

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE



ANNÉE 1994

THÈSE n° 360

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN
CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE
PAR L'AMINOGLUTETHIMIDE

THÈSE

POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 1994

par

Elisabeth TIXIER

née le 21 février 1967 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.....	Président
Monsieur le Docteur P. CLAVERE.....	Juge
Madame M. LARTIGUES, Maître de Conférences.....	Juge
Monsieur B. MATHIEU, Pharmacien	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BOSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse

A mon père.

A mon grand-père.

Je remercie Monsieur le Professeur Buxeraud pour le soutien qu'il m'a apporté dans mes recherches.

Je remercie également Madame Lartigue et Monsieur Mathieu de leur présence dans ce jury.

Je remercie le Docteur Clavère de l'attention qu'il a portée à mes recherches, ainsi que de la compétence et de la disponibilité dont il a fait preuve lors de la lecture et de la correction de mon travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

ANATOMIE DU SEIN

- I. Description du sein
- II. Anatomie de surface
- III. Les enveloppes du sein
- IV. Constitution de la glande mammaire
- V. Rapports entre le sein et les tissus avoisinants
- VI. Vascularisation sanguine et lymphatique
- VII. L'innervation

LES CANCERS DU SEIN

1ère PARTIE : LES CANCERS DU SEIN

- I. Introduction
- II. Les carcinomes
- III. Les autres formes cliniques

2ème PARTIE : L'ENVIRONNEMENT HORMONAL DU SEIN

- I. Les hormones
- II. Les facteurs de croissance
- III. L'hormonodépendance
- IV. L'hormonothérapie

L'AMINOGLUTETHIMIDE

1ère PARTIE : L'AMINOGLUTETHIMIDE

- I. Historique
- II. Mode d'action de l'AG
- III. Site d'action de l'aminoglutéthimide
- IV. En résumé
- V. Les aromatases
- VI. Concentrations inhibitrices de l'aminoglutéthimide
- VII. Effets secondaires de l'AG sur la fonction surrénalienne
- VIII. Résultats thérapeutiques obtenus en fonction de la dose d'AG administrée
- IX. Conclusion
- X. Effets secondaires
- XI. Intéractions médicamenteuses
- XII. Recouvrement de la fonction surrénalienne après arrêt du traitement

2ème PARTIE : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'AG PAR RAPPORT A D'AUTRES FORMES D'HORMONOTHERAPIE

- I. AG versus surrénalectomie
- II. AG versus hypophysectomie
- III. AG versus tamoxifène
- IV. L'AG chez les patientes résistantes au tamoxifène
- V. Résistance à l'AG
- VI. AG plus tamoxifène versus tamoxifène
- VII. AG plus acétate de médroxyprogestérone
- VIII. Conclusion

3ème PARTIE : L'AMINOGLUTETHIMIDE : DOSSIER TECHNIQUE

- I. Chapitre physico-chimique
- II. Chapitre galénique
- III. Chapitre pharmacocinétique
- IV. Chapitre toxicité
- V. Posologie et mode d'emploi
- VI. Présentations

4ème PARTIE : LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE

- I. Le formestane
- II. Le CGS 16949 ou fadrozole
- III. Le CGS 20267
- IV. L'exémestane
- V. Le R 83842
- VI. L'ICI D 10333

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Un cancer sur trois survenant entre 50 et 65 ans est un cancer du sein (5). La période post-ménopausique est l'âge où s'observe le plus fréquemment cette pathologie.

Les facteurs de risque identifiés dans le cancer du sein, font tous ressortir l'influence du statut hormonal sur le tissu mammaire (5).

En France, l'incidence brute annuelle, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, pour 100 000 femmes est de 80, avec 8 000 décès annuels (5). Pour la région Limousin, l'incidence brute annuelle est de 99 (122).

L'incidence standardisée à la population mondiale, c'est-à-dire l'incidence brute annuelle rapportée à des populations de référence, place la France en tête avec 85,2, devant l'Europe (83,4) et le monde (63,1).

Le taux de mortalité est de 25 à 28/100 000 plaçant le cancer du sein au premier rang des causes de décès par cancer chez la femme, d'autant que le taux de survie à 10 ans est identique depuis 50 ans (environ 50 %, tous stades confondus) (5).

Cependant, il faut souligner que la principale difficulté dans le cancer du sein reste d'ordre thérapeutique. En effet, malgré une approche multidisciplinaire, les résultats restent stationnaires. Cela souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce et la nécessité de mettre en place des structures permettant le dépistage d'une pathologie dont le pronostic est encore très sombre (122).

Après avoir abordé les différents types histologiques de cancers du sein, le rôle des hormones et des facteurs de croissance dans la promotion et la prolifération tumorale sera développé.

Nous aborderons ensuite le traitement du cancer du sein par un inhibiteur de l'aromatase : l'aminoglutéthimide.

ANATOMIE DU SEIN

ANATOMIE DU SEIN

I. DESCRIPTION DU SEIN :

Le sein, formé de 15 à 20 lobes (1, Figure I) se présente au niveau de la face antérieure du thorax, en regard du cinquième espace intercostal, sous forme d'une hémicoupole plus ou moins saillante centrée par le mamelon cerclé par ses aréoles primaire et secondaire (14).

II. ANATOMIE DE SURFACE :

Le mamelon (2, Figure I) est une saillie cutanée cylindroconique de près de un centimètre dans toutes ses dimensions, émergeant de la surface aréolaire (3, Figure I) et de sa pigmentation brun foncé. Adaptée à l'allaitement du nouveau-né, la surface circulaire de son extrémité, l'aréa-cribosa, est percée de pores au nombre de 15 à 20, par où s'abouchent les canaux excréteurs du sein. Un muscle paucier (4, Figure I), à prédominance de fibres musculaires lisses circulaires entoure la base du mamelon.

L'insertion du mamelon est entourée de l'aréole primaire, de 20 à 25 mm de diamètre, qui présente une série de petites élevures régulières périphériques, les tubercules de Morgagni, correspondant aux follicules pilo-sébacés hypertrophiés dont la région est spécialement riche, ainsi qu'en glandes sudoripares.

L'aréole primaire est entourée d'une aréole secondaire, inconstante, plus ou moins large, habituellement de couleur rosée (14).

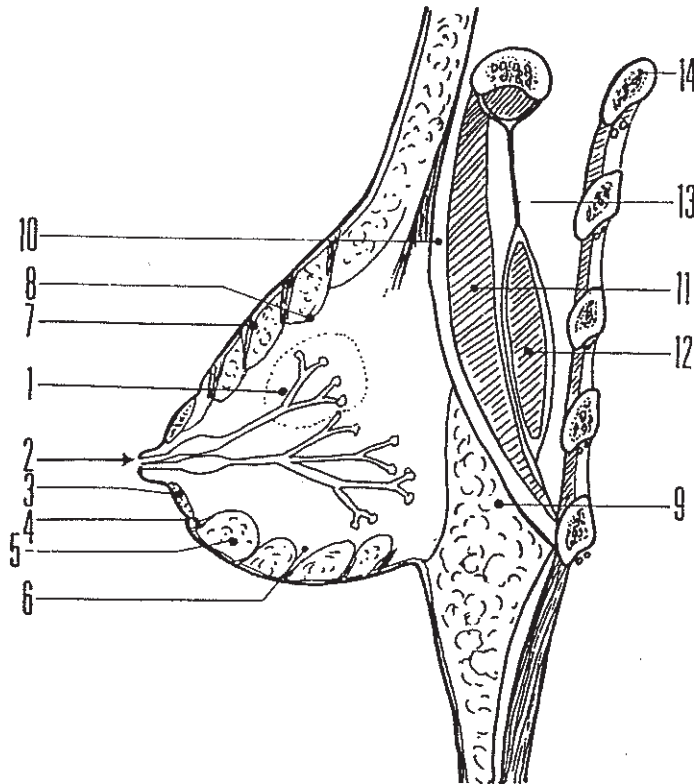


FIGURE I

Coupe sagittale de la glande mammaire

(d'après référence 14)

- | | |
|---|--|
| 1. lobe glandulaire | 9. lame cellulo-adipeuse postérieure |
| 2. mamelon | 10. bourse rétro-mammaire de Chassaignac |
| 3. aréole | 11. grand pectoral |
| 4. muscle peaucier | 12. petit pectoral |
| 5. recouvrement cutanéograsseux antérieur | 13. aponévrose clavi-coraco-axillaire |
| 6. crête de Duret | 14. paroi thoracique |
| 7. ligament de Cooper | |
| 8. capsule glandulaire | |

III. LES ENVELOPPES DU SEIN :

La masse glandulaire est maintenue en place par son adhérence en avant à la couche cellulo-graisseuse et à la peau, et en arrière à l'atmosphère adipeuse rétro-mammaire solidaire du muscle grand pectoral. Il n'existe pas de véritables ligaments suspenseurs du sein (14).

A. LE RECOUVREMENT CUTANEO-GRASSEUX ANTERIEUR :

Le recouvrement cutané-graisseux antérieur (5, Figure I) peut atteindre une épaisseur de plusieurs centimètres à la périphérie pour devenir à peine apparent aux confins de la zone aréolaire, et disparaître complètement au niveau du mamelon.

La peau est reliée, au niveau de sa face profonde aux crêtes glandulaires de Duret (6, Figure I) par des expansions fibreuses qui constituent les ligaments de Cooper (7, Figure I), segmentant l'atmosphère grasseuse en logettes plus ou moins indépendantes. Il n'existe pas de plan de clivage véritable entre la couche d'enveloppe et le parenchyme glandulaire. La mince pellicule conjonctive (8, Figure I) entourant les lobes ne mérite pas, du point de vue anatomique, la dénomination de capsule (14).

B. LA LAME CELLULO-ADIPEUSE POSTERIEURE :

La lame cellulo-adipeuse postérieure (9, Figure I) constitue un fascia superficialis infiltré de tissu conjonctivo-graisseux lâche, que Chassaignac a décrit comme une véritable bourse rétro-mammaire (10, Figure I) permettant une certaine mobilisation de la glande sur le plan résistant profond du grand pectoral (11, Figure I) (14).

C. LA CHARPENTE CONJONCTIVE DU SEIN :

La charpente conjonctive du sein ne se limite pas à ses enveloppes antérieure et postérieure, mais pénètre la masse glandulaire sous forme de cloisons interlobulaires d'où partent les divisions interlobulaires, reliant ainsi le pannicule sous-cutané à l'atmosphère graisseuse rétro-mammaire.

Les artères, veines et lymphatiques ainsi que les nerfs parcourent cet espace (14).

IV. CONSTITUTION DE LA GLANDE MAMMAIRE :

Le sein est formé par la juxtaposition d'une vingtaine de lobes glandulaires, centrés par un canal excréteur, ou galactophore de premier ordre (I, Figure II), s'ouvrant par un pore au niveau de l'aréa-cribosa du mamelon (1, Figure II), après avoir présenté une petite dilatation terminale de 15 à 20 mm de longueur sur 2 à 4 mm de diamètre : le sinus lactifère (2, Figure II). Le galactophore de premier ordre se subdivise en galactophores de deuxième ordre (II, Figure II) ou canaux interlobulaires se rendant aux lobules (3, Figure II), éléments constitutifs du lobe dont la dimension ne dépasse pas 0,1 à 0,2 mm.

Les canaux de deuxième ordre se divisent à leur tour en ramuscules de plus en plus fins : les canaux intralobulaires ou galactophores de troisième ordre (III, Figure II) qui se terminent par une extrémité borgne ne devenant un acinus fonctionnel (4, Figure II) qu'en période de lactation.

Des examens galactophoriques ont montré qu'il existait des anastomoses et ce à n'importe quelle hauteur des arbres galactophoriques, aussi bien dans la région rétro-aréolaire (anastomoses intersinuales) que dans les secteurs périphériques (anastomoses intercanaliculaires).

L'épithélium des galactophores, quels que soient leur calibre et leur localisation dans le lobe, est formé d'une double couche cellulaire :

- une couche de cellules cylindriques hautes : vers la lumière.
- une couche de cellules cubiques ou cellules myoépithéliales vers la périphérie. Ces cellules sont profondément attachées à la membrane basale.

La paroi de l'acinus est constituée par une couche de cellules cylindro-cubiques sécrétantes, reposant sur une vitrée doublée d'une mince assise myoépithéliale (cellules en panier de Boll).

Un tissu conjonctif intralobaire, lâche, très particulier dit de manteau ou palléal (6, Figure II), fait de fines fibres de collagène, et de nombreuses cellules histiolympocitaires, s'étend entre les canaux alvéolaires et les acini d'un même lobule. Il devient beaucoup plus dense et fibreux quand il constitue des séparations interlobulaires et plus encore de véritables cloisons interlobulaires où passent les vaisseaux et les nerfs.

V. RAPPORTS ENTRE LE SEIN ET LES TISSUS AVOISINANTS :

Les rapports postérieurs de la glande se font à travers la bourse de Chassaignac (10, Figure I) avec le muscle grand pectoral (11, Figure I) et le muscle petit pectoral (12, Figure I) sous-tendant l'aponévrose clavi-coraco-axillaire (13, Figure I). On atteint ensuite le plan costal (14, Figure I) et les espaces musculaires et vasculo-nerveux intercostaux qui protègent la plèvre et le poumon (14).

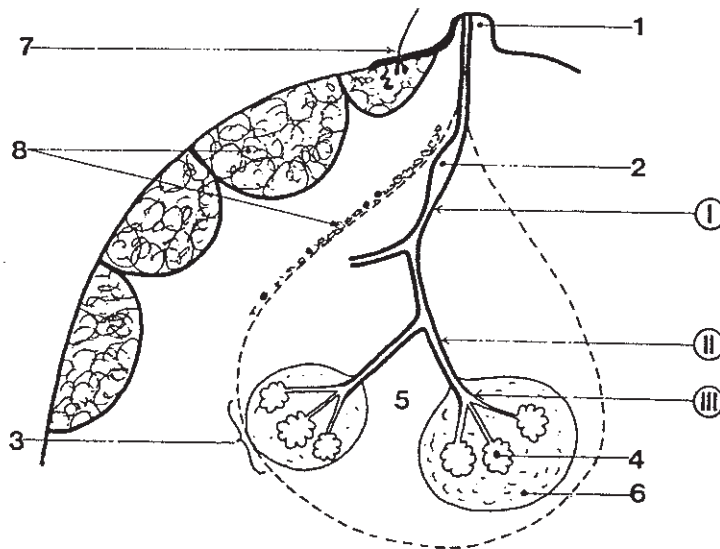


FIGURE II

Schéma de la constitution anatomique de la glande mammaire

(d'après référence 38)

- I. Galactophores de premier ordre
- II. Galactophores de deuxième ordre
- III. Galactophores de troisième ordre

- 1. mamelon
- 2. sinus lactifère.
- 3. lobule glandulaire
- 4. acinus
- 5. lobe mammaire
- 6. tissu palléal ou de manteau
- 7. aréole avec ses formations pilo-sébacées et sudoripares
- 8. tissu d'enveloppe et de charpente

VI. VASCULARISATION SANGUINE ET LYMPHATIQUE :

A. IRRIGATION SANGUINE :

1) Les artères :

Elles proviennent essentiellement des branches de l'artère axillaire (1, Figure III) prolongeant l'artère sous-clavière. Ce sont de dedans en dehors, l'artère thoracique supérieure (2, Figure III), la branche antérieure de l'artère acromio - thoracique (3, Figure III) et surtout l'artère mammaire externe (4, Figure III) encore appelée thoracique longue ou inférieure, qui apportent largement l'irrigation de la moitié externe de la glande à laquelle contribuent accessoirement les artérioles nées des artères intercostales postérieures (5, Figure III) d'origine aortique.

La moitié interne du sein doit sa vascularisation en partie aux artères précédentes mais aussi à une forte contribution de l'artère mammaire interne (6, Figure III) branche de la sous-clavière, soit directement, soit par de fins ramuscules issus des artères intercostales antérieures (7, Figure III) qu'elle émet (14, 22).

L'ensemble de ces sources artérielles va converger vers le sein, en formant un riche réseau anastomosique sous-cutané dont une maille constitue le cercle péri-mamelonnaire (8, Figure III). Les artérioles issues de cette formation superficielle vont s'enfoncer dans la profondeur en suivant les cloisons interlobulaires pour finalement se résoudre au niveau des acini et des canaux galactophores (14, 22).

