la femme ménopausée ; mais là aussi certaines équipes critiquent l'administration du tamoxifène dans cette catégorie de femmes (en raison de ses effets secondaires). Ils préconisent une castration ovarienne avant son administration.

L'association hormonothérapie-chimiothérapie a également été évaluée ; la survie n'est pas améliorée, seule la durée de la rémission peut être plus longue.

Ainsi dans les cancers du sein métastasé, l'hormonothérapie chez la femme préménopausée a donc une place a priori limitée, la chimiothérapie étant le traitement de première intention.

2-2- Chez la femme ménopausée

La prescription d'une hormonothérapie dans le cancer de sein métastatique en postménopause repose sur le tamoxifène, l'acétate de médroxyprogestérone et l'aminoglutéthimide. L'efficacité de ces différentes

formes d'hormonothérapie est identique : le taux de réponse est en moyenne de 30%, lorsque les patientes ne sont pas sélectionnées. En fait, si elles sont RE- le taux de réponse avoisine 10% et si elles sont RE+, il est de 75 à 80%. La durée moyenne de la réponse est de 12 mois (66).

En cas d'échappement à une première hormonothérapie, et lorsqu'une réponse thérapeutique a été obtenue, une nouvelle réponse est possible par l'introduction d'un autre agent, avec une efficacité d'environ 30%.

En revanche, l'échec d'une première hormonothérapie est prédictif de l'inefficacité d'une autre modalité de traitement avec un espoir de réponse inférieur à 10%.

Habituellement on utilise en première intention le tamoxifène, puis l'acétate de médroxyprogestérone ou l'aminoglutéthimide en deuxième ou en troisième intention. L'association combinée de plusieurs hormonothérapie n'améliore pas leur efficacité.

En ce qui concerne l'association chimiothérapie-hormonothérapie (tamoxifène ou acétate de médroxyprogestérone), elle augmente le taux de réponse et la durée de la réponse, mais la médiane de survie n'est pas augmentée de manière significative (65).

IV. LA SURVEILLANCE DE L'HORMONOTHERAPIE

Elle est basée sur le suivi du traitement pour d'une part, apprécier son efficacité par une évaluation objective et précise de l'estimation des éventuels bénéfices attendus ; et d'autre part évaluer les risques toxiques et les aspects iatrogéniques pouvant résulter de l'administration des produits utilisés.

Le plus souvent, les effets secondaires sont de moindre toxicité et les troubles disparaissent en quelques semaines malgré la poursuite du traitement ou avec une réduction transitoire de la posologie.

Chez les sujets à risque, la surveillance de la toxicité par des examens cliniques et biologiques permettra d'adapter le traitement. Pour le cas particulier du tamoxifène où le risque d'apparition d'un second cancer (cancer de l'endomètre) est souvent rapporté, une exploration régulière de l'endomètre (tous les 6 mois à un an) par échographie doit être effectuée.

Tableau I : Surveillance de la toxicité

	Sujet à risque	clinique	biologie
LHRH	KS métastatique (os à risque mécanique).	Neurologique, compression moelle, rétention d'urines.	Calcémie (métastases osseuses diffuses).
Œstrogène	Insuffisance coronarienne*, diabète, dyslipidémie, ATCD thrombo-embolique*.	Appareil cardiovasculaire, tension artériel, état veineux	- glycémie, - bilan hépatique - bilan lipidique.
Tamoxifène	Métastases osseuses diffuses.		Calcémie en début de traitement.
Orimétène	Troubles psychiques.	Hypotension orthostatique.	Ionogramme sanguin.
Progestatif	Insuffisance hépatocellulaire. ATCD thrombo-embolique, HTA athérosclérose.	Appareil cardiovasculaire, tension artériel	- bilan hépatique, - bilan lipidique, - glycémie.
Antiprolactine	Syndrome de Raynaud.	Hypotension orthostatique.	

* :contre indiqué

CONCLUSION

Le cancer du sein est une tumeur hormonodépendante ; c'est à dire que son rythme de croissance peut être stimulé par des hormones (particulièrement par les œstrogènes) et à l'inverse ralentie par la suppression de ces hormones par un moyen physique ou pharmacologique.

