



# CANCEROLOGIE - Hormonothérapie anticancéreuse

*DU HMAD - Accompagner un patient handicapé  
et cancéreux à domicile*

Sébastien Faure- Université d'Angers

25/08/2017

## Introduction

Les hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, androgènes) contrôlent la fonction et le développement d'organes comme les seins, les ovaires, l'endomètre ou la prostate, caractérisés par la présence de récepteurs spécifiques pour ces hormones. L'objectif de l'hormonothérapie est d'inhiber l'activité hormonale qui entretient la survie et la prolifération des cellules tumorales se développant au sein de ces tissus. L'hormonothérapie peut être indiquée en complément d'autres techniques comme la chirurgie ou la radiothérapie, voire la chimiothérapie (cytotoxiques ou thérapies ciblées).

Chez la femme, le cancer du sein est la tumeur la plus fréquente (plus de 48000 nouveaux cas/an) et celle dont l'évolution est le plus influencée par les hormones, en particulier les œstrogènes. Chez l'homme le cancer de la prostate, également le plus fréquent (plus de 56000 nouveaux cas/an) dépend, lui, des androgènes. La découverte du tamoxifène dans les années 1960 a révolutionné le traitement hormonal du cancer du sein. Le cancer de la prostate bénéficie actuellement aussi d'innovations (enzalutamide, abiratérone) qui laissent présager une amélioration conséquente de la prise en charge.

## Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadien.....	.....
Inhibition de la synthèse hormonale .....	.....
Inhibition de l'action des hormones.....	.....

En hormonothérapie anticancéreuse, trois stratégies visant à bloquer l'action des hormones sur les cellules cancéreuses sont exploitables (figure 1 et 2) :

- inhiber la synthèse hormonale de manière indirecte en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadien (hormones agissant par rétro-contrôle négatif sur cet axe);
- inhiber directement la synthèse de l'hormone (hormonothérapie suppressive) ;
- ou empêcher l'hormone d'activer son récepteur (antagonistes des récepteurs nucléaires).

**A retenir :**

**Le recours à l'hormonothérapie est réservé aux tumeurs hormono-dépendantes.**

**Dans le cas du cancer de la prostate, l'inhibition directe ou indirecte de la synthèse des androgènes est appelée castration chimique et représente une alternative à la castration chirurgicale.**

**Les tumeurs mammaires contenant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont dites positives pour ces récepteurs et répondent presque toutes à l'hormonothérapie contre la moitié dans les cas où seuls les récepteurs aux œstrogènes sont retrouvés et moins de 10% en l'absence de récepteurs aux deux hormones.**

## Blocage de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadien

L'administration d'œstrogènes de synthèse chez l'homme (diéthylstilbestrol, tableau 1) permettrait d'inhiber la sécrétion de LH par un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules hypophysaires, entraînant ainsi un effondrement des taux de testostérone circulants. De même chez la femme, l'utilisation de certains progestatifs à forte dose comme l'acétate de mégestrol est efficace dans certaines tumeurs mammaires en entraînant un effet anti-œstrogénique.

Le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être réalisé par injection d'un analogue de la GnRH (gonadotropin releasing hormone), anciennement appelée LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone), comme la leuproréline (Enantone®), qui supprime le caractère pulsatile de la sécrétion physiologique hypothalamique de la GnRH, ce qui entraîne une baisse de la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) par l'hypophyse. Ce traitement (castration chimique) présente l'avantage d'être réversible par rapport aux techniques chirurgicales ou radio-thérapeutiques qui sont définitives. Néanmoins cette stratégie s'accompagne au début du traitement d'une hyper-sécrétion temporaire (pic de LH) appelée « flare-up » qui impose l'association avec un anti-androgène pendant quelques semaines (temps nécessaire pour obtenir une inhibition de la sécrétion de LH) dans le traitement du cancer de la prostate. Cet inconvénient a été supprimé grâce à la mise au point d'antagoniste sélectif réversible et compétitif de la GnRH, comme le dégarélix. Ce dernier induit une inhibition rapide de la sécrétion de LH et un effondrement de la synthèse d'androgènes.

## Inhibition de la synthèse hormonale

La suppression de la synthèse d'œstrogènes par les ovaires consécutive à un traitement anti-hormonal ou à la ménopause laisse subsister un taux d'œstradiol circulant non négligeable lié à l'aromatase des androgènes par l'aromatase (retrouvée dans les surrénales, le foie, les muscles, les follicules pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales mammaires). Cette activité peut être inhibée par des anti-aromatases de type I, de nature stéroïdienne, se liant sur le site d'action de l'enzyme de façon irréversible (inhibiteurs suicides comme l'exémestane : Aromasine®) ou de type II, agissant sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique porteur de l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire comme l'anastrozole (Arimidex®) ou le létrozole (Femara®).