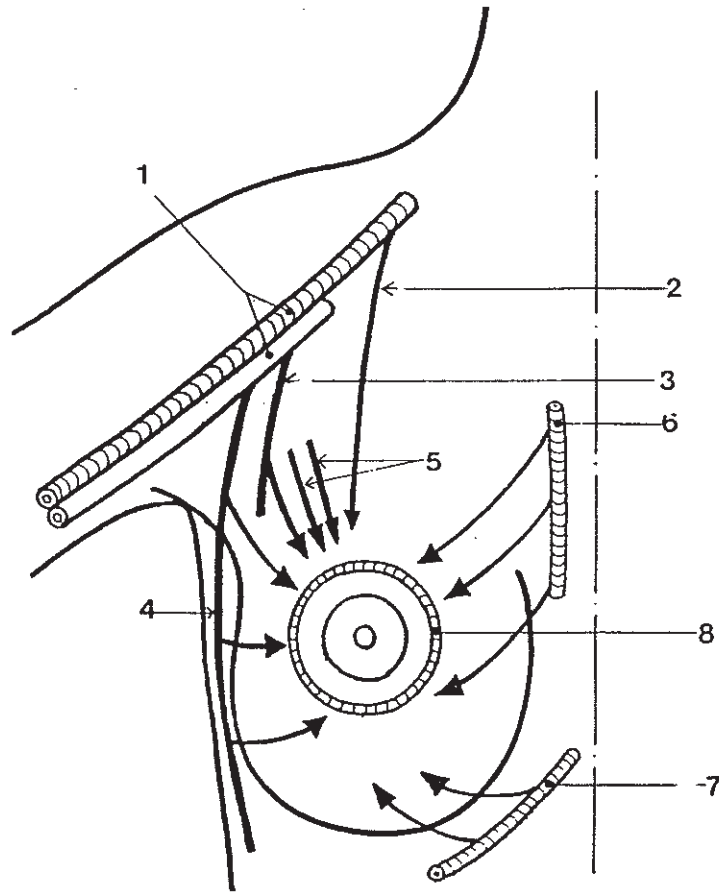


FIGURE III

Interprétation schématique de la vascularisation artérielle du sein

(d'après référence 22)

1. Artère et veine axillaires
2. Artère thoracique supérieure
3. Branche antérieure de l'artère acromio-thoracique
4. Artère mammaire externe ou thoracique inférieure
5. Artère intercostale aortique
6. Artère mammaire interne
7. Artère intercostale antérieure
8. Cercle artériel péri-mamelonnaire

2) Les veines :

Elles suivent un trajet parallèle à celui des artères, formant elles aussi un réseau sous-cutané plus superficiel que le réseau artériel, puisqu'il est souvent nettement visible chez le sujet normal.

Le cercle veineux de Haller est l'homologue du cercle artériel péri-mamelonnaire.

Les veines axillaires, sous-clavières et intercostales sont l'aboutissement de la circulation de retour de la glande mammaire (38).

B. LES VOIES LYMPHATIQUES :

1) Introduction :

Depuis les travaux de Engell (87), on sait que chez les malades atteints de cancer, des cellules néoplasiques passent en permanence dans le courant lymphatique et sanguin.

Dans la lutte de l'organisme contre le cancer, le ganglion apparaît comme le siège de réactions de défense visant à empêcher la propagation des cellules tumorales au-delà du ganglion.

Pour que ces réactions de défense se développent, il faut cependant que :

- le cancer soit immunogène, c'est-à-dire que les cellules tumorales possèdent des antigènes étrangers à l'hôte. Ceci est généralement le cas, en particulier pour les cancers du sein.

- le système immunitaire soit capable de reconnaître les antigènes tumoraux et de réagir contre eux (87).

2) Le drainage lymphatique externe :

a) Le pédicule externe :

Le pédicule externe ou axillaire, le plus important, draine la majeure partie du sein en regard de sa zone externe. Il est formé de 2 à 5 vaisseaux, émergeant des secteurs externes de la glande qui, après avoir suivi et contourné le bord inférieur du grand pectoral, pénètrent dans le creux axillaire. Cette voie principale se subdivise alors en trois chaînes secondaires :

- la chaîne thoracique supérieure.
- la chaîne mammaire externe.
- la chaîne postérieure ou sous-scapulaire.

Ces trois chaînes après avoir traversé éventuellement des relais ganglionnaires primaires, rejoignent le courant de la chaîne lymphatique de la veine axillaire. Citons encore la voie directe se rendant sans étape intermédiaire aux ganglions sus-claviculaires en passant en avant ou en arrière de la clavicule (14).

b) Les "barrières" ganglionnaires :

Les trois chaînes de division du pédicule principal externe rencontrent, avant de se jeter dans le courant lymphatique axillaire, différents ganglions qui sont :

- les ganglions thoraciques supérieurs rétro-pectoraux, au nombre de 2 à 3.
- les ganglions mammaires externes, plus nombreux, 3 à 7.
- et enfin les ganglions sous-scapulaires, 2 à 3.

Les ganglions axillaires atteints par les lymphatiques du sein directement ou indirectement, après relais dans les groupes précédents, constituent une "barrière" secondaire. Et ils sont très nombreux, dépassant la dizaine et se disposent parallèlement à l'axe vasculaire du bras, en avant et au-dessus du tronc veineux et de son canal collatéral, quand il existe (14).

c) Les voies efférentes :

Elles sont issues du carrefour lymphatique de l'aisselle et se dirigent vers les ganglions cervicaux sus-claviculaires et peuvent être considérées, suivant le trajet antérieur parcouru par les canaux lymphatiques, comme des relais primaires, secondaires mais surtout tertiaires (14).

3) Le drainage lymphatique interne :

a) Le pédicule interne ou médiastinal :

Il existe dans près de 40% des cas. Il provient de la zone interne de la glande mammaire et chemine vers l'aponévrose du muscle grand pectoral qu'il perfore ou contourne, formant ainsi deux faisceaux identifiables :

- le faisceau pré-pectoral qui traverse le quatrième espace intercostal et rejoint la chaîne mammaire interne.

- le faisceau sous-pectoral qui pénètre par le cinquième ou sixième espace intercostal et rejoint la chaîne mammaire interne (14).

b) Les "barrières" ganglionnaires :

Le courant lymphatique interne atteint l'important groupe ganglionnaire mammaire interne après avoir parfois effectué un relais intermédiaire dans les ganglions superficiels paramammaires et intercostaux profonds antérieurs (14).

c) Les voies efférentes :

Les voies efférentes des chaînes mammaires internes aboutissent aux ganglions cervicaux et médiastinaux et peuvent être considérées comme des relais secondaires ou tertiaires (14).

4) Le drainage lymphatique postérieur :

a) Le pédicule postérieur ou rétromammaire :

Il se rencontre dans moins de 20 % des cas. Il émerge de la face postérieure de la glande pour pénétrer sous le fascia du muscle grand pectoral et suivre ensuite le trajet des branches thoraciques des vaisseaux axillaires.

Le tronc se subdivise en trois faisceaux secondaires : transpectoral, interpectoral et pectoro-axillaire :

- le faisceau transpectoral (4 % des cas) : après avoir traversé les grand et petit pectoraux, il rejoint la chaîne thoracique supérieure, puis axillaire.

- le faisceau interpectoral ou voie de Grossman, le plus important, suit, après avoir perforé le grand pectoral, une branche de l'artère acromio-thoracique.

- le faisceau pectoro-axillaire (2 % des cas) : il traverse le muscle grand pectoral et rejoint la chaîne mammaire externe (14).

b) Les "barrières" ganglionnaires :

La plus importante est constituée par 5 à 7 ganglions jalonnant la chaîne de Grossman. Le ganglion intrapectoral de Rotter est tout à fait exceptionnel.

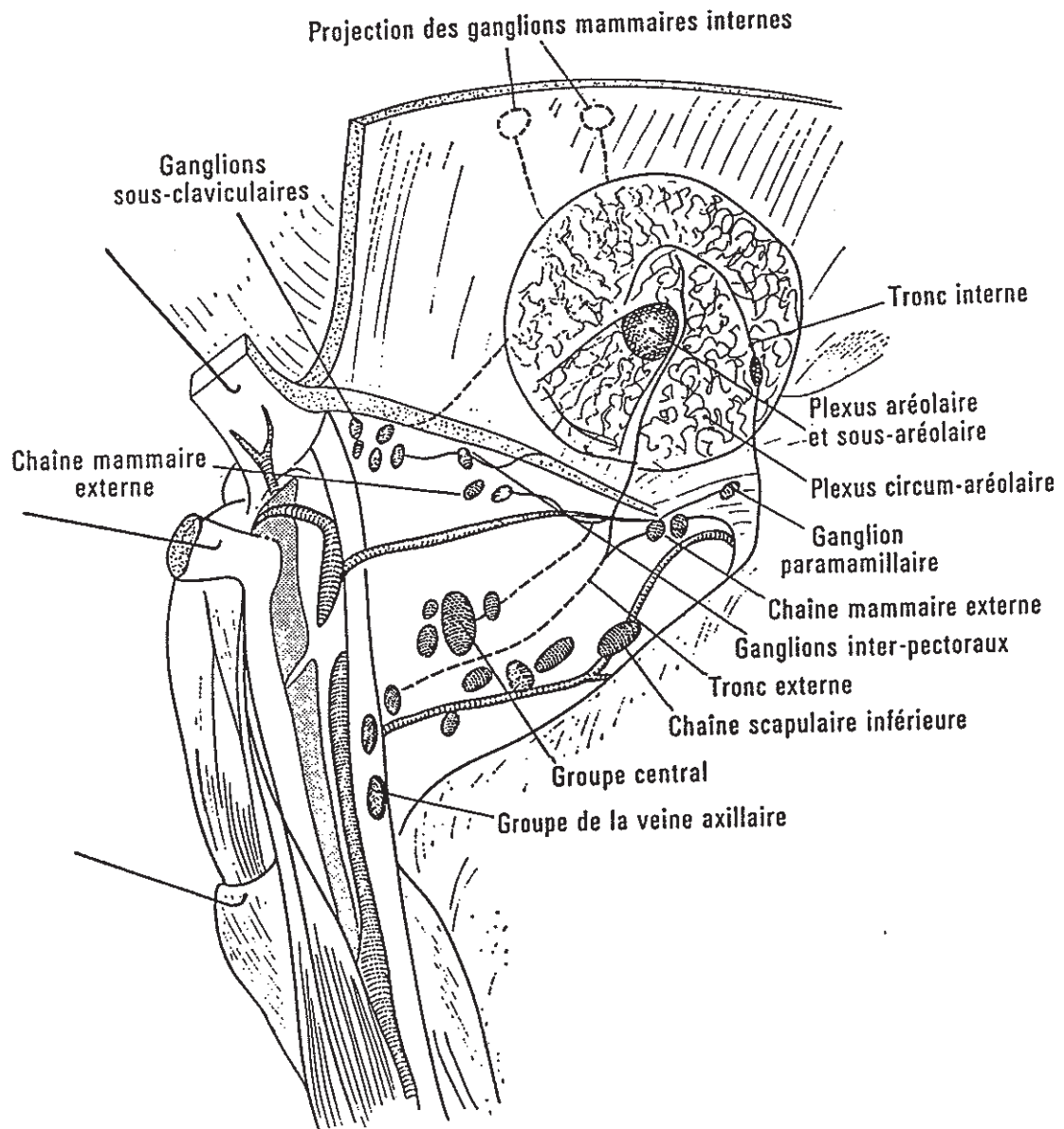
Les ganglions de la chaîne axillaire constituent dans la majorité des cas un relais secondaire. Pour les faisceaux accessoires (transpectoral et pectoro-axillaire), les ganglions thoraciques supérieurs et mammaires externes constituent le relais primaire et ceux de la veine axillaire l'étape secondaire. Très rarement la barrière mammaire interne est concernée (14).

c) Les voies efférentes :

Elles se confondent habituellement avec celles du courant externe et exceptionnellement avec celles du groupe interne (14).

5) Les voies aberrantes :

Les vaisseaux lymphatiques issus soit directement du sein, soit du relais mammaire interne, gagnent les ganglions sus-claviculaires ou axillaires opposés (14).



Lymphatiques de la région mammaire

(d'après référence 14)

VII. L'INNERVATION :

Les nerfs, abstraction faite des filets sympathiques qui se rendent à la glande mammaire avec les artères, proviennent de trois sources :

- des 2°, 3°, 4°, 5° et 6° intercostaux.
- des branches thoraciques du plexus brachial.
- de la branche sus-claviculaire du plexus brachial.

Ces nerfs se terminent :

- dans la peau (nerfs sensitifs).
- dans les fibres musculaires lisses de l'aréole et du mamelon (nerfs moteurs).
- sur les vaisseaux (nerfs vaso-moteurs).
- sur les éléments propres de la glande mammaire (nerfs sécréteurs) (14).

LES CANCERS DU SEIN

LES CANCERS DU SEIN

I. INTRODUCTION :

Les cancers du sein peuvent être regroupés en trois catégories selon leurs caractères anatomo-cliniques. On distingue :

- les carcinomes : Ils naissent du revêtement épithélial des canaux et lobules et sont définis en fonction de leur caractère infiltrant ou non.

- les tumeurs malignes non carcinomateuses : Ce sont les sarcomes mésenchymateux, mélanomes, lymphomes malins primitifs du sein.

- les métastases mammaires : Elles sont exceptionnelles et proviennent de cancers situés ailleurs (94).

Les carcinomes du sein représentent environ 98 % des tumeurs malignes du sein chez la femme, donc notre étude portera plus particulièrement sur ce groupe.

II. LES CARCINOMES :

A. INTRODUCTION :

Selon l'origine des éléments tumoraux au niveau de l'arbre galactophorique, on distingue deux types principaux de carcinomes :

- les carcinomes lobulaires, qui naissent du revêtement épithélial des lobules.

- les carcinomes canaux, qui se développent à partir des galactophores.

En fait, on admet que la majorité d'entre eux naissent au niveau de l'unité terminale ducto-lobulaire.

De plus, ces deux types de carcinomes peuvent être redéfinis en fonction de leur caractère infiltrant ou non (38).

B. LES CARCINOMES NON INFILTRANTS :

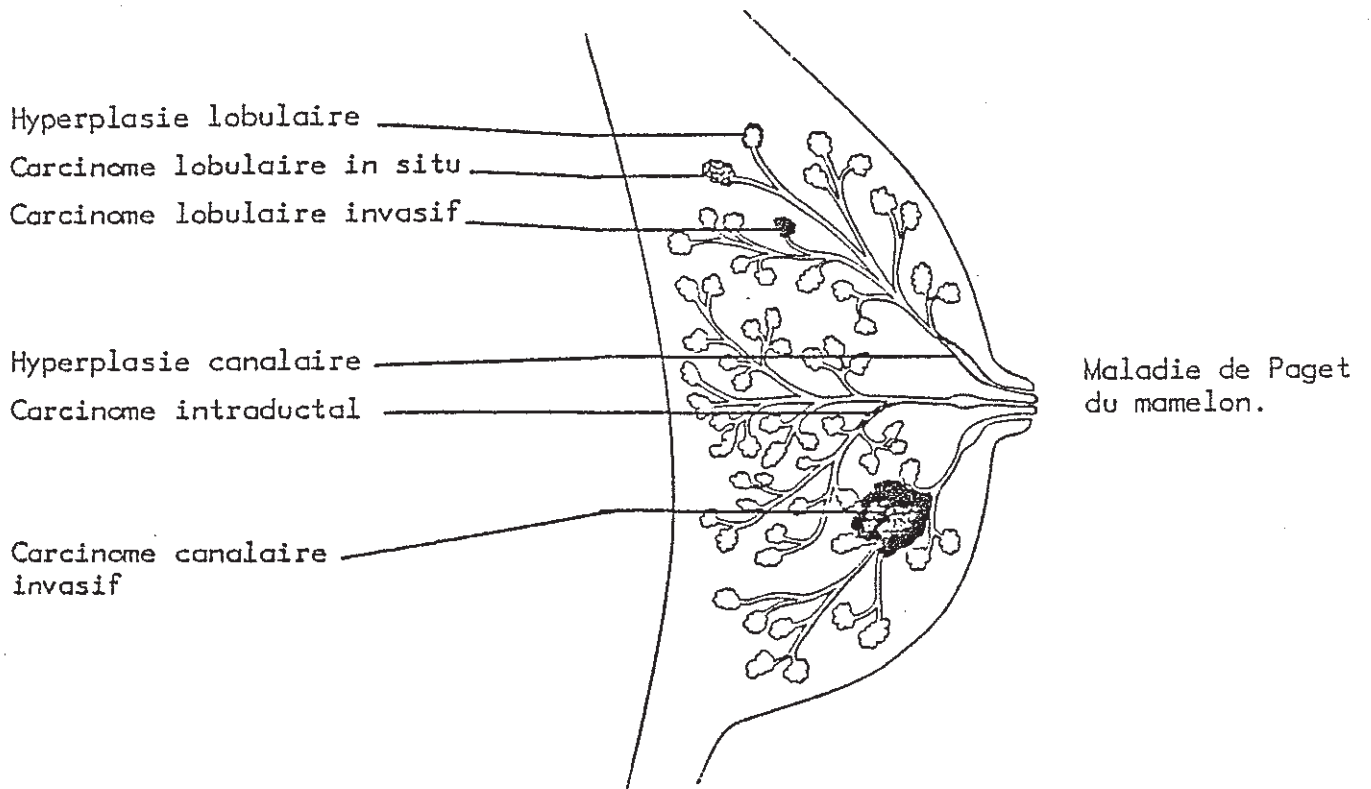
1) Définition histologique :

Il s'agit d'une prolifération de cellules présentant tous les caractères cytologiques de malignité.