Depuis l'expérience de **BEATSON** en 1896 jusqu'à la mise en évidence des récepteurs d'œstradiol (RE) de la progestérone (RP) à la surface des cellules tumorales ; dont la présence est d'ailleurs un critère essentiel d'hormonodépendance, l'hormonothérapie a acquis une place importante dans le traitement curatif des cancers du sein.

La castration, chirurgicale ou par radiothérapie est utilisée en traitement adjuvant ou en situation métastatique chez les femmes non ménopausées. Pour l'ensemble des malades métastatiques, les taux de réponse objectifs sont d'environ 32%, et peuvent atteindre 50% en cas de récepteurs d'œstradiol positifs (RE+). Les analogues agonistes de la LHRH sont aussi utilisés lorsque l'on souhaite une castration temporaire. Il faut signaler cependant, qu'aucun essai thérapeutique n'a montré une équivalence éventuelle entre une castration temporaire et la castration définitive.

Le tamoxifène qui agit par compétition en s'opposant à la fixation des œstrogènes naturels sur leurs récepteurs, est le produit le plus utilisé en hormonothérapie. A la dose quotidienne de 20 mg, les taux de réponse observés sont de 50 % en présence de RE+. Son administration après la ménopause permet une amélioration significative de la survie sans récidence (33%) et de la survie globale (23%) à 10 ans chez l'ensemble des patientes avec présence de récepteurs hormonaux. Avant la ménopause, son indication est discutée du fait des effets secondaires plus importants qu'il engendre. Son utilisation sera alors réservée chez la femme castrée.



La tolérance de ce produit est satisfaisante, la plupart des effets secondaires sont supportables et les complications sont réversibles à l'arrêt du traitement. Deux d'entre elles méritent d'être individualisées : d'une part le risque de thrombophlébites et d'autre part le risque endométrial, obligeant à une surveillance régulière d'autant que des cas de cancers de l'endomètre ont été rapportés dans des populations de malades sous tamoxifène.

Les inhibiteurs de l'aromatase (aminoglutéthimide) trouvent leurs indications essentiellement dans le cancer du sein avancé et/ou métastatique chez la femme ménopausée, où les taux de réponse sont de l'ordre de 35%.

Les progestatifs de synthèse (acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol) sont des médicaments très actifs mais à des doses assez élevées. Leur taux de réponse est sensiblement égale à celui des inhibiteurs de l'aromatase. Il sont utilisés en principe dans un traitement de deuxième ligne après le tamoxifène, ou à égalité avec l'aminoglutéthimide.

D'autres nouvelles molécules antiaromatases, anti-œstrogènes, analogues de la somatostatine, anticorps anti-récepteurs de facteurs de croissance cellulaires, sont en expérimentation. Cela fait de l'hormonothérapie une discipline en plein essor, qui devrait disposer dans un proche avenir de nouveaux médicaments plus actifs, plus faciles à manier et moins toxiques. Elle a sa place parmi les autres thérapeutiques utilisées dans le cancer du sein en fonction des indications et contre indications propres à chaque malade.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBATUCCI J.S., ADENIS L., BEY P., CATTAN A., CLEMENT R., DEMAILLE A., HOERNI B., LE BOURGEOIS J-P.,

Manuel de cancérologie, Édition Doin (1989) : 106

2. ALI S., METZGER D., BORNERT JM., CHAMBON P.

Modulation of transcriptional activation by ligand-dependent phosphorylation of the human oestrogen receptor A/B region

EMBO J; 1993; 12 : 1153-1160

3. ALON.J.DEMBO.

The Ovary : Response of the normal ovary to irradiation.

In : WilliamT. M. James D.Cox Radiation Oncology : Rational, Technique, Results. Sixth Edition 1989

**4. ANDRY.G. , SUCIU S. , PRATOLA D. , SYLVESTER R. ,
LECLERCQ G. , DA C COSTA P-M. , LEGROS N. ,ANDRY
T'HOOFT M. , VERHEST A. , MATTHEIEM W. , et al**

Relation between estrogen receptor concentration and clinical and histological factors : their relative pronostic importance after radical mastectomy for primary breast cancer.

Eur J. Cancer Clin Oncol 1989, 25 [2] ,319-329 .

5. ANON.

Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma

Lancet,1993, 341,1293-1298.

