

HORMONES & CANCER DU SEIN



COALITION EUROPÉENNE CONTRE LE CANCER DU SEIN

Sommaire

• Introduction	4
LES HORMONES SEXUELLES AU COURS DE LA VIE DE LA FEMME	5
• Le cycle ovarien	15
• La ménopause	6
• Les traitements hormonaux au cours de la vie de la femme	7
• Les questions les plus fréquentes posées à ce sujet	9
LES TRAITEMENTS HORMONAUX DU CANCER DU SEIN	11
• Qu'est-ce qu'un cancer ?	11
• Définition de l'hormonodépendance	13
• Les différentes classes de molécules utilisées dans le traitement dit « hormonal » des cancers du sein	13
• Les questions les plus fréquentes posées à ce sujet	16
• Comment pallier les effets secondaires ?	18
CONCLUSION, Les hormones... et le vécu de la femme	22
GLOSSAIRE	24
EUROPA DONNA FRANCE : qui sommes-nous ?	26
LES OBJECTIFS D'EUROPA DONNA FRANCE	27



Introduction

Les traitements hormonaux de la femme sont fréquents et très divers, ce qui est source de confusion. Une information paraît donc nécessaire pour clarifier ces différents points. Tel est l'objet de ce livret. L'appellation de traitement hormonal, en elle-même est déjà source d'ambiguïté.

Une distinction s'impose entre les traitements hormonaux, *stricto sensu* qui peuvent être donnés tout au long de la vie des femmes et les traitements « dits hormonaux » réservés aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Leur mode d'action est différent. Quand on parle de traitement hormonal, on pense « pilule et traitement de la ménopause (THM') ». La pilule bloque l'ovulation et permet la contraception, le traitement de la ménopause va remplacer chez la femme les hormones qui viennent à lui manquer.

Par contre, chez la femme atteinte d'un cancer du sein, le traitement « dit hormonal » va bloquer ses propres hormones et les empêcher de stimuler le développement de la tumeur, il s'agit d'antihormones ou d'inhibiteurs de la synthèse des hormones.

Nous aborderons dans une première partie les hormones au cours de la vie de la femme et dans une deuxième, la place des hormones dans le traitement du cancer du sein.

*Pour plus de clarté, un glossaire des termes scientifiques employés et marqués d'un * existe en fin de ce livret.

Les hormones sexuelles au cours de la vie de la femme

Afin de comprendre la finalité des traitements hormonaux prescrits chez la femme au cours de sa vie, un rappel de ce que sont le cycle menstruel, puis la ménopause est nécessaire. Ensuite les traitements concernant la contraception et les troubles liés à la ménopause seront expliqués.

> Le cycle ovarien

Les hormones sexuelles de la femme sont notamment les estrogènes et la progestérone. L'œstradiol, le plus important des estrogènes, est sécrété par les ovaires dès le début de la puberté. Il permet le développement des caractères sexuels féminins, dont les seins.

A partir de la **puberté et jusqu'à la ménopause**, les ovaires de la femme sécrètent des hormones sexuelles de façon cyclique (c'est ce que l'on nomme le cycle menstruel). Au cours du cycle menstruel la sécrétion d'œstradiol par les ovaires débute avec les règles et augmente progressivement. Elle stimule le développement du follicule ovarien à la surface de l'ovaire. Lorsqu'elle atteint son niveau maximum elle déclenche l'ovulation, c'est-à-dire l'émission d'un ovule à la surface de l'ovaire. A partir de l'ovulation, la partie restante du follicule ovarien ou corps jaune, va

secréter, en plus de l'œstradiol*, de la progestérone pendant en moyenne 14 jours. En l'absence de fécondation, la chute brutale du taux de ces deux hormones déclenche les règles : la muqueuse de l'utérus (l'endomètre*) qui n'est plus ni stimulée ni irriguée par les vaisseaux sanguins, s'élimine par contraction de l'utérus. Un nouveau cycle, identique, va alors se produire. Comme le montre la figure 1, ces sécrétions hormonales sont sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse*, glandes situées à la base du cerveau, qui sécrètent d'autres hormones, la LH* et la FSH*.

Les seins sont aussi soumis à l'influence de ces deux hormones : l'œstradiol d'abord seul, lors de la première phase du cycle menstruel avant l'ovulation, puis l'œstradiol associé à la progestérone lors de la deuxième phase du cycle menstruel.