Ces cellules restent encloses dans la lumière des canaux et lobules et ne doivent pas dépasser la basale, ni infiltrer le tissu conjonctif. Les canaux sont comblés et distendus par la prolifération de ces cellules (96).

2) Les carcinomes lobulaires non infiltrants :

Le cancer lobulaire se développe essentiellement dans la partie terminale des galactophores, c'est à dire à la jonction canaliculo-acineuse. Il est caractérisé par la prolifération et l'hyperplasie des cellules épithéliales qui obstruent les lumières acineuses. Au début l'aspect est celui d'acini solides bourgeonnants à partir du canal terminal intra-lobulaire. Puis la prolifération tumorale progresse le long du canal terminal et peut intéresser des canaux plus importants. Mais l'atteinte principale se fait au niveau du lobule dont l'architecture est conservée.



Localisation des carcinomes mammaires

(schéma référence 38)

Les cellules épithéliales deviennent plus volumineuses, turgescents, à bords cytoplasmiques indistincts, à gros noyaux ronds ou ovoïdes mais réguliers. Les canaux sont distendus par la prolifération tumorale et de diamètre augmenté. Les cellules myo-épithéliales persistent et la membrane basale est intacte (113).

3) Les carcinomes intra-canalaire non infiltrants :

Ces carcinomes se développent à partir de tout territoire excréteur de la glande mammaire. Les canaux sont dilatés et comblés par des cellules myoépithéliales polyédriques assez volumineuses. La paroi des conduits est épaissie par un tissu fibreux, généralement lymphoplasmocytaire. Il n'y a aucune effraction cellulaire hors de cette paroi (113).

Des variations surviennent progressivement dans les galactophores depuis la tumeur la plus différenciée jusqu'aux lésions très actives de haut degré de malignité.

a) Définition :

Selon l'O.M.S., la définition est la suivante : "carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux : massif, en comédons, papillaire et cribiforme.

L'impossibilité de mettre en évidence l'envahissement du tissu conjonctif signifie seulement qu'il n'a pu être démontré mais ne peut être complètement éliminé" (99).

b) Les formes typiques :

On observe tout d'abord l'apparition d'une forme papillaire. Elle est caractérisée par une multiplication atypique des cellules épithéliales qui forment des projections papillaires en doigt de gant. Ces papilles sont formées par empilement des cellules et habituellement dépourvues d'axe conjonctif central. Généralement cette forme ne présente pas une bonne vascularisation. Fréquemment les structures papillaires s'anastomosent, formant un réseau intra-canalair de cellules réalisant l'aspect d'un cancer cribiforme. Par suite d'une intense prolifération des cellules, la lumière des canaux est progressivement réduite puis oblitérée et le carcinome devient alors de forme massive (99). Sous cette forme, on n'observe que rarement une nécrose précoce des cellules centrales.

Ultérieurement, le galactophore se distend par suite de la croissance plus rapide de la tumeur. On observe une perte totale de la polarité des cellules et de nombreuses mitoses.

Ceci explique la nécrose car la croissance cellulaire n'est pas suivie par une vascularisation suffisante. Cette modification produit l'aspect typique d'un comédo-carcinome où parfois la nécrose est telle que seule une mince bande de cellules carcinomateuses encore vivantes persiste à la périphérie de la lumière des galactophores (23).

Le calcium se dépose souvent dans ces zones nécrotiques, créant des microcalcifications qui peuvent prendre de nombreuses configurations, allant de la petite tâche dense aux gros dépôts granuleux (99).

Dans la période terminale du carcinome galactophorique in situ, la paroi va s'effondrer et le stroma va être envahi. Cependant dans quelques cas, on assiste à une véritable guérison locale de la lésion. Les parois du galactophore cancéreux, qui sont infiltrées de lymphocytes s'épaississent, deviennent scléreuses avec formation de fibres élastiques et parfois se

calcifient. Les cellules carcinomateuses montrent des signes de souffrance, leur cytoplasme gonflé se clarifie et la membrane cytoplasmique disparaît. Le noyau se rétracte et se lyse.

Dans la forme intra-galactophorique pure, on ne rencontre pas d'atteinte métastatique des ganglions axillaires (23).

Remarque :

Il faut souligner :

- qu'un type architectural de même dénomination ne correspond pas toujours aux mêmes aspects histologiques. Ainsi, le type papillaire est réservé pour certains aux seules papilles à axe conjonctif, pour d'autres à des projections épithéliales pseudo-papillaires sans axe conjonctif.

- que généralement, il existe une association de tous les types architecturaux avec prédominance éventuelle de l'un d'eux.

c) Les formes particulières :

On peut rencontrer d'autres types de carcinomes intra-canalaires non infiltrants, présentant tous les mêmes caractères cytologiques de malignité que les formes typiques, mais auxquels s'adjoint une particularité supplémentaire.

C'est le cas des carcinomes intra-canalaires intrakystiques, correspondant à un carcinome intra-canaire papillaire survenant dans un kyste mammaire et y restant inclus ; ou encore des carcinomes intra-canalaires apocrines ou mucineux.

4) Extension des carcinomes non infiltrants :

La distinction entre carcinome canalaire et lobulaire non infiltrant n'est pas toujours aussi tranchée. En effet, certains carcinomes lobulaires peuvent diffuser dans les canaux extralobulaires et certains carcinomes canaux peuvent aller coloniser les lobules.

Cependant, il est important de conserver cette classification car il s'agit de deux entités particulières ayant leur biologie propre : en effet, le cancer né à partir du lobule, zone privilégiée hormonosensible, est beaucoup plus soumis au rythme physiologique de la femme. Ce type de cancer n'est d'ailleurs qu'exceptionnellement retrouvé chez la femme âgée et n'apparaît qu'en phase d'activité sexuelle.

A l'opposé, le carcinome canalaire non infiltrant survient chez des femmes plus âgées et a tendance à se propager de proche en proche le long des canaux (96).

C. LES CARCINOMES INFILTRANTS :

1) Introduction :

Après une atteinte locale in situ, contenue dans les limites des structures normales, l'atteinte tumorale devient invasive avec infiltration du conjonctif environnant. Le temps de latence entre le stade in situ et le stade invasif varie d'une tumeur à l'autre.

Sur le plan morphologique, les tumeurs qui naissent des lobules et celles qui naissent des canaux excréteurs se distinguent aisément tant qu'il s'agit d'une atteinte in situ ou débutante. Mais plus tard, lorsque les tumeurs progressent, la réaction du stroma ou l'extension de la tumeur le long des

canaux peut rendre difficile ou impossible l'identification de l'origine de la tumeur (23).

2) Les carcinomes lobulaires infiltrants :

Cliniquement, les formes typiques se présentent comme des lésions restreintes, irrégulières, mal limitées, infiltrant en tous sens le parenchyme mammaire. Au fur et à mesure que le carcinome s'accroît, on note une rétraction du mamelon et de la peau sans que jamais on n'observe d'écoulement. L'atteinte ganglionnaire est absente dans plus de 50% des cas. La lésion est bilatérale dans 1/5 des cas, soit simultanément, soit successivement entre 1 et 15 ans (23).

Le cancer lobulaire infiltrant se traduit par des couches de cellules cancéreuses isolées, en files indiennes, de taille variable. Elles sont séparées les unes des autres par un tissu de sclérose. Parfois ces travées s'enroulent concentriquement autour d'un galactophore distendu, bordé d'un épithélium aplati. On peut différencier cette zone du squirrhe développé à partir d'un carcinome galactophorique si on trouve une ou plusieurs plages de cancer lobulaire in situ en bordure de la zone infiltrée. Fechner (23) estime que, même si on ne rencontre pas d'image de carcinome lobulaire in situ, le seul aspect de files de cellules isolées, séparées par des travées de scléroses et s'organisant radicalement doit permettre de reconnaître l'origine lobulaire du cancer. Il explique cette assertion par le fait que la zone primitive du cancer ou que la lésion lobulaire in situ n'a pas été mise en évidence par les coupes (15, 23).

3) Les carcinomes canauxaires infiltrants :

a) carcinomes canauxaires infiltrants sans autre indication :

Il est encore appelé carcinome infiltrant S.A.I. .

Sa définition selon l' O.M.S. correspond à un "carcinome canalaire infiltrant n'entrant dans aucune autre catégorie et pouvant comporter des foyers de carcinome intracanalair " (111) .

Linell (111) a scindé ce groupe en deux sous-groupes : carcinome tubulocanalair et carcinome canalaire de type en comédons. Il les différencie de la façon suivante :

- carcinome tubulocanalair :

- origine au centre de la cicatrice radiaire et progression du carcinome tubuleux vers des formes indifférenciées.

- pas de croissance intracanalair.

- pas de cancérisation lobulaire.

- pas de Paget du mamelon.

- petites cellules et vestiges de cicatrices avec élastose.

- meilleur pronostic.

- carcinome canalaire de type en comédons :

- origine dans l'unité terminale ducto-lobulaire.

- croissance intracanalair.

- cancérisation lobulaire.

- Paget du mamelon possible.

- grandes cellules, pas de cicatrice avec élastose.

- pronostic moins bon (111).

b) Carcinomes canaux infiltrants avec composante intra-canaux prédominante :

75% des carcinomes canaux infiltrants comportent une composante intracanaux. Cela peut signifier :

- soit que le processus invasif est secondaire à la progression néoplasique d'un carcinome intracanaux.
- soit que la composante intracanaux n'est que le reflet de l'extension du processus invasif dans des canaux de voisinage siégeant dans ou en périphérie de la tumeur.

Le pourcentage de composante intracanaux est toujours difficile à apprécier en raison du caractère subjectif de cette appréciation, du nombre de coupes examinées et des faux aspects de croissance intracanaux de certains carcinomes canaux infiltrants.

Deux catégories sont parfois reconnues sur la base de l'importance quantitative de cette composante :

- carcinome intracanaux microinfiltrant : La composante intracanaux est minime, définie soit sur le pourcentage de surface tumorale (inférieur à 5 ou 10%), soit sur la mesure du plus grand diamètre (inférieur à 1mm).

- carcinome à composante intracanaux prédominante : C'est un carcinome dont la proportion intracanaux est au moins 4 fois plus importante que celle de la composante infiltrante (c'est-à-dire supérieure ou égale à 80 %) (111).

c) les comédo-carcinomes :

Les comédo-carcinomes évoluent dans la lumière des galactophores de moyen calibre pendant un temps variable, peut-être en raison de la relative épaisseur de la membrane basale.

Le diagnostic de comédo-carcinome infiltrant se fait sur des lésions dont 50 à 75 % contiennent des galactophores dilatés par des cellules tumorales avec nécrose centrale.

Le stroma est infiltré de petites travées et de nids de cellules lymphocytaires entre les galactophores distendus.

Cliniquement, certains cancers ne se révèlent que par un écoulement séro-purulent, plus ou moins nécrotique, hématique ou puriforme. D'autres se révèlent par une maladie de Paget.

Le diamètre moyen est de 1,5 cm. Une sensibilité douloureuse peut apparaître mais on ne note jamais de rétraction de la peau ou du mamelon, d'oedème ou de fixation profonde de la glande. Dans ce cas, la mammographie révèle souvent des calcifications.

Macroscopiquement, les tissus examinés montrent une grande variabilité allant d'un aspect pratiquement normal à des zones contenant des galactophores dilatés, pour lesquels la pression en fait sourdre un matériel nécrotique, blanc, mou, rappelant les comédons cutanés.

Microscopiquement, on observe les mêmes modifications cellulaires que dans le carcinome in situ. Tout d'abord, on assiste à une prolifération des cellules bordant les galactophores, constituant des papilles qui se projettent dans la lumière. A un degré de plus, les projections papillaires s'anastomosent, formant une masse tumorale réalisant l'aspect cribiforme. L'architecture papillaire disparaît et les cellules perdent leur polarité. Il n'y a pas encore de nécrose centrale. Ultérieurement, la lumière des galactophores, distendue, est remplie par la tumeur qui est alors massive.

L'anaplasie est marquée et les mitoses sont fréquentes. A la partie centrale, la nécrose tumorale s'installe progressivement, déterminant l'aspect classique de comédo-carcinome. Du calcium se dépose souvent, réalisant des microcalcifications qui sont souvent le seul signe de la tumeur décelée par mammographie.

La tumeur végétant dans les galactophores s'accroît aux deux extrémités :

- vers le haut, par une multiplication assez régulière des cellules de la couche interne de l'épithélium avec de petites touffes papillaires.

- vers le bas, par une distension des galactophores ramifiés sus-lobulaires, avec présence d'éléments cellulaires bien différenciés, épaississant l'épithélium avec formation de papilles isolées, sans axe conjonctif. Au fur et à mesure que la tumeur s'étend, l'aspect devient cribiforme, massif, puis se nécrose en son centre.

Avec moins de 10 % d'infiltration du stroma, le nombre de ganglions envahis reste peu important. Mais plus le degré de l'infiltration sera marqué, plus le nombre de ganglions envahis sera élevé (24, 99).

d) Les carcinomes tubuleux :

La définition selon l'O.M.S. est la suivante : "Carcinome infiltrant extrêmement différencié dont les cellules sont régulières et disposées en tubules bien structurés, typiquement faits d'une seule couche cellulaire et entourés d'un stroma abondant" (111).

La tumeur est constituée par une infiltration de formations pseudo-canaliaires, situées sans ordre dans un stroma lâche, riche en cellules fibroblastiques. L'épithélium de bordure ne montre qu'une seule couche de cellules uniformes, cuboïdes, avec un noyau rond, central, régulier.

Une composante in situ est généralement associée au carcinome tubuleux. Le plus souvent, c'est un carcinome de type cribiforme, mais des formes micropapillaires et massives ont aussi été identifiées. On peut aussi, au sein de ces structures, rencontrer une zone de nécrose centrale avec des microcalcifications, ressemblant de ce fait au comédo-carcinome.

Le stroma, discrètement oedémateux, assez lâche, peuplé de fibroblastes, peut également être scléreux et dense, ressemblant alors au tissu conjonctif de la glande mammaire voisine intacte.

Le carcinome tubuleux peut être parfois pris pour une adénose sclérosante. Le diagnostic différentiel va reposer sur le fait que :

- le carcinome tubuleux est caractérisé par l'absence de cellules myoépithéliales et la présence de pseudo-kystes est le propre de l'adénose sclérosante.

- l'épithélium de bordure ne montre qu'une seule couche de cellules pour le carcinome tubuleux, alors que les galactophores terminaux sont constitués d'une double couche de cellules avec par endroits une hyperplasie épithéliale et une ou plusieurs couches de cellules myoépithéliales pour les adénoses sclérosantes.

Cette forme semble bénéficier d'un bon pronostic. Il faut savoir cependant que la multicentricité et la bilatéralité sont fréquentes (41, 54).

e) Les carcinomes muqueux et colloïdes-muqueux :

Tout carcinome bien différencié peut sécréter de la mucine. Il est nécessaire de distinguer tant pour le pronostic que pour le traitement, deux variétés de carcinomes.

Ce sont :

- les carcinomes primitivement muqueux et colloïdes-muqueux.
- les carcinomes sans type particulier, mais qui en certains endroits subissent une différenciation mucoïde avec infiltration colloïde du stroma.

Macroscopiquement, les tumeurs muqueuses et colloïdes muqueuses sont mal ou non encapsulées, assez discrètes.

Microscopiquement, elles sont constituées par des groupes de cellules trabéculaires ou pseudo-acineuses qui paraissent flotter dans une substance de fond mucoïde ayant remplacé le stroma.

Les cellules épithéliales, formant parfois de véritables acini montrent des gouttelettes de mucus. La partie apicale de ces acini est abrasée par le mucus expulsé dans la lumière de l'acinus. Mais souvent le pôle sécrétant est inversé et le mucus est expulsé par la partie basale si bien que les groupes de cellules sont noyés au sein de nappes de substances mucoïdes et tendent à disparaître, véritablement victimes de leur propre sécrétion.

D'après une étude morphologique, on peut cependant distinguer :

- les tumeurs à cellules muqueuses pures : elles sont constituées de formations trabéculaires, qui ne sont que la transformation des cellules acineuses en cellules muco-sécrétantes et dont le cytoplasme est distendu par une énorme vacuole de mucus. Cette forme peut présenter le premier stade vers le cancer colloïde-muqueux.