6. BAJETTA E. , ZILEMBO N. , BUZZONI R. et al.

Efficacy and tolerability of 4 hydroxyandrostenedione (4 OH Δ) as first line treatment in post-menopausal patients with breast cancer after adjuvant therapy.

Cancer Treat Rev. ,1993,19 (suppl B) 31-38

7. BAULIEU E.E. , KELLY P.A.

Hormones : From molecules to diseases. Paris :Hermann in Arts and Science.

8. BEATSON G.T.

In the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.

Lancet (1896) :104-107.

9. BERRY M., METZGER D., CHAMBON P.

Role of the two activating domains of oestrogen receptor in the cell-type and promoter context dependent agonistic activity of the anti- oestrogen 4-hydroxytamoxifen.

EMBO J 1990; 9 : 2811- 2818.

10. BOURBON J., DUPOUY J.P. , ROZE C., VERDETTI J.

Hormones et grandes fonctions.

Édition Marketin (Paris) 1993

11.BREMOND A.

Traitement du cancer du sein non métastatique : formes habituelles.

Ency Med Chir (Elsevier, Paris);Gynécologie, 870-A-10,1997, 6p

12. BREMOND A. , ROUESSE J. , KABRAT P. , FUMOLEAU P.

Cancer du sein : 20 ans de progrès.

Laboratoire Roger Bellon, Tome 1, 2 . 1994

13. BRENNER S.E. , CLARK G.M. , Mc GUIRE W.L.

Steroid receptors, cellular kinetic and lymph node status as prognostic favors in breast cancer.

Am. J. Med. Sci. 1988, 296 : 59-66

14. BRODKEY J.S. , PEARSON O.H. , MARSHALL J.S. , MANNI A.

Hypophysectomy in breast cancer In :MAYER M. ; SAEZ S. , STOLL B.A.,
ed Hormone deprivation in breast cancer.

Lyon 1977 :85-96 .

15.BUXERAUD J. , F. NADAUD, OLIVIER J.P.

L'hormonothérapie des cancers génitaux en 1989

Les actualités pharmaceutiques n°268, Septembre 1989 : 35-48

**16. CARLSTED-DUKE J. , STRÖMSTETEDT P.E., PERSSON B.,
CEDERLUND E., GUSTAFSSON J.A., JÖRNVALL H.**

Identification of hormone interacting amino acid residues within the steroid-binding domain of the glucocorticoid receptor in relation to other steroid hormone receptors .

J Biol Chem.1968, 263 : 6842 - 6846

17. CLARK G.M. , Mc GUIRE W.L.

Progesterone receptors and human breast cancer.

Breast Cancer Res Treat,1983; 3 : 157-163.

18. DEBRUYNE F.M.J., DENIS L., LUNGLMYR G.

Long Term Therapy with a depot LHRH analog (ZOLADEX) in patients with advanced prostatic carcinoma.

Jornal of Urologie, 1988, 144 : 777-779.

19. DE CREMOUX PATRICIA

Récepteurs hormonaux et hormodépendance

Reproduction humaine et hormone, 1997, volume 10, n°X : 673-678

20. EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP.

Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28896 women.

N Engl J Med 1988; 319 :1681-1692

21. EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP.

Systemic tretment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immunotherapy. 133 randomized trials involving.31000 recurrence and 24000 deaths among 75000 women.

Lancet 1992, 1 :71-85

22. EDERY M., GOUSSARD J., DEHENNIN L. et al .

Endrogenous estradiol 17 β concentration in breat tumors determinated by mass fragmentography and by radio-immuno-assay : relations receptor contact.

Eur. J. Cancer, 1981, 17 : 115-120

23. ESPIER M

Hormonothérapie des cancers du sein avancés

Bulletin du cancer, 1994, 81- 10 (suppl) : 5s-7s

24. EVANS R.M.

The steroid and thyroid hormone receptor superfamily.

Science 1988, 240 : 839-895.

25. FISHER B., REDMOND C.,

New perspective on cancer of the contralateral breast : a marker for assessing tamoxifen as preventive agent.

J. Nat. Cancer Inst., 1991, 83 : 1278-1280

26. FISHER B., REDMOND C., FISHER E.R., CAPLAN R.,

Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B- 06.

J. Clin. Oncol., 1988, 6 [7] : 1076-1087

27. FURR B.J.A.

pharmacological studies with Zoladex, a novel luteinizing hormone analogue.