*voir glossaire pages 24-25

> La ménopause

Elle correspond à l'arrêt du fonctionnement des ovaires qui ne répondent plus à la stimulation de l'hypophyse [figure 1, page 12] et donc à l'arrêt de deux fonctions, ovulation et production hormonale. Cet arrêt se fait progressivement et s'étend souvent sur plusieurs mois voire années. On appelle cette période intermédiaire la péri-ménopause*. Durant cette période les cycles sont perturbés : les règles PEUVENT ETRE ABONDANTES ET PROLONGEES ou irrégulières. Tout d'abord c'est la sécrétion de progestérone qui fait défaut alors que persiste encore une sécrétion oestrogénique. Ce déséquilibre peut être à l'origine de douleurs au niveau des seins, voire de l'apparition ou de l'augmentation de kystes mammaires. La sécrétion oestrogénique s'épuise à son tour, les règles s'arrêtent et les troubles liés au manque d'hormones apparaissent alors de façon plus ou moins marquée selon les femmes.

On considère que la femme est ménopausée quand elle n'a plus de règles depuis un an, en l'absence de traitement hormonal. Les troubles liés à la ménopause sont variables dans le temps et dans leur intensité : majeurs et très gênants voire invalidants chez certaines femmes, ils sont minimes voire inexistants chez environ 40% d'entre-elles.

Il peut s'agir de troubles dits « climatériques » (bouffées de chaleur diurnes et/ou nocturnes), d'états dépressifs ou anxieux, d'irritabilité, de fatigabilité, d'insomnies, de maux de tête, de douleurs articulaires, de crampes musculaires, de sécheresse de la vulve et du vagin, de troubles urinaires, d'une chute de la libido ou de sécheresse de la peau.

A plus long terme l'apparition d'une ostéoporose peut être responsable de fractures et de tassements vertébraux.

*voir glossaire pages 24-25

> Les traitements hormonaux au cours de la vie de la femme

LA CONTRACEPTION HORMONALE

- Il s'agit le plus souvent de l'association d'un estrogène et d'un progestatif. Parfois, un progestatif seul est utilisé.
- Ces contraceptifs agissent essentiellement en bloquant l'ovulation, mais aussi en atrophiant l'endomètre. Ils modifient aussi la composition de la glaire sécrétée au niveau du col de l'utérus ce qui gêne le passage des spermatozoïdes.
- Il existe plusieurs formes de délivrance de cette contraception hormonale : la contraception orale, les patchs, l'anneau vaginal, l'implant progestatif, les progestatifs.
- Dans les pilules contraceptives, l'estrogène est le plus souvent l'éthinyl-estradiol, estrogène de synthèse qui est utilisé à différents dosages. Mais il existe actuellement des pilules à partir d'estrogène naturel (l'estradiol 17β). Les progestatifs sont tous des progestatifs de synthèse et non de la progestérone naturelle.
- Les patchs et l'anneau vaginal associent l'éthinyl-estradiol et progestatifs de synthèse.
- Certains progestatifs se présentent sous forme de plaquettes de pilule (microprogestatifs). On les réserve aux contre-indications des pilules classiques (par exemple lors de l'allaitement) HYPERCHOLESTEROLEMIE. Les macro progestatifs peuvent avoir des indications bien précises.

LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

Il a pour but de pallier la carence hormonale responsable des troubles décrits précédemment.

Les estrogènes en sont l'élément principal. On y associe un progestatif afin d'éviter l'épaississement de l'endomètre (hyperplasie*), voire un cancer de l'endomètre. Effectivement, la progestérone protège l'endomètre. Chez les femmes ayant eu une hystérectomie* (ablation de l'utérus), on peut employer l'estrogène seul.

- Les **estrogènes** employés en France ne sont pas l'éthinyl-oestradiol mais des oestrogènes dits « naturels ». L'*œstradiol* existe sous forme de comprimés, de gel cutané et de patchs. Le *valérate d'œstradiol* se métabolise en œstradiol et existe sous forme de comprimés.
- La **progestérone naturelle** est privilégiée en France. Elle existe sous forme de comprimés, administrés par voie orale ou vaginale. On emploie également les **progestatifs de synthèse**, les mêmes que ceux utilisés pour la contraception orale. Ils existent sous forme de comprimés (un seul progestatif de synthèse existe actuellement en patch, il est combiné à l'œstradiol).
- Le THM consiste à corriger les troubles dus à la carence estrogénique lors de la ménopause. Il est prescrit si la femme est gênée par un ou plusieurs des troubles précédemment décrits. Il apporte un bénéfice en terme d'ostéoporose. L'apport d'estrogène et de progestérone se fait selon deux types de schémas : le traitement discontinu dit « avec règles » qui mime le cycle naturel avec apport d'œstradiol du 1^{er} au 25^{ème} jour associé à un progestatif du 14^{ème} au 25^{ème} jour et le traitement continu dit « sans règles » associant en continu estrogène et progestatif.