- les tumeurs colloïdes muqueuses pures : elles comportent au milieu d'une abondante substance gélatineuse, des masses carcinomateuses limitées, généralement localisées au pourtour des nappes colloïdes (24, 47).

f) Les carcinomes métaplasiques :

On regroupe sous ce terme différents types de carcinomes canauxaires infiltrants qui présentent des remaniements métaplasiques importants : carcinomes épidermoïdes, carcinomes à cellules fusiformes, carcinomes chondroïdes ou ostéoïdes (111).

** les carcinomes épidermoïdes :*

Le véritable carcinome épidermoïde est rare.

Macroscopiquement, la tumeur est assez large. Bien ou mal limitées, ces tumeurs sont constituées de plusieurs nodules, souvent kystiques, avec une cavité centrale unique ou multiple.

Microscopiquement, la différenciation épidermoïde se situe en bordure ou près des kystes et des foyers de nécrose. Elle se rencontre au contact des cancers galactophoriques.

La morphologie épidermoïde se traduit sous forme de travées formées tantôt de petites cellules, tantôt de grosses cellules.

La transformation épidermoïde peut se rencontrer dans différentes lésions mammaires : cytosarcome phyllode, fibro-adénome, mastose kystique, galactophores normaux aux environs d'un carcinome galactophorique. Mais elle peut apparaître également dans les cancers infiltrants, plus ou moins nécrosés et kystiques, et se retrouver au niveau de la plupart des métastases ganglionnaires. Rien n'explique cette transformation. Son existence ne modifie en rien l'évolution et le pronostic du cancer (24).

* les carcinomes avec métaplasie ostéo-cartilagineuse :

Le rôle des cellules myoépithéliales est primordial dans la formation de plages cartilagineuses et/ou osseuse ; en effet, par sécrétion de mucopolysaccharides acides, principalement d'acide chondroïlique sulfurique, les cellules myoépithéliales se transforment en chondroblastes ou chondrocytes.

Les formes de carcinomes mammaires humains avec métaplasie ostéo-cartilagineuse sont particulièrement rares (24).

g) les carcinomes médullaires :

Les carcinomes médullaires sont un type peu fréquent de carcinomes canaux, et sont habituellement considérés comme ayant un meilleur pronostic que les autres formes infiltrantes.

D'après les caractéristiques microscopiques de la tumeur, le mode de croissance de celle-ci a été désigné comme :

- syncytial quand plus de 75 % de la tumeur a une croissance de ce type.

- non syncytial quand moins de 75 % de la tumeur a une croissance de ce type.

L'aspect syncytial se caractérise par l'anastomose de larges plages de cellules, à limites cytoplasmiques indistinctes.

Cet agencement doit être distingué de l'aspect trabéculaire de certains carcinomes canaux, caractérisé par des travées étroites de cellules à limites cytoplasmiques nettes, et par l'absence d'aires d'anastomose.

La différenciation microglandulaire focale ou une infiltration focale minime en périphérie pourrait être admise, mais en l'absence de certitudes

concernant ces deux facteurs, ils sont maintenus comme critères de carcinomes médullaires atypiques.

L'impression d'avoir une tumeur bien délimitée par rapport au tissu voisin a été confirmée par des examens microscopiques. De rares exceptions ont été observées quand il était microscopiquement évident que la tumeur infiltrait les structures adjacentes ; mais dans la majorité des cas, les contours de la tumeur apparaissent comme circulaires et lisses.

En se basant sur les observations faites dans des études précédentes, chaque carcinome peut être rangé dans la classification suivante :

- carcinome médullaire typique.
- carcinome médullaire atypique.
- carcinome canalaire infiltrant non médullaire.

Une tumeur avec un modèle de croissance syncytial, complètement circonscrite, avec une infiltration mononucléée diffuse du stroma, un grade nucléaire 1 ou 2, sans composante intracanaulaire ou plage de différenciation microglandulaire, entre dans la catégorie des carcinomes médullaires typiques.

Toute déviation par rapport à ces critères classera alors les carcinomes dans les catégories atypiques ou non médullaires.

S'il n'y a pas plus de deux différences par rapport aux critères des carcinomes médullaires typiques, la lésion sera classée dans la catégorie atypique. S'il y en a plus de deux, la désignation de carcinome médullaire sera rejetée.

Une croissance syncytiale (75 % ou plus) est nécessaire pour que le carcinome soit inclus dans les catégories typique et atypique (selon le cas). La dénomination de carcinome canalaire infiltrant non médullaire va

correspondre à une tumeur dont la croissance syncytiale est de moins de 75 %, ou à une absence de trois critères typiques de carcinome médullaire (et à plus forte raison si les deux sont conjugués).

Les âges d'apparition de ces carcinomes varient peu pour les trois groupes. L'âge moyen est de 52 ans pour les carcinomes médullaires typiques, 51 ans pour les atypiques et 49 ans pour les non médullaires (24, 88, 111).



h) les carcinomes sécrétants :

En 1966, Mc Divitt et Stewart (111) ont décrit une variété peu courante de carcinome mammaire apparaissant chez l'enfant, et qu'ils ont désigné sous le terme de "carcinome juvénile".

La même pathologie étant observée chez l'adulte, il est plus judicieux de la dénommer carcinome sécrétant (111).

Deux points distinctifs le caractérisent. Il s'agit de :

- la présence de grandes quantités de sécrétions intra et extra-cellulaires.
- du cytoplasme granuleux et éosinophile de ces cellules.

Ces carcinomes semblent avoir un meilleur pronostic que les autres carcinomes mammaires. Cependant, deux cas de métastases des ganglions axillaires et un cas de récurrence locale ont été rapportés.

Microscopiquement, deux types de cellules ont pu être identifiés et ont été désignés arbitrairement par cellules de type A et B, en fonction des variations au niveau de leur cytoplasme et de la distribution du matériel sécrétoire.

Les cellules de type A sont légèrement granuleuses et ont un abondant matériel sécrétoire.

Les cellules de type B sont de forme ronde ou polygonale avec des cytoplasmes finement granuleux ou des vacuoles.

Dans les deux cas, les sécrétions sont constituées en majorité par des mucopolysaccharides.

Ces deux types de cellules sont toujours associés, et généralement un des deux prédomine.

Dans ces tumeurs, les cellules sont rangées en grappes bien définies et reliées les unes aux autres par des desmosomes et des interdigitations cytoplasmiques. Les lumières intracytoplasmiques sont nombreuses et remplies d'un matériel granuleux diffus. De nombreuses microvillosités sont projetées à la fois dans les lumières intracytoplasmiques et extracellulaires.

Les lumières extracellulaires ont généralement une taille plusieurs fois supérieure à la plus grande des lumières intracytoplasmiques. La faible quantité ou l'absence de sécrétion rencontrée dans les cellules disposées autour de ces lumières suggère que ces cellules se sont vidées de leurs sécrétions dans les lumières extracellulaires.

Certaines tumeurs présentent une composante intracanalair, d'autres une composante lobulaire. Dans ce cas, les lobules sont distendus par les cellules tumorales et en certains endroits montrent une coalescence.

Microscopiquement, ces tumeurs ont des contours irréguliers et présentent des aires d'infiltration avec une extension irrégulière des cellules tumorales dans le stroma.

Les lésions métastatiques des ganglions axillaires présentent des sécrétions abondantes, identiques à celles de la tumeur primitive.

Les carcinomes sécrétants sont bien distincts des autres carcinomes produisant de la mucine, et le caractère différentiel est l'absence de membrane autour des gouttelettes de mucus dans les carcinomes sécrétants.

L'âge des patientes développant ce type de cancer se situe entre

9 et 69 ans. Une étude des récepteurs aux stéroïdes au sein de ces tumeurs serait donc intéressante pour déterminer la ou les différences entre des tumeurs qui se développent à un âge prépubertaire et celles qui se développent à l'âge adulte (111).

i) les cylindromes du sein :

Le diagnostic de cylindrome est très important car il semble jouir d'un excellent pronostic. En effet, aucun cas d'envahissement des ganglions axillaires n'a été rapporté, et la récurrence ou les métastases à distance restent peu fréquentes.

Identiques dans leur morphologie à ceux rencontrés dans les glandes salivaires et les voies respiratoires supérieures, ces carcinomes ne représentent qu'un faible pourcentage des cancers du sein.

Le terme de cylindrome vient de l'aspect des "cylindres" de matériel extracellulaire englobés dans des massifs cellulaires et donnant un aspect cribiforme caractéristique.

Ces tumeurs sont de consistance ferme, non encapsulées et il est impossible de définir leur contour sur la base du seul examen visuel.

Sur le plan histopathologique, ces carcinomes sont constitués de deux types de cellules qui sont respectivement :

- de petites cellules basaloïdes ; de loin les plus nombreuses.
- de cellules épithéliales cuboïdes qui entourent de vraies lumières glandulaires.

L'agencement des cellules basaloïdes va déterminer différents types architecturaux : compact, cribiforme et tubuleux, souvent associés, mais avec prédominance de l'un d'eux. Le type cribiforme est le plus souvent rencontré. Il est constitué de massifs creusés de pseudo-kystes contenant un matériel mucoïde. Ce matériel extracellulaire est synthétisé par les cellules

tumorales et correspond à l'accumulation de matériel de membrane basale, de glycoprotéines et parfois de collagène.

Dans le type tubuleux, on ne rencontre pas de vrais tubes glandulaires ; les lumières sont entourées de une à trois couches de petites cellules basaloïdes sans orientation particulière.

Il faut savoir que deux types de mucine peuvent être identifiées dans le cylindrome :

- une siégeant dans les pseudo-kystes et colorée par le bleu Alcian.
- une contenue dans les vraies lumières glandulaires et colorée par le P.A.S. .

Ces carcinomes apparaissent entre l'âge de 55 et 65 ans, chez les femmes ménopausées.

Pour ce qui est du traitement, les différents auteurs sont d'accord pour dire qu'une simple excision locale n'est pas suffisante et que la mastectomie est le traitement le plus approprié.

Il est à noter que les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone n'ont pas été mis en évidence, ce qui laisse supposer pour ces tumeurs un statut non hormono-dépendant.

Les cylindromes du sein peuvent développer des récurrences ou des métastases des années après la découverte de la tumeur primitive. Le suivi à long terme est donc très important (111, 119).

j) Les carcinomes apocrines :

Ils sont formés essentiellement de cellules à abondant cytoplasme éosinophile, rappelant celui des carcinomes métaplasiques.

Le caractère apocrine peut se rencontrer dans différents types de cancers, mais la forme pure (ou prédominante) entre seule dans la catégorie des carcinomes apocrines.

Haagensen (111) a imposé des critères d'identification pour en accepter le diagnostic :

- la tendance des cellules tumorales à se projeter et à se vider de leur cytoplasme dans la lumière des glandes.

- la persistance de myofibrilles identifiables par microscopie électronique à la base des cellules des galactophores.

Mais ces critères ne sont pas spécifiques, puisque la glande mammaire est une glande apocrine et que le bourgeonnement cellulaire se rencontre dans toutes les lésions hyperplasiques ou carcinomateuses du sein. La persistance de myofibrilles est également aussi fréquente. L'absence de critères bien spécifiques explique que la fréquence de ce carcinome varie selon les auteurs de 1 à 4 %.

Macroscopiquement, la tumeur est de taille variable, pouvant atteindre plus de 7 centimètres dans le plus grand diamètre avec une moyenne de 5 centimètres. Elle prédomine dans le quadrant supéro-externe.

Microscopiquement, les types peuvent être intra-galactophoriques ou infiltrant, ou les deux. Ce cancer peut aussi présenter un caractère papillaire ou des zones de sécrétion mucoïde.

L'invasion lymphatique se fait dans 50 % des tumeurs (24).

III. LES AUTRES FORMES CLINIQUES :

A. LA MALADIE DE PAGET DU MAMELON :

Cliniquement, les lésions se présentent sous des aspects variables :

- lésions superficielles et / ou écoulement mamelonnaire.
- rougeur et rugosité du mamelon s'accompagnant de petites vésicules eczématiformes semblant guérir mais qui réapparaissent

rapidement laissant la place à des croûtelles qui, arrachées, extériorisent une érosion circulaire ou plus souvent transversale en forme de fissure avec des bords granulomateux.

- l'écoulement mamelonnaire sanguinolant peut être spontané ou apparaître après l'arrachement des croûtelles, mais il est alors davantage une exsudation ; cependant, un écoulement plus ou moins abondant peut se produire qui provient alors des galactophores sous-jacents et du carcinome intra-galactophorique.

Dans 33 % des cas, on note des symptômes douloureux et/ou des démangeaisons auxquels s'ajoute dans 20 % une tumeur de la glande ; mais la rétraction du mamelon est rarement observée et jamais le processus n'est bilatéral.

Il est nécessaire de différencier la maladie de Paget avec masse intra-glandulaire, des carcinomes qui s'étendent de la glande vers le mamelon et l'aréole et qui envahissent l'épiderme. Cliniquement l'aspect diffère : le mamelon et l'aréole sont fixés et rétractés tandis que dans le Paget, l'érection mamelonnaire et la mobilité sont conservées.

Trois hypothèses sont soulevées pour expliquer la maladie de Paget :

- invasion de l'épiderme par migration de métastases à partir d'un carcinome galactophorique.
- transformation in situ des cellules épidermiques.
- coexistence des deux cancers.

La première hypothèse est la plus largement acceptée (26).

B. LES TUMEURS PHYLLODES :

Moins rares qu'il n'est classique de le dire, les tumeurs phylloides du sein sont, dans leur grande majorité, des tumeurs bénignes mais dont l'évolution paraît capricieuse et imprévisible. En effet, si certaines formes

peuvent guérir définitivement par une simple biopsie excrèse, d'autres, d'aspect clinique initial identique, récidivent localement de manière désespérante en dépit d'interventions répétées ; enfin dans certains cas, on observe une évolution vers la malignité avec métastases à distance.

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs bitissulaires, développées à partir des composants épithélial et conjonctif de la glande mammaire. La prolifération conjonctive est disharmonieuse et prend le pas sur les éléments épithéliaux ; elle devient progressivement plus dense et plus atypique et peut devenir sarcomateuse.

Histologiquement, tous les types depuis la forme bénigne jusqu'à la forme maligne peuvent se voir. Ces tumeurs ont une composante épithéliale faite de tubes galactophoriques amincis dont la lumière a disparu et une composante conjonctive formée de substance collagène et de cellules fibroblastiques.

Quatre types de tumeurs phyllodes ont été décrits :

- le type 1 ou fibroadénome phyllode, est un fibroadénome végétant intra-canaux plus riche en cellules conjonctives que le fibroadénome banal et comportant des remaniements oedémateux.

- le type 2 comporte, outre une grande densité des éléments conjonctifs assez régulièrement répartis, une fréquente disposition fasciculée de ceux-ci et de possibles remaniements nécrotiques.

- le type 3 diffère du type précédent par une disposition inhomogène des éléments conjonctifs. Des foyers métaplasiques sont possibles.

- le type 4 ou sarcome phyllode correspond à une tumeur maligne franche ayant plus ou moins effacé la composante épithéliale. Il se caractérise par la présence de formations tubuliformes au sein de la prolifération tumorale.

L'envahissement ganglionnaire loco-régional est rarissime.

La fréquence des tumeurs phyllodes est faible et ne représente que 3 à 4 % des tumeurs mammaires.

Il existe une certaine liaison entre le type histologique et l'âge. En effet, le type 1 se voit plutôt chez des malades jeunes (moyenne 42 ans) et le type 4 chez des femmes plus âgées (moyenne 56 ans). Pour les types 2 et 3, les âges sont intermédiaires.

Spontanément, les tumeurs phyllodes ont une évolution très longue et une surveillance prolongée s'impose (97).

C. LES SARCOMES MAMMAIRES :

Les sarcomes mammaires peuvent naître directement des tissus conjonctifs normalement présents dans la glande, mais aussi dériver de la composante conjonctive d'un fibroadénome préexistant.

C'est la chirurgie qui reste le traitement principal de la tumeur primitive. La majorité des auteurs préconisent une mastectomie simple dans tous les cas. Les mêmes constatations s'appliquent au traitement des récurrences locales et des métastases : la mastectomie reste la thérapeutique la plus efficace.

Les récurrences locales sont particulièrement fréquentes, et se manifestent souvent rapidement après l'exérèse de la tumeur primitive. Par ordre de fréquence décroissante, les localisations rencontrées sont : les os, la peau et le tissu sous-cutané, l'encéphale et le foie.

La survie sans rechute de ces malades est d'environ : 90 % à 1 an, 60 % à 3 ans et 55 % à 5 ans, le risque léthal devenant faible après 3 ans (98).