Le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou la castration permettent de réduire les concentrations circulantes en androgènes produit par les testicules mais n'affectent pas la production par les glandes surrénales et la tumeur elle-même. L'acétate d'abiratérone est transformé in vivo en abiratérone, un inhibiteur sélectif de la 17alpha-hydroxylase ou CYP17, une enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androstènedione. L'inhibition du CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales.

## Inhibition de l'action des hormones

Le tamoxifène est un anti-œstrogène appelé modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (selective estrogen receptor modulator). Pour être actif, le tamoxifène doit être métabolisé en endoxifène. En effet, ce dernier se lie au récepteur des œstrogènes (récepteur nucléaire) et inhibe ainsi de manière compétitive la liaison des œstrogènes. En effet, la liaison du SERM modifie la conformation tridimensionnelle du récepteur empêchant par conséquent le recrutement de co-activateurs. Dans certains tissus, comme l'os, le SERM inhibe l'interaction avec des co-represseurs, induisant dans ce cas une activation du récepteur aux œstrogènes. Ainsi, le tamoxifène inhibe la prolifération des cellules de cancer mammaire et possède aussi des effets positifs sur le métabolisme osseux.



## Remarque

Les SERM, tel que le raloxifène, sont également indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose pour leurs effets inhibiteurs sur la résorption osseuse.

Les anti-oestrogènes les plus récents comme le fulvestrant (Faslodex®) sont des antagonistes purs du récepteur aux oestrogènes ou SERD (selective estrogen receptor down-regulator), empêchant sa dimérisation et le neutralisant.

L'acétate de cyprotérone (Androcur®), un progestatif de synthèse, est utilisé comme anti-androgène stéroïdien en agissant sur l'hypothalamus (rétrocontrôle sur la sécrétion d'androgènes par le testicule), et surtout par compétition avec les récepteurs de la 5-alpha-dihydro-testostérone (forme active de la testostérone) au niveau des testicules et des cellules cancéreuses prostatiques. L'acétate de cyprotérone possède donc avant tout un effet anti-androgène.

Les anti-androgènes non stéroïdiens de 1<sup>e</sup> génération que sont le flutamide (Eulexine®), le nilutamide (Anandron®) et le bicalutamide (Casodex®) provoquent une inhibition compétitive de la liaison des androgènes et s'opposent donc à leur action sur la prostate et sur les métastases des cancers prostatiques en inhibant la translocation du récepteur. Contrairement à l'acétate de cyprotérone ils sont dépourvus d'activité progestative et anti-gonadique. Cependant, ils présentent des propriétés agonistes partiels relevées par le syndrome d'arrêt des anti-androgènes caractérisé par une diminution du PSA (prostate specific antigen). L'enzalutamide (Xtandi®), appartenant à la 2<sup>de</sup> génération des anti-androgènes non stéroïdiens, présente les mêmes propriétés pharmacologiques mais avec une puissance supérieure (affinité 8 fois supérieure au bicalutamide), une absence d'activité de type agoniste partiel et une capacité à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques résistantes aux autres anti-androgènes.