*voir glossaire pages 24-25

Les questions les plus fréquentes posées à ce sujet :

> Question 1 « La pilule augmente-t-elle le risque de cancer du sein ? »

Globalement, la pilule n'augmente pas le risque de développer un cancer du sein. Pour les femmes ayant pris la pilule très jeunes et longtemps avant une première grossesse, il persiste une incertitude. La pilule pourrait stimuler la présence de cellules cancéreuses indétectables et déjà présentes dans le sein ce qui ferait

apparaître le cancer du sein un peu plus tôt. Il n'y a pas de contre-indication à prendre la pilule y compris en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein. Une surveillance régulière est nécessaire, comme lors de tout traitement médical. Il a été montré que la pilule réduit le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

> Question 2 « Peut-on donner la pilule en cas de cancer du sein ? »

La pilule estro-progestative, comme tous les médicaments comprenant des estrogènes, est contre-indiquée en cas de cancer du sein.

Le problème des pilules progestatives est parfois débattu : en l'état actuel des connaissances, on ne peut pas affirmer leur innocuité sur de longues années d'utilisation

et elles ne doivent pas être données en cas de cancer du sein.

Chez les patientes atteintes de cancer du sein il est conseillé de choisir une contraception par dispositif intra utérin (stérilet au cuivre), ou par préservatif (pas de stérilet hormonal).

> Question 3**« Le THM¹ augmente-t-il le risque de cancer du sein ? »**

Ces dernières années, des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein au cours d'un traitement par THM¹ estroprogestatif. Celle-ci n'est pas retrouvée lorsque les estrogènes sont employés seuls, ce qui est possible seulement chez les femmes ayant eu une hystérectomie². Il semble que ce soit l'association estrogènes et progestatifs de synthèse qui soit responsable de cette augmentation.

Le temps d'utilisation du THM^{*} semble bien être également un élément du risque et devra toujours être discuté entre le médecin et la patiente dans la reconduction ou non du THM¹.

Dans tous les cas, avec ou sans THM^{*}, les examens habituels de dépistage doivent rester systématiques et le suivi gynécologique poursuivi.

> Question 4**« Peut-on donner un THM¹ quand il y a eu un cancer du sein ? »**

Le THM¹ est contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein.

En cas d'apparition d'un cancer du sein, le THM¹ doit être interrompu.

> Question 5**« Des hormones continuent-elles à être sécrétées après la ménopause ? »**

Après la ménopause, les ovaires ne fabriquent plus d'estrogènes comme ils le faisaient auparavant. Cependant, les surrénales³, glandes situées au-dessus des reins, continuent à sécréter des androgènes. Ceux-ci vont être transformés dans le tissu

gras, le foie et le tissu mammaire en estrogènes. Les quantités synthétisées sont différentes d'une femme à l'autre, ce qui explique que les symptômes présentés soient également différents.

¹ THM : Traitement hormonal de ménopause

^{*}voir glossaire pages 24-25

Les traitements hormonaux du cancer du sein

Pour comprendre ce que l'on attend de ces traitements, il est nécessaire de définir ce qu'est un cancer et ce qu'est l'hormono-dépendance. Ensuite, le mode d'action de ces différents traitements sera expliqué ainsi que leur intérêt à long terme.

> Qu'est-ce qu'un cancer ?

La cellule est l'élément de base des tissus qui constituent les organes. Normalement, chez tout être vivant les cellules se multiplient. Elles se répliquent à partir de l'ADN (cœur de la cellule) et meurent dans un équilibre sous la dépendance d'hormones et de facteurs dits « de croissance ». Lors de la multiplication des cellules, une altération peut se produire, mais l'organisme est capable de reconnaître les cellules anormales et soit de réparer les altérations de l'ADN, soit d'éliminer les cellules anormales. C'est ce que l'on appelle la « mort cellulaire programmée » (ou apoptose).

Sous l'effet d'agents toxiques, chimiques, physiques, viraux, ou encore inconnus, peut se produire une accumulation successive d'anomalies génétiques conduisant à une

multiplication incontrôlée de cellules anormales au sein d'un organe, qui aboutit à une ou plusieurs populations cellulaires anormales. L'équilibre se trouve alors rompu et les cellules peuvent se développer et former un cancer : c'est la carcinogenèse. La cellule tumorale a la capacité pour se multiplier de choisir entre plusieurs directions. Si une voie est impraticable, elle peut choisir un autre chemin pour contourner l'obstacle : ce sont les voies de signalisation.

Ceci est dû à la présence anormale dans les cellules cancéreuses de gènes dits « oncogènes » et/ou à l'altération d'autres gènes dits « gènes suppresseurs de tumeurs » qui ne peuvent plus s'exprimer et/ ou l'altération de gènes de la réparation de l'ADN, dont la déficience favorise l'apparition d'anomalies génétiques.

Ainsi une succession d'altérations va conduire, à terme à la croissance non limitée de ces cellules.