D. LES CLASSIFICATIONS DES CANCERS DU SEIN :

1) Introduction :

Divers systèmes de classification ont été successivement élaborés afin d'essayer de mieux évaluer l'évolution des cancers.

Actuellement, trois groupes de classification sont retenus et font intervenir des caractères histologiques, histopronostiques et histopathologiques.

Ces trois critères vont permettre au clinicien de mieux appréhender la gravité et l'évolution du cancer.

2) Classification histologique de l'O.M.S. (94) :

<u>a) Tumeurs épithéliales malignes :</u>	<u>fréquence</u>
a1) Non infiltrantes :	
- carcinome canalaire in situ	3 %
- carcinome lobulaire in situ	1 %
a2) Infiltrantes :	
- carcinome canalaire infiltrant S.A.I.	
- carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante	76 %
- carcinome lobulaire infiltrant	4 %
- carcinome mucineux (colloïde)	1 %
- carcinome médullaire	1 %
- carcinome papillaire	2 %
- carcinome tubuleux	
- carcinome cylindromateux	
- carcinome sécrétant (juvénile)	

- carcinome apocrine 0,1 %
- carcinome métaplasique :
 - type épidermoïde
 - type à cellules fusiformes
 - type chondroïde et ostéoïde
- autres
- a3) maladie de Paget du mamelon

b) Tumeurs à la fois conjonctives et épithéliales :

- b1) cytosarcome phyllode malin 0,7 %
- b2) carcinosarcome

c) Autres tumeurs malignes :

- c1) sarcomes des tissus mous 0,7 %
- c2) tumeurs malignes de la peau
- c3) lymphomes malins 0,6 %

d) Tumeurs malignes (épithéliales) non classées : 10 %

e) Tumeurs métastatiques : 0,02 %

3) Classification histopronostique de Scraff, Bloom et Richardson (94):

Elle comporte l'analyse de trois caractères côtés chacun de 1 à 3 :

- le degré de différenciation ou aptitude de la tumeur à former des tubes.

- le degré d'anisonucléose ou importance des inégalités nucléaires.

- l'importance de l'activité mitotique jugée après avoir parcouru au moins une vingtaine de champs en périphérie de la tumeur au grossissement 400 et en appréciant le nombre maximum de mitoses trouvé en un seul champ.

Les trois caractères sont cotés chacun de la façon suivante :

- formation de tubes

- partout = 1

- parfois = 2

- nulle part = 3

- anisonucléose :

- faible = 1

- modérée = 2

- partout intense = 3

- mitoses : nombre maximum pour un champ au grossissement 400 :

- inférieur ou égal à 1 = 1

- égal à 2 = 2

- supérieur ou égal à 3 = 3

L'addition de ces trois chiffres conduit à un total variant de 3 à 9 et délimitant 3 groupes :

- celui des 3, 4 et 5 correspondant au grade I de pronostic favorable.

- celui des 6 et 7 au grade II de pronostic moyen.

- celui des 8 et 9 au grade III de pronostic plus sombre.

4) Classification clinique T.N.M. (8) :

T : Tumeur primitive :

TX : détermination de la tumeur primitive impossible.

TO : pas de signe de tumeur primitive.

Tis : carcinome in situ : carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension :

- T1a : inférieure ou égale à 0,5 cm.

- T1b : supérieure à 0,5 cm et inférieure ou égale à 1 cm.

- T1c : supérieure à 1 cm et inférieure ou égale à 2 cm.

T2 : tumeur supérieure à 2 cm et inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau :

- T4a : extension à la paroi thoracique.

- T4b : oedème (y compris la "peau d'orange"), ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.

- T4c : à la fois 4a et 4b.

- T4d : carcinome inflammatoire.

N : Adénopathies régionales :

NX : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.

NO : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.

N1 : ganglions axillaires homolatéraux mobiles.

N2 : ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.

N3 : ganglions mammaires internes homolatéraux envahis.

M: Métastases à distance :

MX : détermination impossible de l'extension métastatique.

MO : absence de métastase à distance.

M1 : présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires).

Remarque :

Les carcinomes inflammatoires, classés T4d sont individualisés par la notion de phase évolutive ou PEV :

- la PEV 1 correspond aux formes ayant doublé de volume dans les six mois précédant la consultation, elles ne sont donc le plus souvent identifiables que par l'interrogatoire.

- la PEV 2 concerne les formes avec manifestations inflammatoires (oedème et /ou érythème) localisées en regard de la tumeur.

- la PEV 3, les formes avec manifestations inflammatoires diffuses à tout le sein.

- la PEV 0 concerne toutes les autres formes (5).

La classification PEV a été définie par l'institut Gustave Roussy.

E. CANCER DU SEIN ET METASTASES :

1) Introduction :

Les métastases se font essentiellement par voie lymphatique ; la dissémination sanguine s'effectue à partir de l'atteinte ganglionnaire, mais peut cependant se faire parfois directement à partir de la tumeur elle-même.

Pour cette raison, l'atteinte métastatique des ganglions constitue un facteur pronostique essentiel permettant d'apprécier la gravité de l'atteinte.

L'envahissement métastatique des ganglions axillaires est retrouvé dans environ 70 % des cas de cancers du sein opérables d'emblée et reste lié au siège de la tumeur, à sa taille et au type histologique du carcinome.

L'envahissement des ganglions interpectoraux de Rotter n'est qu'inconstamment retrouvé. Il est fortement lié à l'envahissement des ganglions axillaires.

La chaîne mammaire interne est envahie dans environ 30 % des cas. Cet envahissement est lié à celui des ganglions axillaires et d'autant plus fréquent que le nombre de ganglions axillaires envahis est grand (ou en cas de siège central ou interne de la tumeur).

L'envahissement des ganglions sus-claviculaires est fonction de l'atteinte des ganglions du sommet de l'aisselle (16).

Les cibles privilégiées des métastases sont les os et particulièrement le rachis, relié au sein par des voies lymphatiques et sanguines directes. Les métastases pulmonaires et hépatiques sont ensuite les plus fréquemment retrouvées.

2) Les métastases osseuses :

Ce sont les plus fréquentes mais aussi les plus précoces.

Elles peuvent être de différents types :

- les métastases de type ostéolytique touchent essentiellement les vertèbres qui s'écrasent, le bassin, la tête fémorale et le crâne.

- le type ostéoplastique ou condensant présente des masses osseuses irrégulières donnant l'aspect d'os de marbre avec épaissement périosté. 5 % seulement des métastases sont de ce type.

Les métastases peuvent également se situer au milieu de la moelle osseuse et n'avoir aucune traduction radiologique. La recherche des éléments tumoraux peut être faite systématiquement par ponction sternale. L'invasion de la moelle par les cellules cancéreuses est d'un pronostic très défavorable.

Les douleurs osseuses non calmées par les antalgiques, ainsi que les fractures pathologiques doivent faire penser à une métastase osseuse.

Chez les femmes porteuses de métastases osseuses, la tumeur de type ostéolytique présente constamment une activité. L'ostéolyse métastatique pourrait s'expliquer par une sécrétion des cellules cancéreuses de substances de type prostaglandine qui faciliterait l'érosion osseuse et par conséquent l'extension tumorale (25).

3) Les métastases pulmonaires :

Elles proviennent d'embolies ayant déterminé des thromboses artériolaires car en raison de leur volume, elles n'ont pu passer dans la lumière des capillaires. Ces métastases déterminent une thrombose fibrineuse intra-vasculaire, demeurent bloquées, s'entourant alors d'une

sclérose qui donne à la radiographie un aspect micro-nodulaire par augmentation à la trame pulmonaire.

Ce type de métastase pulmonaire est remarquablement bien supporté avec seulement une légère dyspnée et seules les radiographies peuvent la mettre en évidence ; ce n'est que lorsqu'elles grossissent que ces métastases déterminent toux, dyspnée importante et parfois hémoptysie.

Plus rarement, la métastase peut se développer sous une forme unique et la lobectomie peut alors être curative (25).

4) Les métastases pleurales :

L'apparition d'un épanchement pleural est l'expression d'une atteinte de la corticalité pulmonaire. Les nodules se situent sur la plèvre viscérale et déterminent l'épanchement. Mais la présence de cellules cancéreuses dans l'épanchement n'est pas constante.

Fréquemment la réaction exsudative fibrineuse de la plèvre détermine un blocage de la zone d'effraction. La présence de volumineuses cellules mésothéliales réactionnelles peut parfois créer des confusions avec les cellules cancéreuses (25).

5) Les métastases cérébrales :

Elles doivent être recherchées par échographie et tomodensitométrie. Elles sont généralement multiples. Certaines ne présentent que peu ou pas de symptômes, d'autres nécessitent des décompressions en raison de leurs signes cliniques.

La moyenne de survie est d'environ 5 à 8 mois (25).

6) Les métastases oculaires :

Elles sont rares, mais la plupart des tumeurs intra-oculaires secondaires ont leur point de départ dans le sein. Elles siègent généralement au niveau de la choroïde (25).

7) Les métastases du sein controlatéral :

Elles posent, lorsqu'elles sont les premières à survenir, les mêmes problèmes diagnostiques qu'une tumeur primitive (25).

8) Autres localisations :

On peut assister à des localisations diverses, moins fréquentes, telles que : les surrénales, l'hypophyse, l'estomac, la peau et le cuir chevelu (25).

L'ENVIRONNEMENT HORMONAL DU SEIN

I. LES HORMONES :

A. INTRODUCTION :

Dans l'environnement du cancer mammaire, deux stéroïdes semblent particulièrement impliqués (l'estradiol et la progestérone) et un polypeptide (la prolactine).

L'estradiol et la progestérone sont deux hormones de l'ovaire qui agissent à la fois de façon coordonnée et antagoniste. En agissant ensemble, les estrogènes et la progestérone permettent qu'à la puberté s'organise de façon harmonieuse l'arbre galactophorique, c'est-à-dire le réseau de canaux qui permet au lait de s'écouler en cas de sécrétion. Cette sécrétion, observée en cas d'allaitement, est rendue possible grâce à l'intervention d'une troisième hormone : la prolactine. Cette hormone achève en effet la différenciation cellulaire préalablement opérée grâce à l'action conjuguée des estrogènes et de la progestérone.

Mais la progestérone est aussi une hormone antagoniste des estrogènes : dans certaines conditions, elle s'oppose à l'action de multiplication cellulaire provoquée par les estrogènes.

En d'autres termes, une parfaite "harmonie" mammaire ne peut se réaliser que si au niveau cellulaire, s'exerce, selon une chronologie précise, l'action successive des estrogènes, de la progestérone et de la prolactine (61).

B. ESTROGENES ET PROGESTERONE :

Il semble acquis depuis longtemps que l'estradiol et la progestérone agissent de façon synergique au niveau du sein comme au niveau de l'endomètre.

L'estradiol est l'hormone initialement responsable de la différenciation et du développement de l'épithélium galactophorique, par son action stimulante sur l'activité mitotique des cellules cylindriques de la couche interne des galactophores.

La progestérone agit en synergie avec les estrogènes sur la partie distale des galactophores, favorisant la différenciation en acini. Cette affirmation est basée sur plusieurs observations, notamment chez les espèces animales pour lesquelles le cycle menstruel consiste essentiellement en une phase folliculaire (c'est-à-dire une sécrétion d'estrogènes) : la glande mammaire contient alors essentiellement des éléments galactophoriques. Des acini bien développés ne sont généralement observés que chez les animaux présentant une phase lutéale (c'est-à-dire une sécrétion d'estrogènes et de progestérone) très caractérisée (62).

En d'autres termes, l'existence d'un cycle ovarien normal semble nécessaire à un développement mammaire harmonieux. En particulier, la présence chaque mois d'un corps jaune sécrétant une quantité adéquate de progestérone pendant une durée suffisante permet l'organisation cohérente de l'arbre galactophorique et du tissu conjonctif avoisinant.

Expérimentalement, il existe de nombreux arguments suggérant un antagonisme entre estradiol et progestérone au niveau du tissu mammaire. Plusieurs travaux ont montré, en effet, que la glande mammaire réagit différemment aux estrogènes selon que l'hormone est administrée à dose physiologique ou supra-physiologique, ou bien que l'estradiol est administré ou non en combinaison avec la progestérone.

Des doses élevées d'estradiol administrées pendant un temps prolongé à des rates castrées produisent une prolifération et une dilatation des lobules galactophoriques avec formation de kystes. En outre, les estrogènes provoquent une augmentation du tissu péri-galactophorique ainsi que du conjonctif intralobulaire.

Ces modifications morphologiques observées sous estrogènes sont comparables à la maladie fibrokystique. En revanche, quand l'estradiol est administré en combinaison avec la progestérone selon un rapport adéquat, on note un développement complet et harmonieux de la glande mammaire.

L'activité anti-estrogène de la progestérone est bien documentée. Elle semble s'exercer chez la femme par plusieurs mécanismes : réduction de la sécrétion d'estrogènes dans la circulation systémique, inactivation de l'estradiol par métabolisme au niveau des tissus cibles, enfin abaissement du taux de récepteurs de l'estradiol dans ces mêmes tissus.

La différenciation adéquate et complète du système galactophorique, en particulier de sa terminaison intralobulaire, implique donc l'action successive et parfaitement coordonnée de l'estradiol, de la progestérone puis de la prolactine. Une telle séquence est notamment observée en cas de grossesse, et plus tôt cette grossesse surviendra, plus vite la différenciation cellulaire interviendra. En revanche, en cas de déficit en sécrétion de progestérone, la prolactine pourrait potentialiser l'action de l'estradiol sur les cellules mammaires.

La progestérone apparaît donc comme un antagoniste qui joue d'une part sur l'activité de l'estradiol sur ses cellules cibles, et d'autre part sur la prolactine en inhibant son action au niveau de la glande mammaire. En d'autres termes, la situation hormonale la plus propice à la réalisation d'une promotion carcinogène est celle dans laquelle l'estradiol et la prolactine se trouvent concentrés à des taux importants au niveau de la glande mammaire

et ce, en l'absence de progestérone en quantité suffisante pour être antagoniste (62).

D'autres facteurs sont impliqués dans la croissance mammaire. Ils sont peptidiques : ce sont des facteurs de croissance. Les mieux connus vont être abordés dans le chapitre suivant.

II. LES FACTEURS DE CROISSANCE :

A. INTRODUCTION :

L'utilisation de nombreux modèles humains expérimentaux *in vitro* a permis, en intégrant la multiplicité des facteurs mitogènes actifs sur les cellules mammaires, de proposer un schéma complexe du contrôle de la croissance des cancers mammaires.

La prolifération est contrôlée non seulement par des facteurs endocrines, mais également par de multiples facteurs peptidiques ou facteurs de croissance (11).

Les facteurs de croissance sont des signaux extracellulaires qui déclenchent ou inhibent la prolifération de leurs cellules cibles. Ils agissent :

- soit localement sur les cellules voisines de la cellule productrice du facteur de croissance : mode d'action paracrine.

- soit sur la cellule sécrétrice elle-même : mode d'action autocrine.

Les facteurs de croissance sont retrouvés dans de très nombreux tissus embryonnaires et adultes, il est probable que la majorité des cellules en culture, sinon toutes, produisent un ou plusieurs facteurs de croissance.

Deux grands types de facteurs de croissance ont pu être individualisés :

- ceux qui ont une action spécifique sur un type cellulaire donné.

- ceux qui sont mitogènes pour de nombreuses cellules cibles (108).

Deux types au moins de récepteurs membranaires participent à la reconnaissance des signaux "facteurs de croissance" et à leur transduction dans la cellule. Ces molécules transmembranaires peuvent être soit dotées d'une activité tyrosine-protéine-kinase, qui apparaît indispensable au déclenchement du signal mitogène, soit représenter des récepteurs couplés à des protéines qui activent une messagerie intracellulaire secondaire.

Des études sur ces récepteurs ont mis en évidence des interactions entre les divers facteurs de croissance présents dans l'environnement cellulaire.

La prolifération tumorale et la progression métastatique font aussi intervenir des facteurs de croissance. Les expériences in vitro ont permis d'identifier les facteurs qui peuvent stimuler de manière autocrine la cellule tumorale et/ou avoir des effets paracrines sur les cellules stromales environnantes (11).

B. L'EGF OU EPIDERMAL GROWTH FACTOR :

L'EGF est un peptide constitué d'une chaîne de 53 acides aminés. Il a été découvert en 1962 par Cohen (108) à partir de glandes sous-maxillaires de souris mâles. Les glandes salivaires constituent en effet la principale source d'EGF circulant.

L'EGF est un facteur qui agit sur un grand nombre de types cellulaires. Des récepteurs à l'EGF ont été identifiés dans les cellules épithéliales et myoépithéliales mammaires. Les cellules épithéliales contiennent en effet des molécules d'EGF sous une forme précurseur associée à la membrane.