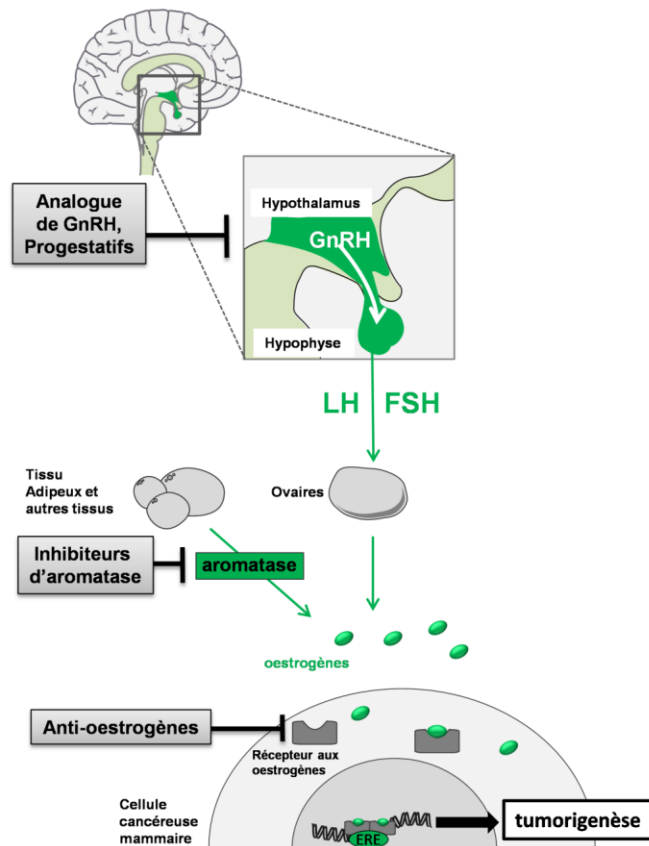


Figure 1 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein

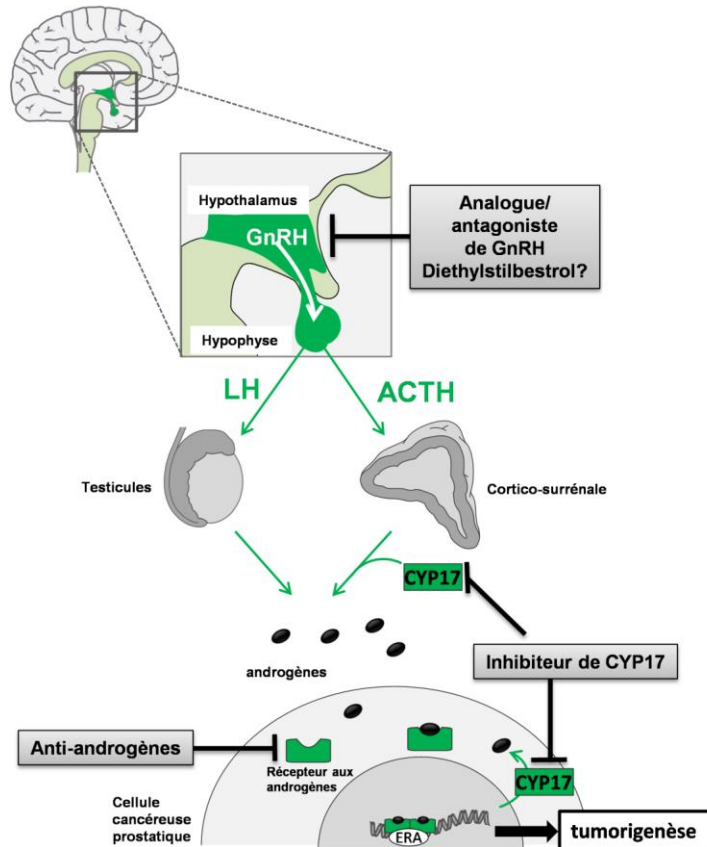


Figure 2 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate

## Pharmacocinétique

Analogues de GnRH .....	.....
Antagoniste de GnRH .....	.....
Progestatifs .....	.....
Anti-oestrogènes .....	.....
Anti-aromatase .....	.....
Anti-androgènes .....	.....
Inhibiteur de CYP17 .....	.....

### Analogues de GnRH

Analogues de GnRH, principalement utilisés sous forme à libération prolongée.

La libération de busereline à partir d'un implant sous-cutané (SC) est maximale dès le 1er jour et reste constante pendant 2 mois. L'injection SC permet d'obtenir une biodisponibilité de 100 %, alors qu'elle n'est que de 2,5 % lors d'une administration par voie nasale. La buséréline est métabolisé au niveau hépatique et hypophysaire. Les métabolites inactifs sont éliminés par voie rénale.

La goséréline est également administrée sous forme d'implant SC. La libération continue permet d'obtenir un

pic plasmatique après 2 semaines, la concentration plasmatique décroît ensuite progressivement et permet une durée d'action proportionnelle (de 1 à 3 mois) à la quantité de principe actif.

Dans le cas de la triptoréline, la libération prolongée est obtenue par voie intra-musculaire (IM) ou SC. Une forme à libération immédiate est utilisée pendant les 7 premiers jours de traitement.

La leuproréline est disponible sous forme de microsphères qui permettent une libération rapide du principe actif durant les premiers jours de traitement et une libération prolongée par la suite.

## Antagoniste de GnRH

Le dégarélix possède une demi-vie longue (29 jours) en raison de la très lente libération à partir du dépôt de principe actif formé au point d'injection SC. Le comportement pharmacocinétique du médicament est fortement influencé par sa concentration dans la solution injectable. Ainsi, la C<sub>max</sub> et la biodisponibilité tendent à diminuer avec l'augmentation de la concentration de la dose alors que la demi-vie augmente. Le métabolisme du dégarélix correspond à celui des peptides : dégradation au niveau hépato-biliaire et élimination dans les fèces.