Un cancer est dit « in situ » quand les cellules tumorales restent localisées et ne franchissent pas les limites (membrane basale*) de la structure

tissulaire dans laquelle elles se développent ; le cancer in situ peut rester ainsi très longtemps localisé ou devenir infiltrant. Un cancer est dit « infiltrant » quand il franchit la membrane basale et se propage aux tissus avoisinants [figure 1].

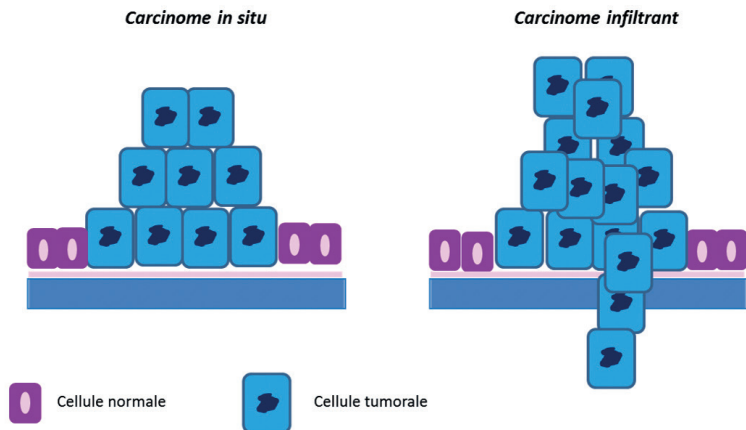


Figure 1 : représentation schématique des cancers du sein in situ et infiltrants

A un stade plus avancé, les cellules cancéreuses peuvent disséminer dans l'organisme. Cette dissémination à distance va entraîner la formation de **métastases**, c'est à dire le développement dans un autre organe d'une tumeur issue de la tumeur primitive. Un grand nombre de cellules cancéreuses seront détruites dans la circulation, par les

défenses naturelles de l'organisme et les cellules du système immunitaire. Cependant certaines survivront et en se développant, ces métastases vont entraver le fonctionnement normal du tissu où elles se développent.

En définitive, il n'y a pas **un cancer** mais **différentes maladies** que l'on regroupe sous le même nom.

*voir glossaire pages 24-25

> Définition de l'hormonodépendance

On parle d'hormonodépendance ou hormono sensibilité quand existent sur les cellules cancéreuses des récepteurs hormonaux (à la progestérone et/ou aux œstrogènes). Sur ces récepteurs, les hormones naturelles, œstrogène et progestérone, viennent se fixer. Les récepteurs hormonaux (récepteurs des estrogènes [RE] et récepteurs de la progestérone [RP]) ont été les premiers paramètres biologiques mesurés dans les tumeurs du sein. Ils sont les cibles de traitements. Si la tumeur présente une surexpression des RE et / ou des RP, il s'agit d'une

tumeur hormono-dépendante et **elle a une grande probabilité de répondre à un traitement hormonal du cancer de sein. Si la tumeur ne possède ni RE, ni RP elle est hormono-indépendante et il n'est pas indiqué dans ce cas de donner à la patiente un traitement dit « hormonal ».**

Lorsque l'on considère l'ensemble des cancers du sein, plus de deux tiers, 70 à 80% environ, présentent des récepteurs hormonaux.

> Les différentes classes de molécules utilisées dans le traitement dit « hormonal » des cancers du sein (les Anti-hormones ou Inhibiteurs de la synthèse d'hormones)

L'hormonothérapie des cancers du sein regroupe un certain nombre de médicaments qui sont des anti-hormones ou des inhibiteurs de synthèse d'hormones : ils bloquent la

formation ou l'action des hormones naturelles de la femme. Ils ont pour but que les récepteurs hormonaux des cellules tumorales hormono-dépendantes soient inactifs.

Les deux principales classes de médicaments les plus utilisés actuellement sont les anti-estrogènes et les inhibiteurs d'aromatase (chez la femme ménopausée) :

Chez les femmes non ménopausées

Les **anti-estrogènes** sont de deux types : les SERMs et les anti-estrogènes purs.

Les SERMs sont des « Selective Estrogen Receptor Modulators ». Dans cette classe, le tamoxifène est un médicament qui est utilisé dans le traitement hormonal des cancers du sein depuis plus de 30 ans. Il agit en entrant en compétition avec les estrogènes au niveau de leur récepteur spécifique [RE]. De ce fait les estrogènes synthétisés par la femme, ne peuvent plus se lier au RE tant que la femme prend le médicament. Le tamoxifène est aussi, de façon paradoxale, capable sur certains tissus d'avoir une action similaire à celle des estrogènes (utérus, os...). C'est un avantage pour l'os, car il permet de prévenir l'ostéoporose, par contre son action sur l'endomètre peut être cause de saignement, voire rarement de cancer.