Royal Society of Medicine International Congress Series, 1987, 125. : 1-14

**28. FUXE K., WILKSTROM A.C., OKRET S., AGNATI L.F.,
HARFSTRAND A., YU Z.Y., GRANHOLM L.,**

Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurones in the rat tel
and di-encephelar using a monoclonal antibody against rat liver
glucocorticoid receptor.

Endocrinology 1985, 117 : 1803-1812

29. GANONG W. F.

Physiologie médicale.

Édition Masson, 1977 : 304-381.

30. GODOWSKI P.J., PICARD D.

Steroid receptor : How to be both a receptor and a transcription factor.

Biochem pharmacol 1989, 38, : 3133-3135.

31. GORINS A., DE CREMOUX P.

Inhibiteurs enzymatiques de l'aromatase. Effets sur le sein.

Reproduction humaine et hormones , 1996, volume IX, n°10 : 687-690

**32. GUASTALLA J. P., CATIMEL G., BLAY J. Y., HELFRE S.,
REBATTU P., DESSEIGNE F., BREMOND A., TIGAUD J.D.,
MERROUCHE Y., BARBE N.,**

Traitement du cancer du sein métastatique et des formes
cliniques particulières.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) , Gynecologie 871-A-10; 1997, 14p.

33. GYLING M., LECLERCQ G.

œstrogenic and anti œstrogenic down regulation of oestrogen receptor :
evidence for two different mechanisms

J. Receptor Res., 1990, 10 : 217-234

34. HAHNEL R., WOODINGS T., VIVIAN A. B.

Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer
Cancer 1979, 44 : 671-675.

35. HAZAR J., PERLENUTER L.

Abrégés d'endocrinologie.
Masson 2^{em} Edition 1983

36. HENDERSON J.C. , CANELLOS G.P.

Cancer of the breast : the past decade.
N Engl J Med (1980) . 302, 17-30 : 78-90

37. HOFFKEN K., JONAT W., POSSINGER K. et al. :

Aromatase inhibition with 4 hydroxyandrostene dione in the treatment
of post-menopausal breast cancer a phase II study.
J.Clin Oncol., 1990, 8, 5 : 878-880

38. JENSEN E. V., JACOBSON H. I.,

Basic guides to the mechanism of estrogen action.
Rec Prog Horm Res 1962 ; 18 : 387-414

39. JENSEN E. V., BLOCK G. E. SMITH S.

Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy .
Nalt. Cancer. Inst. Monogr. 1971, 34 :55-79

40. JENSEN E. V., SUZUKI T., KAWASHIMA T .,

STUMPH W. E., JUNGBLUT P. W., DE SOMBRE E. R.,

A two step mechanism for the interactions of estrogen with rat uterus.
Proc. Nalt. Acad. Sci. USA 1968, 56 : 632-637

41. JONAT W., KAUFMAN M., BLAMEY R.W., HOWELL A., COLLINS JP., COATES A et al

A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre and perimenopausal patients with advanced breast cancer
Eur. J. Cancer 1995, 2 : 137- 142 .

42. JURET P., SAEZ S., ET AL.

Antioestrogène dans le traitement des cancers du sein.
Brochure ICI Pharma, 1981, 43p .

43. KALDERON D., ROBERTS B. L., RICHARDSON W.D., SMITH A.E.

A short amino acid sequence able to specify nuclear localisation.
Cell 1984; 39 :499-509.

44. KING R. J.

Structure and fonction of steroid receptors
Endocrinol 1987, 114 , 341-399.

45. KING W. J., GREEN G. L.,

Monoclonal antibodies localize estrogen receptor in the nuclei of target cells
Nature, 1984, 307 : 745-747.

46. KIRSCHNER M. A., SCHNEIDER G., ERTEL N. H. ET AL :

Obesity, Androgens, Estrogens and cancer risk.
Cancer Res., 1982, 42 (suppl); 3281s.

47. KLIJANIENJO J., LAINÉ-BIDRON C., VIELH P., MAGDELENA H.

Immunoenzymatic (EIA) assays of estrogen and progesterone receptors in fine-needle and surgical samples in breast cancer patients .

American journal of clinical pathology, 1995, 104 [3]: 289-293.