## Progestatifs

Libération lente du médroxyprogestérone à partir du site d'injection IM (t<sub>1/2</sub> de 4 à 5 semaines), métabolisme hépatique et élimination urinaire et fécale. L'administration par voie orale conduit à une t<sub>1/2</sub> plus courte (2 jours). L'acétate de mégésterol per os présente une demi-vie de 20 heures, il est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites glucuroconjugués ou hydroxyméthylés.

## Anti-oestrogènes

Le tamoxifène et le torémifène sont absorbés par voie orale puis métabolisés au niveau hépatique (t<sub>1/2</sub> = 5 à 7 jours). Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante (affinité pour les récepteurs de l'estradiol 100 fois supérieure à celle de la molécule-mère). Le torémifène produit également des métabolites actifs mais de puissance équivalente à la molécule mère. L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique ; à l'arrêt du traitement, les principes actifs et leurs métabolites actifs sont encore présents dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines.

Après injection IM, le fulvestrant est absorbé lentement et la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) est atteinte au bout de 5 jours environ. Son métabolisme implique des processus similaires à ceux des stéroïdes endogènes ainsi que le cytochrome P450 CYP3A4. Les métabolites sont éliminés par voie urinaire. Le t<sub>1/2</sub> est estimée à 50 jours.

## Anti-aromatase

Le létrozole et anastrozole sont rapidement et complètement absorbés par le tube digestif. Le métabolisme hépatique conduit à la formation de métabolites dépourvu d'activité anti-aromatase et majoritairement éliminé dans les urines. La demi-vie est d'environ 2 jours. L'administration chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatiques sévères devra se faire avec précaution.

L'exemestane est aussi rapidement absorbé par voie orale mais subit un important effet de premier passage hépatique limitant sa biodisponibilité absolue. Cette dernière peut être augmentée de 40 % par la prise alimentaire. C'est pourquoi on recommande la prise après un repas. Le métabolisme est hépatique et l'élimination mixte urinaire et fécale. La demi-vie est de 24 heures.

## Anti-androgènes

L'acétate de cyprotérone est rapidement absorbé par voie orale, s'accumule légèrement dans le tissu adipeux d'où il est progressivement libéré. Il est éliminé (1/3 urine et 2/3 fèces) avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique.

Le bicalutamide est bien absorbé après administration orale. L'énantiomère (S) est éliminé beaucoup plus rapidement que l'énantiomère (R), dont la demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ une semaine.

Son métabolisme est hépatique, l'élimination est rénale et biliaire. Les autres anti-androgènes de 1ère génération ont des demi-vies variables : 56 heures pour nilutamide, 6 heures pour flutamide. L'enzalutamide présente une demi-vie de 6 jours. Il est très bien absorbé par voie orale et métabolisé au niveau hépatique, produisant notamment un métabolite actif, le N-desmethyl enzalutamide. Par ailleurs, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19.

## Inhibiteur de CYP17

L'acétate d'abiratérone est administré par voie orale strictement à jeun car la composition plus ou moins importante en graisse de l'alimentation peut augmenter la biodisponibilité jusqu'à 10 fois (risque de toxicité). Il doit donc être avalé avec un grand verre d'eau 2h après le repas et aucun aliment ne doit être ingéré pendant 1 heure après la prise médicamenteuse. Il est ensuite transformé en abiratéone par hydrolyse et en partie métabolisé au niveau hépatique. La voie d'élimination est principalement fécale (environ 50 % sous forme inchangé). La demi-vie est de 15 heures.

## Indications

Indications des différentes stratégies .....

L'hormonothérapie est prescrite dans trois indications :

- hormonothérapie palliative lorsque le cancer est en phase métastatique et n'est plus curable ;
- hormonothérapie adjuvante suite à une exérèse (tumeur mammaire primitive ou prostatectomie) en cas de risque de métastase ;
- hormonothérapie néoadjuvante lorsque la tumeur ne peut être traitée en l'état (volume trop important ou extension locale). Dans ce cas, elle sera suivie par une prise en charge locale chirurgicale ou radiothérapeutique.

## Indications des différentes stratégies



### Attention

L'hormonothérapie dans le cancer du sein est indiquée lorsque les cellules tumorales expriment les récepteurs aux hormones. Dans le cancer de la prostate, l'hormonothérapie est généralement indiquée lorsqu'il existe des métastases osseuses ou pulmonaires, si la tumeur est localement avancée (T3-T4 selon la classification TNM) ou en préparation d'un traitement local.