Le tamoxifène est donné, chez la femme non ménopausée, en traitement adjuvant* des traitements de chirurgie,

chimiothérapie, radiothérapie, lorsque l'on sait que la tumeur est hormono-dépendante. Chez la femme ménopausée, le tamoxifène peut être administré dans le cadre de traitements « dits séquentiels » après traitement par les inhibiteurs d'aromatase. De même, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance à un traitement par inhibiteurs d'aromatase, il peut être donné seul.

Les anti-estrogènes purs, entrent aussi en compétition avec les estrogènes au niveau de leurs récepteurs et ils diminuent leur nombre dans la tumeur en les dégradant. On les appelle « Estrogen Receptor downregulators » [fulvestrant (DCI), Faslodex®]. Ils n'ont par contre aucun effet similaire aux estrogènes. Le fulvestrant a montré son efficacité après les autres lignes de traitement dans les cancers du sein au stade localement avancé chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein luminal*. Il est indiqué chez les femmes non précédemment traitées par une hormonothérapie ou après une première hormonothérapie avec une molécule de nature différente.

*voir glossaire pages 24-25

D'autres médicaments sont utilisés tels les analogues de la LHRH* : ils sont réservés aux femmes avant la ménopause, car ils agissent en entraînant une ménopause artificielle et réversible. Ils entraînent une chute des estrogènes synthétisés par les ovaires. Ils sont parfois associés au tamoxifène. L'un d'entre eux a une autorisation dans le cancer du sein : le Zoladex* mais à un stade plus avancé.

Chez la femme ménopausée

Les **inhibiteurs d'aromatase peuvent être prescrits aux femmes ménopausées**. Il existe 3 produits différents dans cette classe de médicaments (anastrozole (DCI) Arimidex®, letrozole (DCI) Femara® et exemestane (DCI) Aromasine®). Ils ont un mode d'action commun qui est d'empêcher la transformation des androgènes en estrogènes. Chez la femme ménopausée, les androgènes sont produits par la glande surrénale*.

L'aromatase est une enzyme qui se trouve dans le tissu graisseux, le foie, etc... et qui permet la transformation d'androgènes en estrogènes. C'est la principale source d'estrogènes chez les femmes ménopausées dont les ovaires ne fonctionnent plus. Les inhibiteurs d'aromatase, vont donc entraîner la quasi disparition des estrogènes qui persistent, comme on l'a vu, chez les femmes ménopausées. Les inhibiteurs d'aromatase entraînent donc une diminution des estrogènes au niveau périphérique et au niveau même de la tumeur et les récepteurs d'estrogènes ne pourront donc plus être ni liés ni activés. Les publications récentes justifient la prescription d'inhibiteurs d'aromatase chez la femme ménopausée, en traitement adjuvant voire en 1^{ère} intention dans des formes avancées (DCI) ou en traitement séquentiel après le tamoxifène [anastrozole (DCI), letrozole (DCI) et exemestane (DCI) Aromasine®.

*voir glossaire pages 24-25



Les questions les plus fréquentes posées à ce sujet :

> Question 1

« Quelles sont les femmes qui bénéficient de l'hormonothérapie ? »

Ces médicaments sont prescrits dans le traitement adjuvant c'est à dire après le traitement chirurgical du cancer du sein hormono-dépendant, c'est-à-dire présentant des RE et /ou RP, après la chimiothérapie et pendant la radiothérapie quand celles-ci sont indiquées, ou dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants.

Pourquoi prendre l'hormonothérapie ?

La première condition pour que le médecin vous propose une hormonothérapie est que votre cancer soit hormonosensible (voir ci-dessus).

Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie dépendent par ailleurs du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue au moment du diagnostic :

- En cas de **cancer infiltrant localisé ou non métastatique hormonosensible**, une hormonothérapie peut être proposée en complément de l'intervention chirurgicale. On parle d'hormonothérapie adjuvante. Elle est habituellement prescrite pour une période d'au moins 5 ans. Elle a pour objectifs de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, de diminuer

le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein, de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance.

- Dans d'autres situations (moins fréquentes), une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie. Elle a alors pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de cancer inflammatoire. On parle d'hormonothérapie néoadjuvante.
- En cas de cancer hormonosensible présentant des **métastases**, une hormonothérapie peut être proposée seule ou associée à d'autres médicaments. L'objectif dans ce cas est de traiter ou stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie.

L'efficacité de l'hormonothérapie a été prouvée depuis des décennies par des essais cliniques qui ont permis un suivi à long terme, et d'affirmer que ces traitements protègent le sein opéré, et l'autre sein et évitent le risque d'évolution métastatique de la maladie...

> Question 2

« Quels sont les effets secondaires indésirables du tamoxifène ? »

C'est un médicament qui a été prescrit à de très nombreuses patientes pendant plus de 40 ans et il est en règle bien toléré.