48. KLIJN J.G.M., VAN GEEL B., DE JONG F. H., SANDOW J., KRAUSS B.

The relation between pharmacokinetics and endocrine effects of buserelin implants in patients with mastalgia.

Clin. Endocrinol; 1991; 34 : 253-258

49. KNIGHT W.A., LIVINGSTON R. B., GREGORY E. J., MC GUIRE W. L. :

Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer.

Cancer Res, 1977, 37 :4669-4671.

50. LIPPMANN M. E., BOLAN G., HUFF K.

The effect of estrogens and anti-estrogens on hormone responsive human breast cancer in long term tissue culture.

Cancer. Res . 1976, 36 :4595-4601.

51. LOMBES M., FARMAN N., OBLIN M. E., BAULIEU E. E., BONVALET J.P., ERLANGER B. F., GASE J. M., :

Immunocytochemical localisation of renal mineralocorticoid receptor using an anti idrotypic antibody that is an internal image of aldosterone.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990 87 :1086-1088.

52. MANDELONDE T., PUJOL P., ROCHEFORT H. :

Récepteur des œstrogènes et cancer du sein

Revue du Praticien (Paris) 1994, 44,10 :1299-1303.

53. MARÉE D., CHAUVERGNE J., CLAVEL B., HOERNI B., MAURIAC L., CALLE R.,VILCOQ J.

Cancer du sein :Méthodes de traitement dans : Ives Rochet, Claude Lagarde,

Alain Bremond : Encyclopédie des cancers génitaux et mammaires.

Edition Flammarion Médecine Science, 1986.

54. MARTIN P.M., SHEDIDAN P. J. :

Towards a new model for the mechanism of action of steroids

J. Steroid Biochem 1982, 16 : 215-229.

55. MASSON B.H., HOLDAWAY I.M., MULLINS P. R., YEE L. H., KAY R. G.

Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer

Cancer Res, 1983, 43 :2985-2990.

56. MAUDELONDE T., TOUITOU I.,

Pathologie des récepteurs cellulaires .Récepteurs des hormones stéroïdes

Revue du Praticien (Paris) 1994, 44, 10 : 1294-1297

57. MC GUIRE W.L.

Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer

J. Clin. Oncol., 1988, 6[7] : 1071-1072

58. MC GUIRE W.L.

Hormone receptors : Their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy.

Semin. Oncol. 1978, 5 :2428-2433

59. MC GUIRE W.L., CLARK G. M., DRESSMER L. G., OWENS M. A.

Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer

N.C.I. Monogr., 1986, [1] : 19-23

60. MC GUIRE W.L., TANDON A.K., ALLRED C., CHAMMESS G. C., CLARK G. M.

Commentaries :How to use prognostic favors in axillary node negative breast cancer patient.

J. Nalt. Cancer Inst. 1990, 82 : 1006-1015

61. MICHAEL B. SHIMKIN

Hormones and Neoplasia

Cancer 1957, Vol 1 part 1 :161-164.

62. MILLER W. R. :

Endocrine treatment for breast cancers :biological rationale and current progress

J. Steroid. Biochem.,1990, 37 :467-480.

63. MOOLGAUKAR S.

Hormone and multistage carcenogenesis

Cancer Surv. ; 1986, 5, 635-648.

64. NAMER M .

Les traitements adjuvants dans le cancer du sein : commentaire de la
méta-analyse d'Oxford publiée par R. Peto.

Bulletin du cancer, 1994, 81- 10 (suppl) : 1s- 3s.

65 NAMER M.

Réflexion sur l'hormonothérapie des cancers du sein

Bulletin du cancer , vol 78, n°11, 1991 (supp)

66 NAMER M., HERY M.

Le cancer du sein. Cours supérieur francophone de cancérologie.

European school of oncology. Centre Antoine Lacasagne, Nice, 1981.

67 Patick D. M., Laara E., Muir C.S.

Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancer in 1980.

International journal of cancer 1988, 41 : 184-197

68 PEREL E., WILLKINS D., KILLINGER D.W.

The conversion of androstenedione to estrogen , estradiol and testosterone in
breast tissue

J. Steroid Biochem., 1980, 33 :116-118.

**69 PERROT APPLANAT M., LOGEAT F., GROVER PICARD M. T.,
MILGROM E.**

Immunocytochemical study of mammalian progesterone receptor using
monoclonal antibodies.