In vivo, l'EGF introduit dans la glande mammaire, induit un développement local des alvéoles. In vitro également, l'EGF stimule le développement des canaux et alvéoles mammaires (46).

L'effet mitogène de l'EGF s'exerce par l'intermédiaire de sa liaison à un récepteur transmembranaire spécifique ou EGF -R.

La présence de ce récepteur sur une cellule tumorale permet par conséquent une régulation autonome de la prolifération.

L'EGF-R a été détecté dans de nombreux tissus humains, en particulier à des concentrations élevées dans les tumeurs mammaires.

Pour ces raisons, il apparaît important de faire un dosage de l'EGF-R dans les tumeurs mammaires (58).

Remarque :

Le Transforming Growth Factor α ou TGF α , un facteur de la même famille que l'EGF, utilise son récepteur et a des effets allant dans le même sens que ceux observés avec l'EGF.

C. LE TGF β OU TRANSFORMING GROWTH FACTOR β :

Le TGF β est un polypeptide constitué de deux chaînes identiques reliées par des ponts disulfures.

Le TGF β est synthétisé dans le foie, les poumons, le coeur, la glande sous-maxillaire et le cerveau. Il a été montré récemment que le TGF β était synthétisé sous une forme inactive et que l'activation, secondaire à un traitement acide, se faisait de façon irréversible. Cette activation pourrait être secondaire à un clivage du précurseur. Une autre possibilité serait l'activation par une protéase (108).

Le TGF β reconnu initialement comme facteur de croissance et un facteur plus ou moins transformant des fibroblastes, s'est avéré exercer une

action inhibitrice sur la plupart des cellules, et en particulier sur les cellules de type épithélial. Dans le même temps, le TGF β favorise le dépôt de collagène et la formation de la matrice extracellulaire.

Le TGF β , introduit dans la glande mammaire de souris en phase de croissance, inhibe rapidement, fortement et manière réversible la croissance des canaux sans affecter le stroma, et en ne faisant que ralentir le développement des alvéoles (46).

Certaines lignées de cellules épithéliales tumorales mammaires sécrètent également du TGF β . Cette sécrétion est inhibée par les estrogènes. Ceux-ci pourraient donc contribuer à stimuler le développement de la glande mammaire en annihilant les effets inhibiteurs du TGF β (53).

L'absence anormale de ce facteur ou de ses récepteurs est souvent considérée comme une des causes de la formation des tumeurs.

D. LES IGF OU INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR :

Les somatomédines, encore appelées IGF, ont été découvertes en 1957 par Salmon et Daughaday (12). Elles constituent une classe de facteurs de croissance ayant en commun les propriétés spécifiques suivantes :

- elles sont sous le contrôle, au moins partiel de l'hormone de croissance.
- elles médient au niveau des tissus cibles les actions de l'hormone de croissance .
- elles exercent une action "insulin-like" en raison de leur analogie de structure poussée avec la pro-insuline.

Il existe deux types principaux d'IGF :

- la somatomédine-C ou Insulin Growth Factor I (IGF.-I).
- l'Insulin-Like Growth Factor II (IGF-II).

Si le foie est le tissu le plus actif à synthétiser les somatomédines, celles-ci sont néanmoins synthétisées dans de très nombreux tissus : cerveau, muscles, gonades et tissu adipeux.

L'hormone de croissance est le principal régulateur des taux d'IGF-I et IGF-II circulantes (12).

L'IGF-I est un facteur de croissance qui agit sur la plupart des types de cellules. La cellule épithéliale mammaire est sensible à l'IGF-I. L'insuline à fortes concentrations a un effet semblable en occupant les récepteurs à l'IGF-I.

L'IGF-I a par ailleurs un rôle différenciateur et il peut être considéré comme une des hormones lactogènes.

Une quantité modeste mais significative d'ARNm codant pour l'IGF-I a été mise en évidence dans la glande mammaire. La croissance de cette glande pourrait donc dépendre de l'IGF-I produit in situ (46).

La présence à des concentrations élevées des récepteurs à l'IGF-I est généralement associée à des tumeurs de bon pronostic (11).

E. PROTEINE 52 K ET CATHEPSINE D :

Une glyco-protéine estrogéno-régulée de poids moléculaire 52 000 Daltons, appelée protéine 52 K, a été mise en évidence à partir de culture de cellules cancéreuses du sein.

La purification de la protéine 52 K a permis la préparation d'anticorps monoclonaux la détectant par immunohistochimie sur des fragments de tissu mammaire prélevés par exérèse chirurgicale (55).

L'importance de la protéine 52 K est liée au fait qu'elle est le précurseur de la Cathepsine D.

La Cathepsine D est une protéase lysosomiale qui, produite en excès dans les cellules cancéreuses, est sécrétée sous la forme de son précurseur (protéine 52 K).

La Cathepsine D n'est pas un marqueur d'hormonodépendance, sa concentration n'étant pas corrélée avec celle des récepteurs des estrogènes ou de la progestérone. Ceci s'explique dans la mesure où cette protéase est aussi produite en excès sans être régulée par les estrogènes, dans les cancers hormonoindépendants (90).

Par contre, la Cathepsine D est un marqueur pronostique important des cancers du sein, témoignant du potentiel métastatique de la tumeur (30).

La détection de la Cathepsine D totale (précurseur et forme mature), en tant que facteur pronostique d'envahissement métastatique, présente donc un intérêt particulier dans l'orientation du traitement des tumeurs.

F. LA PROTEINE pS2 :

La protéine pS2 ou BCEI (Breast Cancer Estradiol-Induced) est une protéine hormono-induite, isolée d'une lignée métastatique d'un cancer du sein (34).

La pS2 est un marqueur de l'action de l'estradiol. Elle est synthétisée en fortes quantités dans le milieu de culture de différentes lignées de cellules estrogéno-dépendantes, sous l'action de l'estradiol (86).

D'autres facteurs induisent également la synthèse de pS2, notamment des facteurs de croissance comme l'EGF et l'IGF-I. En outre, il existe une potentialisation de l'induction de l'expression de pS2 par ces différentes protéines en présence d'estradiol.

Dans les cancers du sein, la pS2 est retrouvée dans environ 50 % des tumeurs, principalement de type canalaire (86).

Une analyse statistique a permis de mettre en évidence que les tumeurs qui expriment la protéine pS2 ont une évolution plus favorable que celles qui en sont dépourvues. Ainsi, le pronostic de la population RE+ RP+ pS2- est plus péjoratif que celui de la population RE+ RP+ pS2+ (99).

La fonction de pS2 reste inconnue, bien qu'elle évoque un facteur de croissance. Aucun effet mitogène n'a été actuellement démontré. Théoriquement, sa présence devrait définir l'état de fonctionnalité des récepteurs de l'estradiol.

Sa présence dans d'autres tissus normaux non hormonodépendants limite son utilisation comme marqueur sélectif dans les cancers du sein. Cependant, le dosage de la pS2 apporte une information pronostique nouvelle par rapport à celles actuellement disponibles. Sa présence est corrélée de façon significative à un allongement du temps de survie, à une diminution du nombre de récurrences et de métastases, ainsi qu'à une baisse du taux de mortalité (99).

III. L'HORMONODEPENDANCE :

A. INTRODUCTION :

Le sein, en tant que tissu sensible à des principes hormonaux, stéroïdiens ou peptidiques, modulant sa croissance et son état fonctionnel, est un tissu hormonosensible (19).

L'étude du mode d'action des hormones a amené la découverte des récepteurs hormonaux par Jensen, Mc Guire et Beaulieu en 1960 (28). Puis en 1966, Toft et Gorsky (28) les mettent en évidence dans les tumeurs mammaires.

Au niveau de la cellule cible, le récepteur est la structure destinée à agir avec l'hormone, déterminant ainsi la réponse cellulaire. Les récepteurs sont donc nécessaires à l'effet hormonal. La présence des récepteurs hormonaux au sein d'un tissu constitue donc le témoin de son hormonodépendance (19).

Lors d'une transformation maligne, les cellules cibles de certaines tumeurs mammaires conservent leurs récepteurs aux estrogènes. Les estrogènes d'origine ovarienne ou surrénalienne peuvent donc entretenir la croissance de ces tumeurs qui ont conservé une partie de leurs propriétés d'organe cible vis à vis de ces hormones. Il s'agit dans ce cas de cancers hormonodépendants.

Dans le cas de tumeurs non hormonodépendantes, le système hormonal a été modifié ou détruit par la transformation néoplasique alors que ce système est resté intact dans les tumeurs hormonodépendantes qui ont un meilleur pronostic (33).

Pour évaluer la sensibilité hormonale d'un cancer, on a donc recours essentiellement au dosage des récepteurs des hormones stéroïdes, et plus particulièrement des récepteurs d'estradiol et de progestérone. Ceci dans le but d'orienter une attitude thérapeutique.

B. LES RECEPTEURS HORMONAUX :

1) Définition :

Certaines hormones ayant une action de différenciation et de croissance sur le sein sont polypeptidiques : insuline et prolactine. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs localisés dans la membrane cellulaire. Les hormones stéroïdes, estradiol, progestérone, cortisol, doivent pénétrer à l'intérieur de la cellule et se lier à un récepteur d'origine

cytoplasmique avant de pénétrer dans le noyau où les diverses actions spécifiques de l'hormone et de l'organe sont induites.

Les différents récepteurs présentent des points communs entre eux ; ce sont des structures protéiques que existent dans les tissus cibles, en si faible quantité qu'ils ne sont pas eux-mêmes mis en évidence, mais révélés par l'hormone correspondante marquée à laquelle ils se lient (100).

2) Mécanisme d'action du récepteur aux estrogènes :

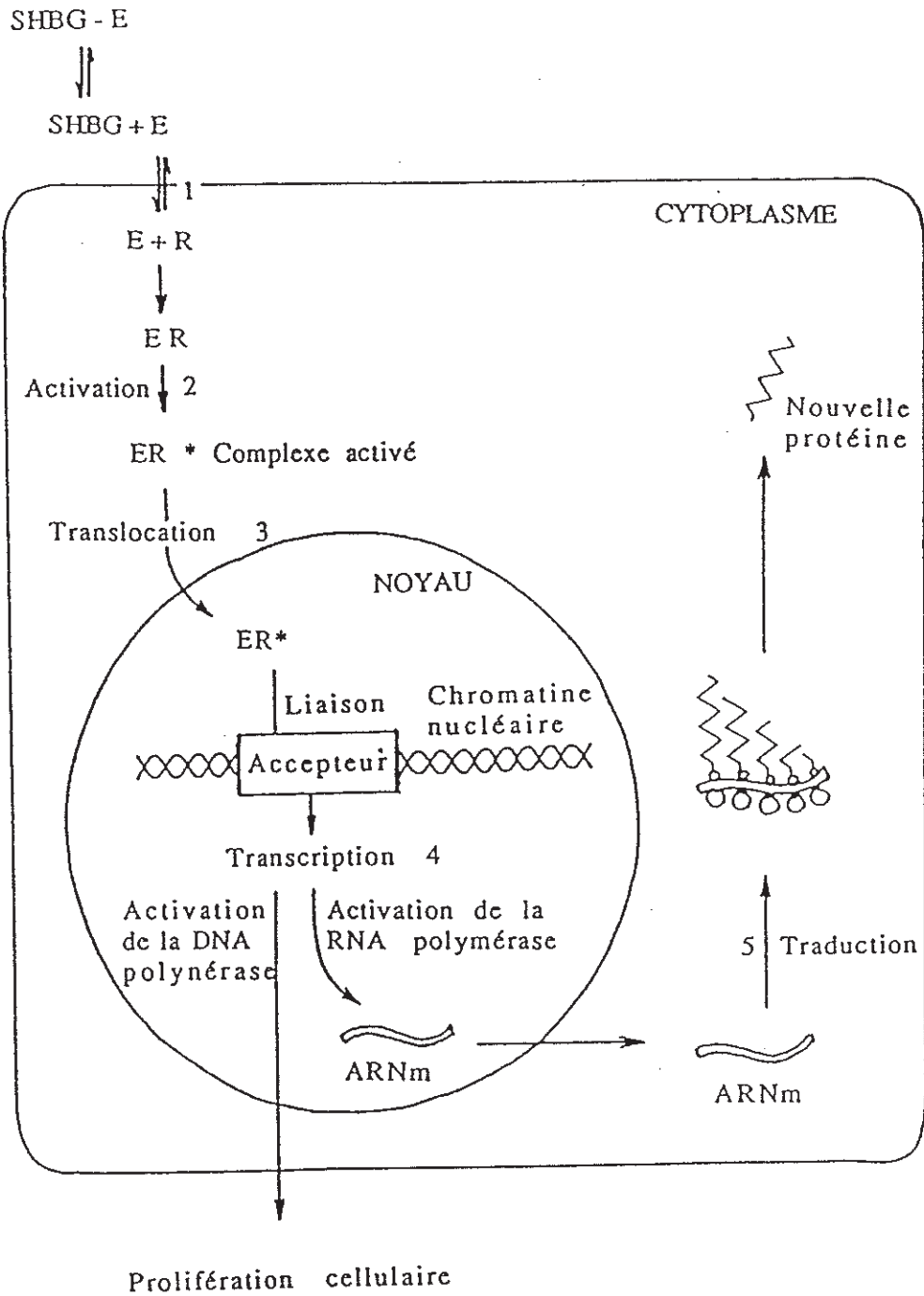
Lorsqu'une molécule d'estrogène pénètre dans le cytoplasme en provenance de l'extérieur, elle se lie à une protéine réceptrice spécifique cytosolique : c'est la phase d'activation.

Ce complexe estrogène-récepteur activé est alors soumis à une translocation et pénètre dans le noyau à travers la membrane nucléaire.

A l'intérieur du noyau, ce complexe se lie à un site accepteur spécifique de la chromatine. L'interaction résultante conduit à la transcription de l'information génétique d'un segment d'ADN avec la formation d'une molécule à un seul brin d'ARN messenger, qui véhicule l'information nécessaire à la synthèse protéique. L'ARN messenger traverse la membrane nucléaire et pénètre dans le cytoplasme où il s'associe à des ribosomes.


La traduction de l'ARN messenger se fait alors, organisant une séquence d'acides aminés dont l'enchaînement assure la synthèse protéique (69).

C'est par ce processus que les estrogènes participent au métabolisme et à la croissance des cellules cibles estrogéniques normales.



SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

E : Molécule d'estrogène

 : ribosomes

R : Récepteur spécifique

Mode d'action du récepteur aux estrogènes

(d'après référence 65)

3) Variations des concentrations des récepteurs :

a) Variations des récepteurs des hormones stéroïdes dans le sein

normal :

On a pu mettre en évidence dans le tissu mammaire normal des variations cycliques des récepteurs stéroïdes (récepteurs aux estrogènes : RE, et à la progestérone : RP).

L'augmentation progressive des concentrations de récepteurs d'estrogènes atteint son maximum en phase folliculaire (entre le 5ème et le 8ème jour) alors que la sécrétion d'estradiol augmente. Les plus hauts taux de récepteurs à la progestérone sont également observés pendant la phase folliculaire.

Puis on observe une diminution des concentrations des récepteurs pendant la phase lutéale. La progestérone diminue alors la concentration des récepteurs aux estrogènes en inhibant leur resynthèse et, indirectement en stimulant l'action de la 17 β deshydrogénase. De plus, elle inhibe la synthèse de son propre récepteur (66).

b) Variations des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein :

Les niveaux les plus bas des récepteurs RE et RP sont observés entre le 16ème et 22ème jour du cycle, alors que les concentrations moyennes de RE et RP sont élevées entre le 1er et le 7ème jour.

Donc les taux des récepteurs hormonaux sont plus élevés dans la première moitié du cycle menstruel aussi bien dans le sein normal que dans les cancers primitifs (66).

4) Distribution des récepteurs :

On distingue 4 types de tumeurs :

- les tumeurs possédant le récepteur de l'estradiol et le récepteur de la progestérone : tumeurs RE+ RP+.

- les tumeurs possédant le récepteur de l'estradiol mais pas le récepteur de la progestérone : tumeurs RE+ RP-.

- les tumeurs ne possédant pas le récepteur de l'estradiol mais possédant le récepteur de la progestérone : tumeurs RE- RP+.

- les tumeurs ne possédant ni le récepteur de l'estradiol, ni le récepteur de la progestérone : tumeurs RE- RP- (28).

Les tumeurs ayant une réceptivité simultanée des récepteurs (RE+ RP+) sont les plus nombreuses. D'après la littérature, la positivité simultanée RE+ RP+ varie entre 45 % et 55 %, et le taux de RE- RP+ est le plus faible.