Cependant, il peut présenter des effets indésirables qui vont parfois obliger à l'arrêter ou des contre-indications qui vont conduire à ne pas pouvoir le prescrire. Les

principaux sont l'augmentation du risque de phlébites et d'embolies pulmonaires, la croissance de la muqueuse utérine (endomètre) pouvant être responsables de saignements, voire de cancer de l'endomètre, la réapparition, l'augmentation des bouffées de chaleur, une prise de poids ou un état dépressif.

> Question 3

« Quels sont les effets secondaires indésirables des inhibiteurs d'aromatase ? »

Les effets secondaires indésirables les plus fréquemment constatés sont : des douleurs articulaires, des douleurs musculaires, une augmentation des bouffées de chaleur et

une déminéralisation osseuse. Quelques rares problèmes cardiovasculaires ont été rapportés.



> Comment pallier les effets secondaires ?

C'est un sujet qui doit être abordé avec votre médecin au même titre que vos traitements.

Un certain nombre de soins de supports peuvent être conseillés et/ou prescrits : Activité physique, conseils diététiques, support psychologique, prise en charge globale : un forfait post cancer a été voté pour une prise en charge de ces soins de support. Et aussi yoga, acupuncture,

socio-esthétique, kinésithérapie, sexothérapie...

Il est conseillé de se rapprocher des associations de patients et des centres d'espace rencontre information qui vont vous orienter vers des soins de supports validés de qualité.

Ces soins de supports et d'accompagnements peuvent contribuer à retrouver une meilleure qualité de vie plus rapidement.

> Question 4 « Est-ce qu'une tumeur peut changer de statut hormonal ? »

Le plus souvent une tumeur hormono-dépendante garde ce statut au fil de l'évolution du cancer et après son traitement (chimiothérapie, radiothérapie

et/ou hormonothérapie). Cependant il se peut que l'hormono-dépendance soit perdue au cours du traitement ou au cours de l'évolution spontanée de la lésion.

> Question 5 « Que faire si une tumeur métastasée ne répond pas au traitement hormonal ? »

Il peut arriver qu'une tumeur hormono-dépendante ne réponde pas au traitement hormonal soit d'emblée, soit après quelques mois ou années de traitement. Dans ce dernier cas, on peut soit changer d'hormonothérapie (par exemple si

l'inhibiteur d'aromatase n'est plus efficace, donner le tamoxifène ou l'inverse) soit donner un autre traitement par exemple une chimiothérapie. C'est le médecin référent qui définira le traitement en fonction de nombreux critères très bien définis qui

sont entre autres, les caractéristiques de la tumeur, le délai de réponse au traitement, les traitements du cancer que la patiente

aura eu antérieurement et de sa tolérance au traitement (Suivant les référentiels de traitement)

> Question 6

« Quelle est la durée du traitement hormonal du cancer du sein ? »

La durée du traitement hormonal dans le cadre du traitement adjuvant* était antérieurement fixée à 5 ans. Des études ont montré un bénéfice à poursuivre le tamoxifène sur une durée de 10 ans ou à relayer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de traitement de sept à dix ans. Cette prolongation de la durée de traitement est souvent proposée en cas d'envahissement

ganglionnaire et/ou en cas de facteurs pouvant augmenter le risque de rechute. La durée optimale de traitement n'est pas définie.

En cas de cancer du sein métastasé hormono-dépendant, la durée n'est pas définie, car le médicament sera prescrit tant qu'il est efficace et bien toléré.

> Question 7

« Quels sont les avantages de l'hormonothérapie par rapport à la chimiothérapie ? »

Il est difficile de comparer deux traitements dont les mécanismes d'action, les indications, la tolérance ne sont pas les mêmes. L'hormonothérapie est mieux tolérée, à court terme, que la chimiothérapie, mais elle ne peut être prescrite que dans

les cancers du sein hormono-dépendants. Elle vient souvent en complément des autres traitements du cancer (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Parfois, chimiothérapie et hormonothérapie sont des étapes successives du traitement.

*voir glossaire pages 24-25

LES ASSOCIATIONS DE TRAITEMENT AVEC L'HORMONOTHÉRAPIE

On a démontré depuis longtemps les liens entre les récepteurs hormonaux et d'autres cibles importantes dans les cancers du sein : Les avancées thérapeutiques permettent de traiter les patientes si le traitement d'une voie de signalisation devient inefficace. Plus récemment, des essais cliniques ont montré le bénéfice d'une association d'un traitement bloquant les récepteurs d'estrogènes et de molécules bloquant d'autres cibles ou de molécules interférant avec la prolifération des cellules tumorales, mais à un stade plus avancé. En particulier citons l'everolimus, qui

a une autorisation d'utilisation en association avec l'exemestane chez les femmes ménopausées à un stade avancé de la maladie . En cas de métastases, les anti-CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) en association avec les hormonothérapies conventionnelles ont obtenu l'AMM*. En effet des études ont mis en évidence une amélioration *significative de l'efficacité thérapeutique par rapport à l'utilisation d'hormonothérapie seule. D'autres molécules sont à l'étude, ciblant d'autres cibles de la voie de signalisation des récepteurs de facteurs de croissance.*

RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS HORMONAUX DES CANCERS DU SEIN, COMMENT LES DÉTECTER ?