**Estrogènes de synthèse** : cancer de la prostate

**Progestatifs** : cancer du sein métastatique, en seconde ou troisième intention, cancer de l'endomètre métastatique

**Analogues de la GnRH / antagoniste du récepteur de la GnRH** : cancer de la prostate localement évolué ou métastatique voire cancer du sein métastasé de la femme préménopausée

**Inhibiteurs de l'aromatase** : cancer du sein stade avancé chez la femme ménopausée en 1e ligne, traitement adjuvant (minimum 5 ans), éventuellement après échec du traitement par anti-oestrogènes (tamoxifène souvent)

**Anti-oestrogènes** : tumeurs métastatiques ou avancées du sein chez la femme ménopausée. Le tamoxifène est également utilisable en adjuvant (jusqu'à 5 ans, voire 7 ou 10 ans selon les études récentes, en post-opératoire) chez la femme non ménopausée.

**Anti-androgènes de 1e génération** (bicalutamide, flutamide, nilutamide, cyprotérone) : cancer de la

prostate métastatique en association à une castration chimique ou chirurgicale. Le bicalutamide est également indiqués en traitement adjuvant à la prostatectomie ou à la radiothérapie pour un cancer de la prostate non métastatique. L'acétate de cyprotérone est indiqué en traitement palliatif du cancer de la prostate.

**Anti-androgènes de 2e génération (enzalutamide) ou inhibiteur de CYP17 (abiratérone) :** cancer de la

prostate métastatique résistant à la castration en cas de contre-indication ou d'échec à la chimiothérapie (docétaxel).



### Remarque

La résistance à la castration s'illustre par une ascension biologique du taux de PSA survenant après une période de stabilisation sous analogues/antagoniste de GnRH ou après castration chirurgicale. On décrit plusieurs mécanismes de résistance à la castration : une modification génétique susceptible de modifier le site de liaison des récepteurs aux androgènes, une augmentation de l'activité mitogène sous le contrôle de voies de signalisation alternatives pouvant court-circuiter celles du récepteur aux androgènes ou une sur-expression du récepteur aux androgènes.

## Contre-indications

Généralement, les médicaments d'hormonothérapie seront contre-indiqués en cas de :

- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ;
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes, migraines ;
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire ;
- Diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie ;
- Affections hépatiques sévères ou récentes ;
- Porphyrines ;
- Hémorragies génitales (progestatifs) ;
- Tumeurs hypophysaire, insuffisance rénale et hépatique (diéthylstilbestrol).

## Grossesse et allaitement

Les hormones et anti-hormones sont généralement contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement. En particulier, le diéthylstilbestrol est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte car est responsable d'anomalies graves pour la descendance.



# Effets indésirables

Hormonothérapie du cancer du sein.....

Hormonothérapie du cancer de la prostate.....

## Hormonothérapie du cancer du sein

Les hormonothérapies sont en général bien tolérées à court terme et à long terme (certains traitements pouvant durer jusqu'à 5 ans).

Déprivation œstrogénique (plus fréquente avec les anti-estrogènes)

Asthénie ;

Bouffées de chaleur (30 % des cas) ;

Arrêt des menstruations ou saignements utérins ;

Symptômes gynécologiques (atrophie, leucorrhées) ;

Nausées ;

Rétinopathies ;

Troubles cognitifs réversibles ;

Plus rarement troubles thrombo-emboliques ;

Prise de poids ;

Réaction au point d'injection pour fulvestrant.

Les progestatifs sont responsables de prises de poids importantes, plus rarement une décompensation diabétique, un risque thromboembolique, une HTA, un prurit, une alopecie.



### Remarque

Par ses effets agonistes au niveau de la muqueuse utérine, le tamoxifène est responsable de rares cas de cancer de l'endomètre qui ne remettent pas en cause son intérêt thérapeutique mais ce risque doit être signalé aux patientes.

### Myalgies et arthralgies (surtout anti-aromatase)

Près de 30% des patientes ont des douleurs musculo-articulaires diffuses à toutes les articulations au cours des deux premières années pouvant disparaître en 18 mois ;  
 Syndrome de canal carpien ;  
 Nécessitant un traitement antalgique, parfois à base d'anti-inflammatoires.

### Ostéoporose et fractures (plus fréquents avec les anti-aromatases)

En rapport avec la perte osseuse : jusqu'à 10 % de fractures (tassements vertébraux) ;  
 En particulier chez les femmes déjà ostéopéniques ;  
 Intérêt d'une correction par la vitamine D et prescription de zolédronate (Zométa®) à la dose de 4 mg tous les 6 mois.