D'une façon générale, on observe plus de tumeurs RE+ que RP+. Ceci signifie que de nombreuses tumeurs seraient hormonodépendantes (si les RE sont assimilés à l'hormonodépendance), mais une plus faible proportion serait hormonosensible (les RP exprimant l'état fonctionnel des récepteurs).

En effet la valeur fonctionnelle du récepteur d'estrogène stimulé se caractérise par l'induction de diverses synthèses protéiques dont le récepteur de progestérone. Mais il existe une différence de répartition entre RE et RP : toutes les tumeurs avec RE ne contiennent pas nécessairement de RP. Sous l'aspect purement thérapeutique, le phénomène d'hormonosensibilité paraît lié à la présence de RP ou à la possibilité d'induction de RP (65).

5) Concentration des récepteurs :

On observe une prépondérance de tumeurs à faible concentration en récepteurs, tout aussi bien pour les estrogènes que pour la progestérone.

Les plus nombreuses sont les tumeurs positives en récepteurs d'estrogènes ayant une faible concentration de récepteurs.

En résumé, les tumeurs RE+ et RP+ sont les plus fréquentes mais leurs concentrations en récepteurs sont faibles.

Ceci souligne bien l'importance du seuil de positivité fixé en général de manière arbitraire à 10 fmol/mg de protéines. Ces résultats pourraient expliquer les échappements au traitement hormonal, si on admet que la réponse est proportionnelle à la concentration des récepteurs (65).

6) Répartition des récepteurs en fonction du statut hormonal :

On constate que le taux de positivité simultanée aux récepteurs d'estrogène et de progestérone est le plus élevé aussi bien chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées. Par contre, il existe une différence significative en ce qui concerne le taux de négativité simultanée aux récepteurs : il y a plus de femmes non ménopausées ayant une négativité simultanée aux récepteurs d'estrogène et de progestérone.

En post-ménopause, le taux de positivité et la concentration des récepteurs d'estrogènes sont nettement supérieurs à ceux des femmes non ménopausées.

Pour les récepteurs de progestérone le taux de positivité et la concentration sont discrètement abaissés en post-ménopause (65).

7) Récepteurs hormonaux et histologie tumorale :

Les carcinomes canaux infiltrants possèdent une forte proportion de RE+, mais les taux les plus élevés s'observent pour les carcinomes mixtes infiltrants.

La positivité des RP est très élevée pour les carcinomes lobulaires infiltrants, élevée pour les carcinomes mixtes infiltrants, moins élevée pour les carcinomes canaux infiltrants et plus faible pour les carcinomes colloïdes-muqueux.

La positivité simultanée RE+ RP+ est très marquée pour les carcinomes mixtes infiltrants, puis elle diminue pour les carcinomes canaux infiltrants puis pour les carcinomes lobulaires infiltrants et enfin pour les carcinomes colloïdes-muqueux (65).

8) Intérêt du dosage des récepteurs hormonaux :

Le dosage des récepteurs hormonaux présente un intérêt thérapeutique et pronostique.

L'intérêt thérapeutique repose sur la notion hormonosensibilité tissulaire et d'hormonodépendance.

Actuellement, il est reconnu que les tumeurs contenant des récepteurs d'estrogènes répondent favorablement à un traitement hormonal, alors qu'en l'absence de ces récepteurs 10 à 20 % des tumeurs répondent au traitement.

La probabilité de réponse au traitement hormonal augmente proportionnellement avec le taux de RE en l'ajustant avec l'âge de la patiente : on a 80 % de probabilité de réponse si le taux de RE est supérieur à 120 fmol/mg de protéines.

L'absence de réponse de certaines tumeurs peut s'expliquer par :

- l'incapacité des cellules à exécuter un déroulement normal du mécanisme d'action des récepteurs, notamment dans le mécanisme de translocation du complexe hormone-récepteur.

- la composition en mosaïque de la tumeur.

- l'hétérogénéité de la tumeur qui permet d'expliquer la discordance de la réponse au traitement hormonal.

- la variation de l'état fonctionnel des récepteurs. Les récepteurs de progestérone sont considérés comme les témoins de la fonctionnalité des récepteurs d'estrogènes (66).

Sur le plan pronostic, un grand nombre d'auteurs reconnaît la valeur du dosage des récepteurs hormonaux pour déterminer le pronostic tumoral, en constatant un intervalle libre plus long et un pourcentage de récurrences plus faible chez les patients ayant un taux élevé de RE.

Cooke (66), en 1979 montre à 36 mois pour les RE+ un taux moyen de survie de 80 % sans récurrence, et pour les RE- un taux moyen de survie de 30 % au stade MO.

Milgrom (83), en 1980, a établi la probabilité de réponse à partir de 7 publications différentes, avec pour valeur seuil de positivité, 10 fmol/mg de protéines pour les RE et les RP, de la manière suivante :

- RE+ RP+ : 74 % de réponses.

- RE+ RP- : 41 % de réponses.

- RE- RP+ : 10 % de réponses.

- RE- RP- : 9 % de réponses.

IV. L'HORMONOTHERAPIE :

A. INTRODUCTION :

L'hormonothérapie des cancers du sein date de la fin du siècle dernier, lorsque Beatson (92) propose l'ovariectomie pour traiter les femmes présentant un cancer du sein métastatique. Devant des résultats encourageants, de nombreuses autres manipulations hormonales ont été imaginées puis essayées. Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes de croissance tumorale et à la découverte des récepteurs hormonaux stéroïdiens dans les années 1960, les moyens et les indications de l'hormonothérapie se sont affinés. Plusieurs types de traitements sont maintenant proposés. Les uns suppriment de l'organisme les hormones (estrogènes) qui peuvent faciliter la croissance tumorale : ovariectomie, surrénalectomie ; d'autres inhibent les sécrétions ovariennes ou surrénaliennes, donnant le même résultat : destruction et inhibition hypophysaire, inhibiteurs de l'aromatase. D'autres enfin, s'opposent directement à l'action des estrogènes par compétition au niveau de la cellule tumorale : estrogènes et antiestrogènes, progestatifs (92).

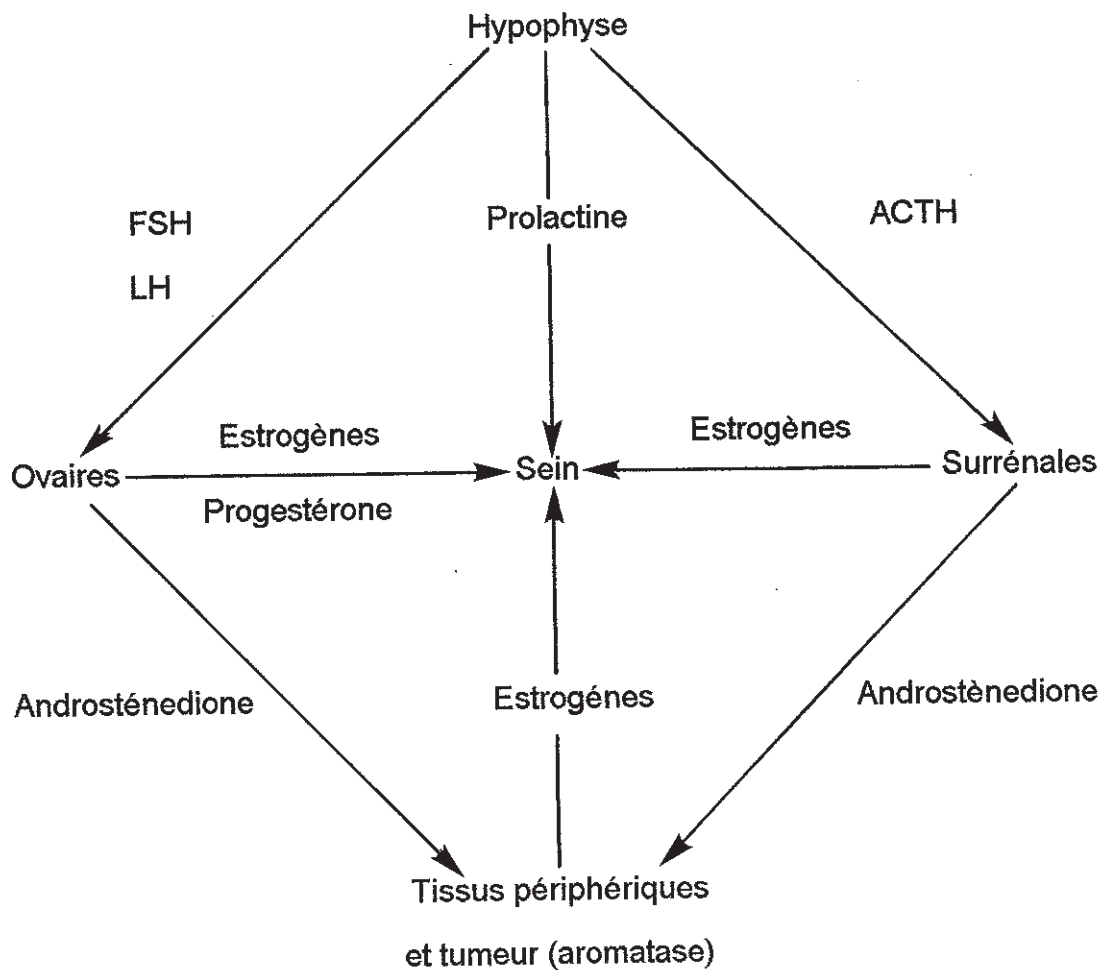
Ces méthodes de traitement peuvent être divisées en :

- hormonothérapie soustractive : faite de l'ablation ou de la destruction glandulaire afin d'éliminer la sécrétion hormonale estrogénique.

- hormonothérapie additive : qui consiste en l'administration de dérivés hormonaux de synthèse, actifs par voie orale, parentérale ou par application locale, qui agissent directement au niveau cellulaire et le plus souvent sur le système endocrinien hormonorégulateur.

- hormonothérapie compétitive : qui utilise des produits dérivés de synthèse, hormonaux ou non, et qui est basée essentiellement sur la compétition au niveau du récepteur hormonal.

- hormonothérapie inhibitrice : qui utilise des substances synthétiques dont l'effet principal est de tarir la sécrétion tumorigène à sa source, par l'intermédiaire du système régulateur ou de son métabolisme périphérique (19).



Hormones influençant le tissu mammaire normal et néplasique et source de ces hormones

B. HORMONOTHERAPIES SOUSTRACTIVES :

1) La castration :

C'est l'ovariectomie ou la castration radiothérapique systématique. Elle est pratiquée chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein avec ganglions envahis.

Actuellement, elle est réservée aux femmes non ménopausées avec des tumeurs contenant des récepteurs aux estrogènes positifs.

Elle a pour but de supprimer les estrogènes ovariens. Elle constitue un traitement adjuvant à la chimiothérapie ou à une autre hormonothérapie.

La castration radiothérapique (irradiation ovarienne avec 10 ou 12 Gray en 2 séances à 24 heures d'intervalle) est préférable à la castration chirurgicale. La radiothérapie pelvienne est faite entre deux cures de chimiothérapie car elle risque d'aggraver les nausées et les diarrhées causées par cette dernière. Cette castration tend de plus en plus à être remplacée (pour en diminuer les effets secondaires) par une association d'antiestrogènes et de progestatif ou d'agonistes de la LH-RH (36).

2) Hypophysectomie :

Elle permet la destruction des stimulines hypophysaires : FSH, LH, ACTH, prolactine, et supprime la production résiduelle d'estrogènes surrénaliens (36). Elle est surtout efficace après ménopause ou après castration (92).

L'hypophysectomie par voie frontale, utilisée initialement, a été remplacée par une abord transsphénoïdal, moins agressif et aussi performant. L'hypophysiolyse, par implantation stéréotoxique intra-sellaire d'Yttrium 90 ou d'Or 198 fut aussi utilisée.

Les réponses obtenues (complètes, partielles et stabilisations) varient de 30 à 45 % selon les cas avec une durée moyenne de 6 à 19 mois.

La qualité des résultats semble liée à l'importance de l'hypophysectomie, totale ou partielle.

La mortalité opératoire est relativement élevée et la morbidité est constante, puisque 90 % des femmes ont une hypothyroïdie et une insuffisance surrénalienne d'origine centrale. D'autres complications se rajoutent : rhinorrhée, diabète insipide (dû au traumatisme du lobe postérieur de l'hypophyse), parésie oculomotrice.

L'hypophysectomie a été abandonnée, non pas par manque d'efficacité, mais surtout car elle imposait une hormonothérapie substitutive en hormone thyroïdienne, gluco et minéralocorticoïdes et hormone antidiurétique. De plus, il existait une morbidité et mortalité qui lui étaient associées (19).

3) Surrénalectomie :

Après ovariectomie, des taux résiduels significatifs d'estrogènes, d'origine surrénalienne, ont été retrouvés. Ceci a amené à pratiquer des surrénalectomies bilatérales.

La mortalité opératoire atteint 20 % et la morbidité est dominée par une insuffisance surrénalienne définitive.

De ce fait, cette thérapeutique lourde et aux conséquences irréversibles a été remplacée par les inhibiteurs de l'aromatase, aussi efficaces et ne présentant pas tous ces inconvénients (92).

C. HORMONOTHERAPIES ADDITIVES :

1) Introduction :

Le principe de l'hormonothérapie additive consiste en l'administration de dérivés hormonaux de synthèse, stéroïdiens.

Nombreux, ils sont nés d'une meilleure connaissance de la stéroïdogénèse et se répartissent en estrogènes, androgènes, progestagènes. Le mode d'action se situe généralement directement au niveau cellulaire (responsabilité des récepteurs) et souvent aussi en modulant le fonctionnement du système régulateur hypothalamo-hypophysogonadique et surrénalien (19).

2) Les estrogènes :

En 1943, Edwards (79) rapporte l'observation de l'amélioration par les estrogènes des cancers du sein chez les femmes âgées.

Chez la femme, les estrogènes à dose physiologique sont un facteur de croissance des tumeurs mammaires, mais paradoxalement, à dose pharmacologique (15 à 100 mg pour le diéthylstilbestrol par exemple) ils peuvent extérioriser un effet antitumoral, surtout en présence de récepteurs aux estrogènes positifs. Ceci pourrait évoquer un phénomène toxique par sursaturation.

Mais leur toxicité (cardiovasculaire surtout) et le risque de stimulation tumorale les a fait abandonner. Ils sont remplacés par les antiestrogènes (92).

Les estrogènes principalement utilisés étaient le diéthylstilbestrol et l'éthinylestradiol (69).

3) Les androgènes :

Les androgènes, fréquemment prescrits il y a quelques années voient leur indication dans le cancer du sein s'estomper. En effet, leurs effets secondaires restent importants. A côté des complications thrombo-emboliques, ils sont responsables de virilisation (hirsutisme, hypertrophie du clitoris, raucité de la voix, alopecie, acné), de stase biliaire avec ictère et de risque d'hypercalcémie dans les métastases osseuses diffuses.

Leur intérêt est surtout lié à une action satisfaisante sur les douleurs osseuses. Ils ne doivent être utilisés qu'en dernier recours (36).

Les composés utilisés sont nombreux et dérivent de la testostérone. On peut citer le seul androgène ayant pour indication unique le cancer du sein : le propionate de drostanolone commercialisé sous le nom de PERMASTRIL* (69).

4) Les progestatifs :

Ils ont une action antiestrogène et antiandrogène, mais aussi antialdostérone. Les effets antiestrogènes et antiandrogènes sont exploités dans le cancer du sein (36).

Ils agissent essentiellement par blocage hypophysaire, en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la libération des gonadotrophines (FSH, LH). Ils réduisent donc la production :

- de FSH, diminuant ainsi les effets stimulants de cette hormone sur la production des estrogènes.

- de LH, ralentissant ainsi la production des hormones ovariennes et diminuant les taux de testostérone.

- d'ACTH, diminuant ainsi les taux d'androgènes surrénaliens, sans provoquer d'insuffisance surrénalienne (effet dose-dépendant).

Ils agiraient aussi, en plus du blocage hypophysaire, par interaction avec les hormones circulantes, par effet antimitotique direct, et par interaction avec les récepteurs hormonaux (par fixation aux récepteurs à la progestérone, ils paraissent inhiber la resynthèse des récepteurs aux estrogènes).

Si les progestatifs à faible posologie n'ont aucune toxicité, il n'en est pas de même lorsque de fortes doses sont employées : prise de poids, sueurs, hypertension artérielle, thromboplébites, crampes musculaires. Néanmoins, il est rare que ce traitement doive être arrêté à cause de sa toxicité.

Les progestatifs se répartissent en deux groupes : les dérivés des norstéroïdes et surtout les dérivés des prégnanes, représentés essentiellement par l'acétate de médroxyprogestérone (69).