Les traitements hormonaux des cancers du sein sont des traitements longs et contraignants. De très longue date, les cliniciens et biologistes recherchent des paramètres permettant de déterminer, *a priori*, les critères de résistance aux traitements hormonaux des cancers du sein. Récemment a été mis en évidence la

présence de mutations activatrices des récepteurs d'estrogènes dans les cancers du sein avancés, ne répondant plus aux inhibiteurs d'aromatase. Ces tumeurs peuvent répondre à un autre traitement Ces avancées prometteuses ne sont pas encore adaptées au stade précoce des cancers du sein, où ces mutations sont très rares.



Conclusion

Les hormones... et le vécu de la femme

La compréhension des mécanismes hormonaux féminins est récente, ses conséquences capitales pour la vie des femmes : contraception, THM, traitements hormonaux. On a pu parler de « libération » de la femme. Cependant ces connaissances nouvelles n'empêchent pas la transformation du savoir médical dans l'imaginaire féminin en fonction de l'histoire et de la structure psychologique de chacune. Bien évidemment, l'image de la femme, la modification rapide des rôles masculins et féminins dans nos sociétés vont aussi intervenir.

L'identité de chaque être humain dépend de son identité sexuelle. Le

fait que ce fonctionnement hormonal ait été longtemps mal connu a facilité diverses interprétations et représentations. L'ambivalence et la complexité accompagnent les manifestations de la vie hormonale féminine.

Le mot hormone date de 1905, la révolution de la contraception de 50 ans, et le THM est encore plus récent. La compréhension et surtout la maîtrise

de leur corps est un fait nouveau pour les femmes. L'intégration de ces connaissances dans les mentalités se fait, elle, plus lentement.

Leur vie hormonale a toujours soumis les femmes au temps. Puberté, maternité, ménopause sont des étapes inscrites dans une durée que les progrès actuels ne permettent de contrôler que partiellement. Les femmes doivent intégrer un corps réel, dont le fonctionnement hormonal est décrit dans ce livret.

Mais ces connaissances sont largement infiltrées par les représentations et les émotions issues du corps imaginaire que chaque femme héberge.

LEUR VIE HORMONALE A TOUJOURS SOUMIS LES FEMMES AU TEMPS

Quand la mère prend plaisir à voir sa fille devenir femme et témoigne de son bonheur d'être femme et mère, l'avenir affectif, sexuel et hormonal de sa fille s'en trouvera facilité. L'image du couple parental et la qualité des relations de la fille avec son père jouent aussi un rôle décisif dans l'évolution de l'adolescente et son acceptation de sa féminité.

Dans ce contexte la puberté c'est l'épanouissement du corps mais ce sont aussi les règles avec leur rythme inéluctable. La découverte de la sexualité n'est pas sans provoquer des sentiments de crainte voire de culpabilité. Là encore les modèles familiaux et le milieu social vont jouer un rôle important. En ce qui concerne la grossesse, on connaît les attitudes ambivalentes des femmes : elle est à la fois désirée et redoutée souvent avec la même intensité. Les « échecs » de la contraception en sont une bonne illustration.

Le fonctionnement hormonal va donc co-exister au sein de représentations et d'émotions contradictoires. Notre inconscient a ses lois, il nous permet de modifier le réel, de fonctionner avec une certaine liberté, de jouer avec nos désirs, il contient aussi nos angoisses. On peut essayer d'en nier l'existence, il intervient toujours dans notre vie.

Vie physiologique et vie imaginaire coexistent dans chacun de nous. On ne peut les dissocier si l'on souhaite avoir une vraie représentation du fonctionnement psychologique et physiologique de tout être humain. Notre destin hormonal en fait partie.



Glossaire

AMM : autorisation de mise sur le marché.

DCI : dénomination commune internationale d'un médicament.

ENDOMÈTRE : muqueuse tapissant l'utérus qui s'élimine en partie lors des règles.

FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE : interruption temporaire d'un traitement pour des raisons médicales.

FSH, LH : hormones sécrétées par l'hypophyse de façon cyclique. La FSH (« Follicle Stimulating Hormone » ou hormone folliculostimulante) provoque la maturation des follicules ovariens. La LH (« Luteinizing Hormone » ou hormone lutéotrope) favorise la sécrétion des hormones stéroïdes et permet le déclenchement de l'ovulation.