## Hormonothérapie du cancer de la prostate

### Anti-androgènes de 1ère génération et analogue/antagoniste de GnRH

Une hypertension artérielle, majorée dans le cas de l'abiratérone et accompagnée d'œdèmes périphériques, d'hypokaliémie, d'hyperglycémie et d'un risque d'insuffisance cardiaque (effet minéralo-corticoïdes). Cette molécule est également hépatotoxique (nécessitant une surveillance des transaminases toutes les 2 semaines).

### Anti-androgène de 2nde génération

Une hypertension artérielle, majorée dans le cas de l'abiratérone et accompagnée d'œdèmes périphériques, d'hypokaliémie, d'hyperglycémie et d'un risque d'insuffisance cardiaque (effet minéralo-corticoïdes). Cette molécule est également hépatotoxique (nécessitant une surveillance des transaminases toutes les 2 semaines).

## Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de médicaments réduisant le métabolisme du tamoxifène, comme les anti-dépresseurs (inhibiteur du CYP2D6), tels que la fluoxétine (Prozac®) et la paroxétine (Déroxat®), peut entraîner une diminution de son efficacité.

Au diagnostic d'un cancer hormono-dépendant invasif, tout traitement comprenant des estrogènes et/ou des progestatifs doit être arrêté (pilule, traitement substitutif de la ménopause).

Le tamoxifène et le torémifène augmentent le risque hémorragique lié aux AVK (réduction de leur métabolisme). Les traitements généraux à base d'estrogènes sont actuellement contre-indiqués en cas d'antécédents de cancer du sein.

Il conviendra d'être prudent également lors de l'association entre des inhibiteurs enzymatiques et des progestatifs ou du diethylstibestrol.

L'enzalutamide étant un inducteur puissant du CYP3A4, il faut éviter son association avec des substrats de cette enzyme. Par ailleurs, les inhibiteurs puissants (ex : gemfibrozil) et inducteurs puissants (ex : rifampicine) du CYP2C8 doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. De même pour l'association avec l'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4.

# Associations

Dans le cas de cancers métastatiques hormono-dépendants chez la femme, l'administration d'analogue de la GnRH ne doit être débutée qu'après au moins une semaine de traitement par un antagoniste des œstrogènes (tamoxifène). En effet, l'analogue de GnRH entraîne initialement une augmentation transitoire des gonadotrophines FSH et LH et donc de la synthèse d'hormones sexuelles (œstrogènes), d'où un risque d'aggravation brutale de la maladie néoplasique (majoration d'une ostéolyse métastatique pouvant entraîner des douleurs intenses) appelée syndrome de flare-up. De même, dans la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques, l'administration d'analogues de la GnRH requière une couverture concomitante en début de traitement par un anti-androgène.

## Modalités pratiques et conseils aux patients

Cancer du sein .....

Cancer de la prostate .....

Certaines molécules récentes (enzalutamide, abiratérone) utilisables pour l'hormonothérapie anti-cancéreuse doivent être prescrites pas des médecins spécialisés en oncologie. Les autres molécules ne sont pas à prescription restreinte.

### Cancer du sein

Chez les femmes non ménopausées présentant un cancer du sein, le choix se portera sur un anti-œstrogènes type tamoxifène (dont la durée recommandée de prescription en situation adjuvante est actuellement de 5 ans), éventuellement associé à un analogue de la GnRH. Il sera conseillé à la femme de recourir à une méthode contraceptive de type mécanique (stérilet ou préservatif). Chez les femmes ménopausées, seront prescrits le tamoxifène à la posologie de 20 mg/jour pendant 5 ans ou un inhibiteur de l'aromatase dont le profil de tolérance est meilleur et présentant une efficacité supérieure en terme de récives.

Les médicaments abaissant les taux en estrogènes circulants, peuvent entrainer une diminution de la densité minérale osseuse (surtout anti-aromatases) avec comme conséquence possible un risque accru de fracture. Chez les femmes ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être rigoureusement évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. Un traitement ou une prévention appropriée de l'ostéoporose doit être instauré et surveillé attentivement.

Chez les femmes ménopausées, le recours au traitement hormonal substitutif est impossible. Par ailleurs, certains traitements peuvent induire de façon précoce des symptômes similaires à la ménopause mais chez des femmes plus jeunes. Quelques méthodes sont proposées pour soulager ces symptômes et faciliter l'observance.