Endoc. Rinology, 1985, 116 : 1473-1484.

70 PERTSCKUK L.P., EISENBERG K.B., CARTER A.C., FELDMAN J.G.

Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies

Cancer, 1985, 55 : 1513-1521.

71 PICHON M. F , BROET P., MAGDELENAT H., BASUYAU J-P. , SAEZ S., RALLET A., COURRIERE P., MILLON R., ASSELAIN B.

Prognostic value of steroid receptors after long term follow up of 2257 operable breast cancers.

British Journal of Cancer, 1996, 73 :1545-1551.

72 PIERQUIN B., BAILLET F.

Que faire devant un cancer .

Édition Masson et Cie (Paris) 1972 : 29 .

73 PINET C., SALEMKOUR A., MIGNOT L.

Approche thérapeutique des cancers (V). Hormonothérapie.

Ency. Med. Chir (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-140 E-10, 1996, 6p

74 QUEVAUVILIERS J., PERLEMUTER L., OBRASKA P., KOPF A.

Cahiers de biologie , 3^{em} Édition Masson et Cie (Paris) 1972

75 ROBIN P. E., DALTON G. A.

The role of major endocrine ablation.

In Stoll B. A. ; ed. breast cancer management early and late. Chicago; Year Book 1977 : 147-156.

76 ROCHEFORT H.

Hormone et cancer du sein. Des lignées cellulaires aux malades.
Presses Med. 1994 .

77 SHERIDAN P.J., BUCHANAN J. M., ANSELMO V.C., MATIN PM

Equilibrism : The intracellular distribution of steroid receptors.
Nature, 1979, 282 : 579-582.

78 SMITH D. F., TOFT D. O.

Steroid receptors and their associated proteins
Mol Endocrinol , 1993, 7 :4-10

**79 SMITH L. I., BODWELL J. E., MENDEL D.B., CIARDELLI T.,
NORTH W. G., MUNCK A.**

Identification of cystein 644 as a covelant site of attachment of
dexamethasone 21 mesylate to murine glucocorticoid receptors in WEH I 7
cells.
Biochemistry, 1988, 27 : 3747-3753

80 SPIELMANN M.

Les nouvelles hormonothérapies
Bulletin du cancer, 1994, 81-10 (suppl) : 8s-10s.

81 SPYRATOS F. HACENE K., TUBIANA HULIN M., PALLUD C.

Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary
infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262
patients.
Eur. J. Cancer Clin Oncol., 1989, 25[8] : 1233, 1240

82 SWIFT A. D., CRIGHTON D. B.

Release activity, plasma elimination and pituitary degradation of synthetic luteinizing hormone releasing hormone and analogues .

Journal of Endocrinology, 1978, 77 : 35-42.

83 TAYLOR G . W.

Artificial menopause in carcinoma of the breast

N. Engl. J. Med. 1934, 211 : 11-38.

84 THORPE S. M.

Estrogen and progesterone receptor determination in breast cancer. Technology, biology and clinical significance.

Acte Oncologica, 1988, 27 : 1-19.

85 THORPE S. M. , ROSE C., RASMUSSEN B. B. ET al .

Steroid hormone receptors as prognostic indicators in primary breast cancer.

Br. Cancer Res. Treat., 1986, 7 :91-98.

86 THORPE S. M. , ROSE C., RASMUSSEN B. B., MOURIDSEN H. T., BAYER T., KEIDING N.

Prognostic value of steroid hormone receptors : Multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer.

Cancer Res., 1987, 47[22] : 6126-6133.

87 TORA L., WHITE J., BROU C. et al

The human oestrogen receptor has two independent monacidic transcriptional activation function.

Cell 1989, 59 : 477- 487.

88. VIGNON F., BOUTON M. M., ROCHEFORT H.

Anti-œstrogens inhibit the mitogenic effect of growth factor on breast cancer
Cells in the total absence of œstrogen.

Biochem. Biophys. Res. Commun, 1987, 146 : 1502- 1508.

89. WAKELING A.E., DUKES M., BOWLER J.

A specific pure anti-œstrogen with clinical potential

Cancer Res, 1991, 51 : 3867- 3873.

Serment de GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

VU
LE PRESIDENT DU JURY

VU
LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

