

Hormonothérapie des cancers du sein

Hormone therapy and breast cancer

Patricia de Cremoux

Hôpital Saint-Louis, université Paris-Diderot, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

<patricia.de-cremoux@sls.aphp.fr>

Tirés à part : P. de Cremoux

Pour citer cet article : de Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1311-1319.

doi : 10.1684/bdc.2011.1466.

Résumé. Les récepteurs des œstrogènes sont des cibles majeures des traitements des cancers du sein dits « hormono-dépendants ». Les traitements hormonaux des cancers du sein visent à bloquer l'activation des ces récepteurs par les œstrogènes endogènes, soit par inhibition compétitive tels que les anti-œstrogènes (SERM ou SERD), soit en inhibant la synthèse d'œstrogènes à partir d'androgènes d'origine surrénalienne chez les femmes ménopausées tels que les inhibiteurs d'aromatase. Leur efficacité a été montrée sur de grandes séries de patientes, cependant des résistances aux traitements – *de novo* ou acquises – peuvent survenir. La meilleure connaissance du mécanisme d'action de ces traitements permet d'avancer dans la compréhension de ces résistances ainsi que des effets secondaires indésirables des différentes classes de molécules. ▲

Abstract. The nuclear estrogen receptors (ER) are the major targets for endocrine treatment of hormone-dependent breast cancers. Hormone therapy blocked endogenous estrogen activation of ER, either by competitive inhibition of endogenous estrogens (selective estrogen receptor modulators – SERM or selective estrogen receptor down regulators – SERD) or by inhibition of estrogen synthesis (aromatase inhibitors) from adrenal androgens in post-menopausal women. The efficacy of these treatments has been shown on large series of breast cancer patients. However *de novo* or acquired resistance to treatment occurs. The better knowledge of the mechanism of action of such treatment may help to better understand them, and also for the determination of adverse side effects of the different class of molecules. ▲

Mots clés: hormonothérapie, cancer du sein, anti-œstrogènes, inhibiteurs d'aromatase

Key words: hormone-therapy, breast cancers, antiestrogens, aromatase inhibitors

Introduction

L'objectif principal du traitement hormonal des cancers du sein est de réduire le risque de rechute locale ou à distance des cancers hormono-dépendants et ainsi d'augmenter la survie à long terme. Les anti-œstrogènes, et plus particulièrement le tamoxifène, ont été pendant plus de 30 ans le standard des traitements adjuvants des cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes [RE] et/ou récepteurs de progestérone [RP]) chez les femmes ménopausées. Plus récemment, les inhibiteurs d'aromatase (IA) ont montré leur efficacité, augmentant l'intervalle libre sans rechute, et réduisant le risque de métastases dans la même indication. L'anastrozole et le létrozole ont été approuvés comme traitement adjuvant de première ligne des cancers du sein hormono-

dépendants ; l'anastrozole et l'exémestane ont été approuvés dans le cadre de traitement séquentiel après deux à trois ans de traitement par tamoxifène et le létrozole a été approuvé en poursuite du traitement hormonal après cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène. Le défi actuel, devant cette diversité de lignes de traitement, est de définir la stratégie optimale de traitement à l'échelon individuel. La structure des molécules administrées et leur mode d'action différents sont des éléments essentiels à leur utilisation.

Les anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui se lient aux récepteurs des œstrogènes et entrent en compétition avec les œstrogènes endogènes synthétisés et sécrétés chez la femme. Ils antagonisent les effets

des œstrogènes. Deux principaux anti-œstrogènes sont prescrits dans les traitements des cancers du sein hormono-dépendants : le tamoxifène et le fulvestrant. Le tamoxifène a été, pendant plus de 30 ans, le chef de file des anti-œstrogènes utilisés dans le traitement des cancers du sein hormono-dépendants, à la fois dans les formes avancées et comme traitement adjuvant. Sa place a changé depuis la mise sur le marché dans les années 2000 des IA de troisième génération. Le développement clinique du tamoxifène a débuté à la fin des années 1970 et c'est l'anti-œstrogène pour lequel on dispose le plus de données cliniques et biologiques. Bien qu'il s'agisse d'une molécule découverte depuis plusieurs décennies, le fulvestrant a eu un développement clinique plus récent, ce qui peut expliquer sa place plus limitée dans les référentiels de traitements des cancers du sein. Tous deux doivent être replacés dans le contexte des traitements des cancers du sein hormono-dépendants.