Les bouffées de chaleur peuvent être soulagées :

- en portant plusieurs couches de vêtements légers facilement retirables si besoin ;
- en évitant la caféine et l'alcool qui peuvent aggraver les symptômes de la ménopause ;
- par des médicaments spécifiques (non hormonaux).

La sécheresse vaginale peut être soulagée par l'utilisation de lubrifiant à base d'eau ou un hydratant vaginal.

Les troubles du sommeil peuvent être diminués par :

- de l'exercice physique ;
- différentes techniques de relaxation en particulier avant le coucher ;
- des boissons apaisantes au moment du coucher.

Ces problèmes de tolérance sont souvent à l'origine d'un défaut d'observance qui concernerait près d'un tiers des patientes. Le pharmacien doit s'assurer de l'observance au traitement notamment lors de traitement prolongé (5 ans en adjuvant), car il a été démontré qu'un arrêt prématuré du traitement augmente le risque de récurrence. L'éducation thérapeutique du patient serait l'un des moyens permettant de lutter contre ce défaut d'observance.

## Cancer de la prostate

L'hormonothérapie du cancer de la prostate, dont l'efficacité est déterminée par le dosage du PSA, entraîne également des symptômes similaires à ceux de la ménopause (bouffée de chaleur, prise de poids) ainsi que des troubles de la fonction sexuelle, un risque d'ostéoporose et de thromboses. On notera également un risque de dépression et de troubles cognitifs. Ces complications ont un impact fort sur la qualité de vie des patients. De même que précédemment il conviendra de dispenser des conseils (exercice physique, relaxation, etc) associés éventuellement à une prise en charge médicamenteuse spécifique (anti-ostéoporotique, etc).

# Principaux médicaments utilisés en hormonothérapie anticancéreuse

Tableau récapitulatif .....

## Tableau récapitulatif



### Remarque

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Estrogène de synthèse	diéthylstilbestrol	Distilbène®	Cp enr 1 mg	1 à 3 mg par jour
Progestatifs	médroxyprogestérone	Depo-prodasone®	Susp inj IM 250 ou 500 mg	Injection IM 500 à 1000 mg/semaine
		Farlutal®	Susp inj IM 500 mg, Cp 500 mg	Injection IM 500 mg/jour pendant 1 mois puis 500 à 1000 mg/semaine 1 à 2 cp/jour
	mégesterol	Mégace®	Cp 160 mg	160 mg par jour en une prise
Analogues de la GnRH (ou LH-RH)	triptoréline	Décapeptyl® Gonapeptyl® Salvacyl®	Pdre/solv p sol inj SC 0,1 mg, LP IM 3 ou 3,75 ou 11,25 ou 22,5 mg	Une injection de 0,1 mg de J1 à J7 avant de prendre le relais avec une forme LP 3 ou 3,75 mg toutes les 4 semaines ou 11,25 mg tous les 3 mois ou 22,5 mg tous les 6 mois
	leuproréline	Enantone®, Eligard®	Pdre/solv p sol inj LP 3,75, 11,25 ou 30 mg	Selon le dosage, une injection SC, IM tous les mois ou tous les 3 ou 6 mois (SC uniquement)
	goséréline	Zoladex®	Implant SC à 3,6 ou 10,8 mg	Un implant SC tous les mois ou tous les 3 mois
	buséreléline	Supréfact®	Sol inj SC 1 mg/mL, Sol nasale 100 µg/pulv	500 µg SC 3 fois/jour pendant 7 jours puis 2 pulv dans chaque narine 3 fois par jour soit 1,2 mg/jour
		Bigonist®	Implant SC 6,3 mg	Un implant SC tous les deux mois
Antagoniste du récepteur de la GnRH	dégarelix	Firmagon®	Pdre/solv p sol inj SC 80 et 120 mg	240 mg en 2 injection le premier mois de traitement puis 80 mg/mois en injection SC
Anti-aromatases	exémestane	Aromasine® + G	Cp enr 25 mg	25 mg par jour, de préférence après un repas
	anastrozole	Arimidex® + G	Cp pell 1 mg	1 mg par jour
	létrazole	Fémara® + G	Cp pell 2,5 mg	2,5 mg par jour
Anti-estrogènes	tamoxifène	Nolvadex® + G	Cp pell ou enr 10 ou 20 mg	20 à 40 mg/jour en une ou deux prises
	torémifène	Fareston®	Cp 60 mg	60 mg/jour
	fulvestrant	Faslodex®	Sol inj 250 mg/5 mL	Une injection IM de 250 mg tous les mois
Anti-androgènes	flutamide	Eulexine® + G	Cp 250 mg	250 mg toutes les 8 heures
	bicalutamide	Casodex® + G	Cp enr 50 mg	50 mg une à trois fois par jour selon l'avancé de la maladie (pendant 5 ans pour les stades avancés)
	nilutamide	Anadron®	Cp 50 ou 150 mg	300 mg/j durant 4 semaines puis 150 mg/j
	cyprotérone (acétate)	Androcur®	Cp séc 50 ou 100 mg	200 à 300 mg/jour
	enzalutamide	Xtandi®	Cp 40 mg	160 mg/jour en une prise en dehors des repas
Inhibiteur de CYP17	abiratéron (acétate)	Zytiga®	Cp 250 mg	1000 mg/jour en une prise en dehors des repas