FULVESTRANT : médicament anti-estrogène utilisé pour traiter le cancer du sein métastatique hormono-dépendant chez les femmes ménopausées.

GLANDES SURRÉNALES : glandes endocrines situées au-dessus de chaque rein et qui sécrètent des hormones (entre autres glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes).

HYPERPLASIE : augmentation du nombre de cellules constituant un tissu.

HYPOPHYSE : glande située à la base du cerveau, sous la dépendance de l'hypothalamus. Elle est responsable, entre autres, de la synthèse de FSH et de LH.

HYPOTHALAMUS : région du cerveau qui stimule l'hypophyse par l'intermédiaire de la LHRH.

HYSTÉRECTOMIE : ablation chirurgicale de l'utérus.

LHRH (Luteizing Hormone Releasing Hormone) : hormone sécrétée par l'hypothalamus. Elle stimule la synthèse de FSH et LH par l'hypophyse.

OESTRADIOL : hormone exclusivement féminine sécrétée tout au long du cycle par les ovaires.

PÉRI-MÉNOPAUSE : période de 3 à 5 ans qui précède la ménopause et pendant laquelle la sécrétion hormonale et la fréquence des règles diminuent.

PROGESTÉRONNE : autre hormone féminine sécrétée en deuxième partie de cycle.

TUMEUR DE TYPE LUMINAL : tumeur exprimant les récepteurs hormonaux.

THM : traitement hormonal de la ménopause.

TRAITEMENT ADJUVANT : traitement donné dans un deuxième temps après un traitement initial en règle chirurgical.



Europa Donna France : qui sommes-nous ?

Nous sommes la branche française d'une coalition européenne contre le cancer du sein regroupant 47 pays, partageant tous les objectifs indiqués sur la page suivante. Nous bénéficions des patronages du ministère de la Santé, de la Ligue nationale contre le cancer et de l'Institut National du Cancer.

Nous regroupons des femmes atteintes ou non de cancer du sein qui se sentent concernées par la lutte pour une meilleure prise en charge de la maladie: dépistage, traitement, recherche et soutien psychosocial.

Notre objectif principal est l'information de toutes les femmes, malades ou non, car nous pensons qu'une femme informée se soignera mieux quand elle est malade et saura mieux réagir.

Notre association apporte aussi solidarité et soutien.

Nos délégations: Angers, Nantes, Lyon, Bordeaux, Deauville (antenne) et Paris organisent régulièrement des réunions.

Nous disposons d'un accueil téléphonique: **01 44 30 07 66**, ouvert tous les jours de 8h à 20h, et d'un site internet: **www.europadonna.fr**, d'informations sur les réseaux sociaux.

Nous avons publié des brochures: « *Tout ce que vous devez savoir sur le dépistage du cancer du sein* », « *Cancer du sein métastatique* » et « *Histoire familiale et cancer du sein* ».

Nous éditons également un bulletin d'information intitulé « *Les Nouvelles d'Europa Donna* » et une *lettre d'Actualité*.

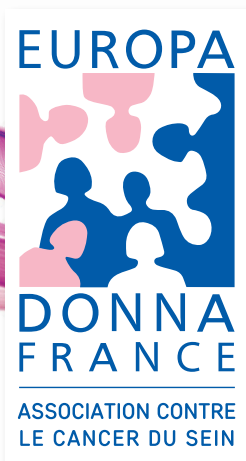
Nous luttons ensemble contre ce qui est un vrai problème de santé publique: 54 000 nouveaux cas en France chaque année.

Les 3 engagements d'Europa Donna France : Militer – Informer – Soutenir

> Les objectifs d'EUROPA DONNA FRANCE

- Promouvoir la diffusion et l'échange d'informations précises et d'actualité sur le cancer du sein dans toute l'Europe.
- Encourager la surveillance des seins.
- Exiger un dépistage de qualité et un diagnostic précoce.
- Militer pour l'obtention des meilleurs traitements.
- S'assurer d'un soutien psychosocial pendant le traitement.
- Plaider pour la formation appropriée de tous les soignants.
- Connaître les bonnes pratiques et promouvoir leur développement.
- Demander l'évaluation régulière de la qualité des équipements médicaux et techniques.
- S'assurer que toutes les femmes sont parfaitement informées des options thérapeutiques qui leur sont proposées, y compris la possibilité d'entrer dans un essai clinique, et de leur droit à demander un deuxième avis.
- Soutenir le progrès dans la recherche contre le cancer du sein.





**Pour nous soutenir vous pouvez faire un don :
www.europadonna.fr**

COALITION EUROPÉENNE CONTRE LE CANCER DU SEIN

Association contre le cancer du sein • 14, rue Corvisart - 75013 Paris • 01 44 30 07 66