Structure chimique des anti-œstrogènes

Les deux principaux anti-œstrogènes utilisés en clinique diffèrent par leur structure chimique et leur mécanisme d'action. Le tamoxifène est un composé dont la structure chimique est non stéroïdienne. Il s'agit d'un dérivé triphenyléthylénique (*figure 1*). Le fulvestrant est un anti-œstrogène de structure stéroïdienne analogue structural des œstrogènes (*figure 2*).

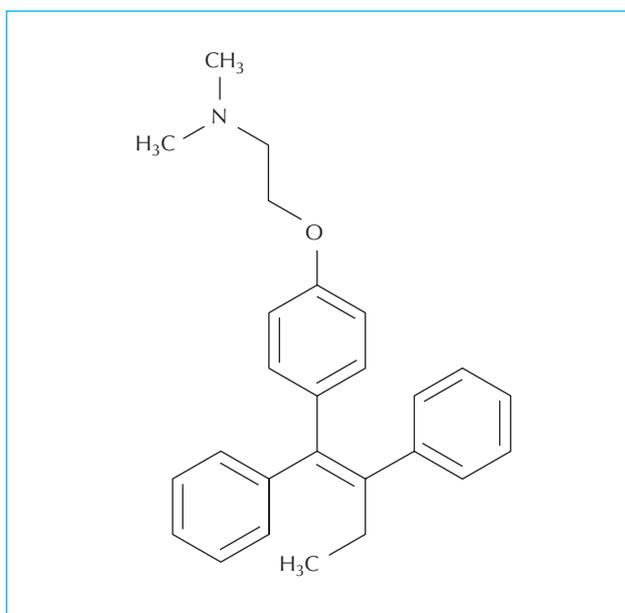


Figure 1. Structure du tamoxifène.

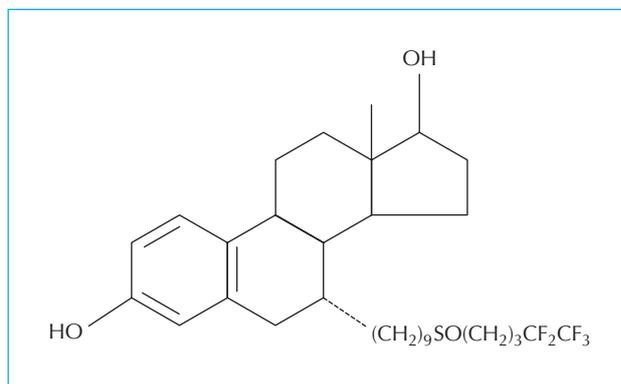


Figure 2. Structure du fulvestrant.

Le tamoxifène appartient à la famille des *selective estrogen receptor modulator* (SERM) tout comme le torémifène, peu utilisé en France, ou le raloxifène qui n'a pas d'indications dans le traitement curatif des cancers du sein hormono-dépendants. Le fulvestrant appartient à la famille des *selective estrogen receptor downregulator* ou SERDs dont il est à ce jour le seul représentant commercialisé.

Mode d'action du tamoxifène

Le mode d'action du tamoxifène n'est pas univoque. Les recherches se poursuivent encore actuellement afin d'améliorer la connaissance des effets de cette molécule sur la cellule épithéliale tumorale mammaire hormono-dépendante (cible principale du traitement), mais aussi sur la sécrétion de facteurs de croissance, ainsi que ses effets généraux.

Le tamoxifène est un anti-œstrogène qui a un double effet : antagoniste fort et agoniste faible. Il présente des effets anti-œstrogènes forts sur le sein, mais il a aussi des effets agonistes partiels sur d'autres tissus cibles [1-4]. Les œstrogènes (E) se lient avec une haute affinité et spécificité à une protéine nucléaire : le récepteur de l'œstradiol [5]. La structure de ce récepteur est bien connue depuis les travaux de Green et Chambon [6]. C'est une protéine de 595 acides aminés où l'on distingue six domaines fonctionnels de A à F (*figure 3*). Plus récemment, un nouveau récepteur de l'œstradiol a été décrit, le récepteur β de l'œstradiol [RE β] initialement cloné dans la prostate de rat puis chez l'homme [7, 8]. Le RE antérieurement décrit a été alors renommé RE α . Bien que les gènes codant pour le RE α et pour le RE β soient localisés sur des chromosomes différents (6q 24-27 et 14q 22-24 respectivement pour RE α et RE β), ils ont une très forte homologie au niveau du

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979144>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979144>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)