G : génériques

Principaux médicaments utilisés en hormonothérapie anticancéreuse

## Exercice 1

*Concernant la prise en charge du cancer du sein*

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Le tamoxifène est utilisé en traitement adjuvant pendant 5 ans                        |
| <input type="checkbox"/> | Le tamoxifène est utilisé en situation métastatique jusqu'à progression de la maladie |
| <input type="checkbox"/> | Le tamoxifène est un antagoniste pur des récepteurs aux œstrogènes                    |
| <input type="checkbox"/> | Les anti-aromatases sont utilisables chez toutes les femmes                           |
| <input type="checkbox"/> | Le dégarélix est utilisé pour inhiber la production d'hormones par les ovaires        |

## Exercice 2

*Concernant la prise en charge du cancer de la prostate*

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Les analogues de GnRH permettent un blocage immédiat de la synthèse des androgènes   |
| <input type="checkbox"/> | Le bicalutamide et l'enzalutamide sont des anti-androgènes possédant un effet agoniste partiel sur le récepteur aux androgènes |
| <input type="checkbox"/> | L'acétate d'abiratérone inhibe la synthèse des androgènes par les glandes surrénales   |
| <input type="checkbox"/> | Le traitement par acétate d'abiratérone entraîne une synthèse accrue de minéralocorticoïdes                                    |
| <input type="checkbox"/> | Enzalutamide et abiratérone sont indiqués dans le cancer de la prostate résistant à la castration                              |

## Exercice 3

*Quels sont les moyens thérapeutiques permettant d'induire un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysogonadien ?*

- Administrer des analogues de Gn-RH
- Administrer des antagonistes de Gn-RH
- Administrer des androgènes de synthèse
- Administrer des œstrogènes de synthèse
- Administrer des progestatifs de synthèse

## Exercice 4

*Quelles sont les propositions exactes concernant le tamoxifène ?*

- Il s'agit d'une pro-drogue
- Il augmente le risque d'ostéoporose
- Il a un mécanisme d'action similaire à celui du fulvestrant
- Il peut induire une prise de poids
- Il est utilisable en cas d'antécédent d'AVC

## Exercice 5

Parmi les propositions suivantes, lesquelles correspondent à des effets indésirables communs de traitements courants d'hormonothérapie du cancer de la prostate, comme triptoréline et bicalutamide ?

Douleurs osseuses

Prise de poids

Hypertension artérielle

Risque thrombo-embolique

Impuissance

## Exercice 6

Quelles sont les propositions exactes concernant l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®) ?

C'est une pro-drogue

Il inhibe le cytochrome P450 (CYP3A4)

Il inhibe la 17-alpha-hydroxylase (CYP17)

Son utilisation requiert une association avec des corticoïdes

Il entraîne hypokaliémie et rétention hydrosodée



## Exercice 7

Quelles sont les propositions exactes concernant l'exemestane (AROMASINE®) ?

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Cette molécule possède une structure stéroïdienne  |
| <input type="checkbox"/> | C'est un inhibiteur d'aromatase de type-II   |
| <input type="checkbox"/> | Elle agit de manière irréversible  |
| <input type="checkbox"/> | Elle peut être associée à une thérapie ciblée anti-cancéreuse  |
| <input type="checkbox"/> | Ses effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur et des douleurs musculo-squelettiques. |

## Bibliographie

- [1] Oudard S. Progress in emerging therapies for advanced prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 May;39(3):275-89.
- [2] Rathkopf D, Scher HI. Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J.* 2013 Jan-Feb;19(1):43-9.
- [3] Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 Aug;39(5):507-17.
- [4] HAS – INCA, GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE - Cancer du sein - Janvier 2010
- [5] HAS – INCA, GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE - Cancer de la prostate - Janvier 2012