D. HORMONOTHERAPIES COMPETITIVES :

1) Introduction :

Le principe de l'hormonothérapie compétitive repose sur l'utilisation de produit de synthèse, dont l'action essentielle est de s'opposer par compétition à la liaison d'une hormone avec son récepteur spécifique, ce qui la rend inefficace (19).

2) Les antiestrogènes :

Ils sont pour la plupart des dérivés non stéroïdiens du triphényléthylène dont le tamoxifène est le chef de file.

Dans les cancers du sein hormonodépendants, les estrogènes agissent par l'intermédiaire de récepteurs présents dans le cytoplasme des

cellules, en activant en particulier la prolifération de ces mêmes cellules. Le tamoxifène inhibe sélectivement l'action des estrogènes par un phénomène de compétition. Il se fixe sur les récepteurs intracytoplasmiques de l'estradiol. Le complexe ainsi formé pénètre dans le noyau et va perturber le message hormonal qui devait être transmis à l'ADN. Il en résulte un freinage de la production cellulaire et donc de la croissance tumorale. Ce mécanisme d'action permet d'expliquer le blocage de la prolifération des cellules malignes et la diminution de la croissance de la tumeur cancéreuse et des métastases éventuellement présentes.

Le tamoxifène est largement utilisé dans le traitement du carcinome mammaire hormonodépendant et de ses métastases chez la femme ménopausée et après détermination des récepteurs d'estradiol dans la tumeur primitive ou dans ses métastases (75).

Le tamoxifène peut être utilisé seul ou en association à la chimiothérapie. En effet, les tumeurs du sein sont hétérogènes et comportent des cellules hormonosensibles et des cellules qui ne le sont pas. Si la chimiothérapie donne des résultats comparables que les tumeurs aient ou non des récepteurs aux estrogènes, le tamoxifène n'agit que sur les cellules hormonosensibles. L'association du tamoxifène à un traitement chimiothérapique augmente la fréquence, la rapidité et l'importance de la réponse (69).

3) Les antiandrogènes :

Ils ne seront pas développés ici car ils n'ont plus aucune indication dans le cancer du sein.

E. HORMONOTHERAPIES INHIBITRICES :

1) Introduction :

Le principe de l'hormonothérapie inhibitrice repose sur l'administration de produits de synthèse, susceptibles d'effondrer la sécrétion hormonale jugée tumorigène par inhibition chimique et purement fonctionnelle de sa source sécrétoire, directement ou par l'intermédiaire de son système régulateur (19).

2) Inhibition directe de la stéroïdogénèse par l'aminoglutéthimide :

L'aminoglutéthimide est un inhibiteur de la stéroïdogénèse surrénalienne par interférence au niveau du cytochrome P-450 de différents systèmes enzymatiques.

De ce fait, par inhibition enzymatique au niveau de la surrénale, moins de précurseurs androgéniques seront disponibles pour leur aromatisation périphérique en estrogènes.

L'aminoglutéthimide agit aussi à un deuxième niveau, par inhibition de l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des précurseurs androgéniques en estrogènes. L'aromatisation sera bloquée dans les tissus périphériques (tissu adipeux, muscle, peau), mais aussi directement au niveau de la tumeur elle-même.

Il permet donc d'abaisser considérablement les taux d'estrogènes circulants.

Mais du fait de son inactivité à bloquer la stéroïdogénèse intragonadique, ce produit ne sera retenu dans ses indications que chez la femme ménopausée (de façon naturelle ou non) ou ovariectomisée.

L'aminoglutéthimide s'avère plus efficace vis à vis des tumeurs contenant des récepteurs aux estrogènes positifs.

De part son blocage sur la stéroïdogénèse surrénalienne, l'aminoglutéthimide impose une corticothérapie de substitution par l'hydrocortisone. Les fonctions ménélocorticoïdes sont généralement peu perturbées.

Il donne de bons résultats sur les métastases osseuses et pulmonaires.

3) Inhibition hypophysaire gonadotrope : les analogues de la LH- RH :

Ces analogues exercent une puissante action inhibitrice sur la sécrétion du LH notamment. Cet hypogonadisme ainsi induit, réalise une véritable castration chimique utilisable dans le cancer du sein, mais surtout dans le cancer de la prostate (19).

F. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE L'HORMONOTHERAPIE :

La place de l'hormonothérapie est actuellement importante. Schématiquement, deux ordres de situations cliniques vont guider les indications. Le premier correspond aux cancers évolués avec hormonothérapie palliative, le second concerne les cancers du sein localisés avec hormonothérapie adjuvante, en complément du traitement loco-régional. Dans ces deux situations, la décision va se fonder sur le dosage des récepteurs hormonaux. Le statut hormonal (pré ou postménopause) influence encore sur le choix entre castration et traitement médicamenteux.

L'hormonothérapie palliative s'adresse aux cancers évolués, c'est-à-dire essentiellement aux cancers métastatiques lorsque la curabilité n'est plus à espérer. L'hormonothérapie présente alors un intérêt du fait de sa

tolérance supérieure aux antimétabolites. L'évaluation thérapeutique sera portée au bout de deux à trois mois de traitement. En absence de résultats positifs, la chimiothérapie sera alors entreprise.

Avant la ménopause, la castration reste la manipulation hormonale classique. Le tamoxifène donne un taux de réponse voisin. En cas d'échappement, il reste possible d'espérer dans 50 % des cas un contrôle du processus tumoral soit par la castration, soit par l'aminoglutéthimide (AG) ou par un progestatif.

Après la ménopause, la castration étant illogique, la surrénalectomie et l'hypophysectomie ayant été abandonnées, on choisit le tamoxifène en première intention. Secondairement, en cas d'échappement, un traitement par l'AG ou un progestatif sera justifié.

L'hormonothérapie adjuvante consiste à compléter le traitement loco-régional du cancer du sein par une thérapeutique visant à détruire les micrométastases occultes, classiquement associées à l'envahissement tumoral des ganglions lymphatiques de l'aisselle.

Avant la ménopause, la castration a longtemps été proposée, mais depuis 1985 il a été considéré qu'il n'y avait pas de justification pour l'utilisation de routine tant de la castration que du tamoxifène, mais que des essais cliniques contrôlés sur ce problème restaient justifiés (65). En revanche, c'est dans ce groupe de malades non ménopausées, avec envahissement ganglionnaire axillaire que la chimiothérapie a été recommandée comme traitement adjuvant standard.

Après la ménopause, la situation est schématiquement opposée. Le bénéfice du tamoxifène porte sur la survie sans récurrence plus que sur la survie globale. L'effet positif est très net chez les malades dont les récepteurs hormonaux sont positifs. L'utilisation standard du tamoxifène chez les femmes ménopausées présentant un envahissement axillaire et des récepteurs hormonaux positifs est recommandée (65).

L' AMINOGLUTETHIMIDE

L'AMINOGLUTETHIMIDE

I. HISTORIQUE :

C' est en 1960 que l'aminoglutéthimide est utilisé la première fois comme médication anticonvulsivante. En 1966, il est retiré du marché à cause de propriétés hormonales indésirables, responsables d'insuffisance surrénalienne (59).

Ce fut le point de départ de l'étude de ses effets endocriniens dont l'aboutissement amena à l'évaluation clinique de l' AG dans le traitement du syndrome de Cushing et d'autres troubles corticosurrénaux (59).

En 1969, Hall (39) fut le premier à utiliser l'AG pour le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes post-ménopausées et il observa des réponses objectives chez 3 patientes sur 9.

Mais ce n'est qu'en 1973 que les premiers essais contrôlés voient le jour.

II. MODE D'ACTION DE L'AG :

A. INTRODUCTION :

Chez la femme pré-ménopausée non gravide, l'ovaire est la principale source d'estrogènes et de progestérone. Après la ménopause, lorsque l'ovaire n'assure plus ses fonctions, les estrogènes sont élaborés indirectement, en petites quantités par les surrénales, sous la forme d'un précurseur de type androgénique : l'androstènedione. Cet androgène est transformé en estrone dans les tissus périphériques, principalement au

niveau du tissu adipeux, mais aussi du muscle, du foie et de la tumeur elle-même, grâce à l'intervention d'un complexe enzymatique appelé aromatasase.

Partant de là, plusieurs stratégies ont été développées, par lesquelles les effets des estrogènes pourraient être réversiblement supprimés, et ce par inhibition au niveau de leur source de production. Le concept du blocage de l'action des estrogènes par inhibition chimique des enzymes impliqués dans la biosynthèse des estrogènes est particulièrement attrayante. Les estrogènes sont les produits finaux d'une série de transformation des stéroïdes. Le blocage de certaines conversions dans la voie de formation amène à diminuer puissamment la production d'estrogènes, mais une suppression plus spécifique sera amenée par inhibition de l'étape finale qui est unique dans la biosynthèse des estrogènes. Cette réaction transforme les androgènes en estrogènes en éliminant le groupement méthyl en C19 et en rendant le cycle A aromatique. L'enzyme responsable de cette réaction est une aromatasase.

Le rôle clé de l'aromatasase dans la biosynthèse des estrogènes a entraîné un intérêt énorme pour des inhibiteurs possibles de cet enzyme et sur leur usage dans le traitement du cancer du sein (101).

B. LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE :

L'aromatisation des androgènes en estrogènes est une réaction complexe faisant intervenir 3 hydroxylations successives, utilisant chacune NADPH comme donneur d'électron. Un cytochrome P-450 à l'intérieur du complexe de l'aromatasase permet ce transfert d'électron (80).

Les inhibiteurs de l'aromatasase ont été divisés en deux groupes : les agents du type I qui se combinent avec le site catalytique de l'enzyme et sont invariablement des substrats pour cet enzyme, tandis que les agents de type II interfèrent avec le cytochrome P-450 du système enzymatique.

Les inhibiteurs de type II, dont l'AG fait partie, souffrent parfois du manque de spécificité du fait que de nombreux enzymes, dont des hydroxylases des stéroïdes, ont aussi un cytochrome P-450 et seront donc inhibés.

Cependant le cytochrome P-450 de l'aromatase est plus réactif que ceux des hydroxylases à l'action de l'AG (63).

III . SITES D'ACTION DE L'AMINOGLUTETHIMIDE :

A. INTRODUCTION :

Par interférence avec leur cytochrome P-450, différents enzymes, responsables de réactions d'hydroxylation, vont être bloqués. Or ces enzymes se retrouvent tous impliqués dans la biosynthèse de la totalité des hormones stéroïdes: gluco- et minéralocorticoïdes, androgènes et estrogènes. Ces biosynthèses se déroulent dans la corticosurrénale.

L'utilisation de l'AG, qui entraîne un abaissement du taux d'estrogènes circulants, ce qui est le but recherché, va aussi entraîner des perturbations au niveau de la synthèse des gluco-et minéralocorticoïdes. Ceci constitue un effet secondaire non négligeable, lié à l'utilisation de l' AG.

Les enzymes bloqués par l'AG sont : la cholestérol-desmolase, les 11, 18 et 21 hydroxylases et l'aromatase.

Nous allons développer le rôle de ces enzymes dans la biosynthèse des hormones stéroïdes au niveau surrénalien.

B. ETAPE INITIALE DE LA SYNTHÈSE DES HORMONES STÉROÏDES :

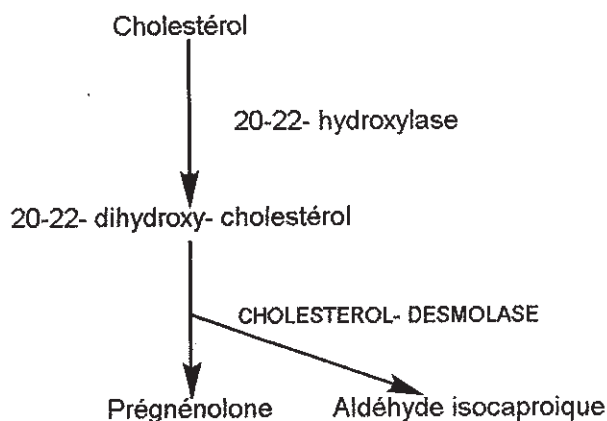
Cette étape fait intervenir la cholestérol-desmolase qui fonctionne grâce au cytochrome P-450 scc ("Side Chain Clivage"), à localisation mitochondriale.

Cet enzyme est responsable de la rupture de la chaîne latérale du cholestérol, amenant la formation de prégnénolone. Cette étape occupe une place fondamentale car elle est commune à la synthèse de toutes les hormones stéroïdes.

Le cytochrome P-450 scc fait intervenir trois hydroxylations successives :

- une sur le carbone 22.
- une sur le carbone 20.
- une nouvelle hydroxylation du diol 20-22 amenant la rupture de la liaison par la cholestérol-desmolase et donnant la prégnénolone (80).

Le blocage du cytochrome P-450 scc par l'AG va empêcher les réactions d'hydroxylation et donc l'action de la cholestérol-desmolase.



Le blocage de la cholestérol-desmolase fut démontré par Philbert, Landaut et Bricaire en 1966, puis par Hughes et Burley en 1970, et finalement par Gower (101) en 1974. Par incubation de tissus surrénaliens in

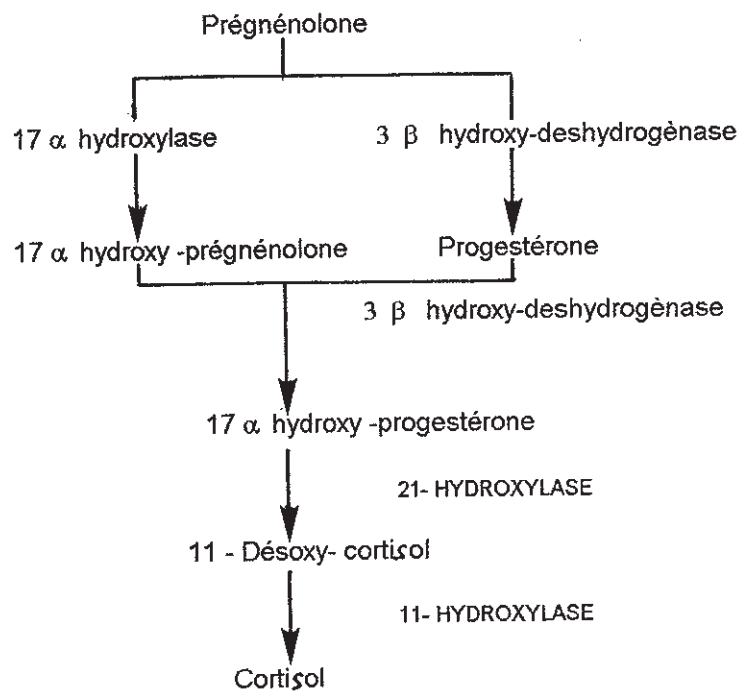
vitro, ils arrivèrent à démontrer que l' AG bloquait la conversion du cholestérol en prégnérolone par inhibition de l'enzyme responsable du clivage de la chaîne de cholestérol (101).

C. BIOSYNTHESE DES GLUCOCORTICOIDES :

Elle fait intervenir les 21 et 11 hydroxylases. L'action de l'AG va donc entraîner des perturbations au niveau de la synthèse du cortisol.

Remarque :

Cette synthèse fait intervenir une 17-hydroxylase. Selon qu'elle se fait ou non, l'hydroxylation en 17 va orienter le métabolisme vers la synthèse des glucocorticoides (quand elle se fait) ou vers la synthèse des minéralocorticoides (quand elle ne se fait pas) (37).



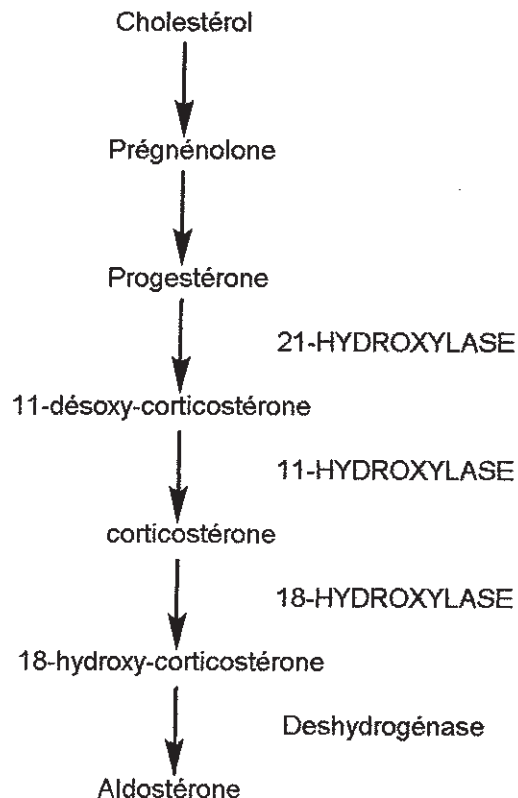
Biosynthèse des glucocorticoides.

(d'après référence 37)

Kowal (101) en 1969, isole des cellules surrénaliennes en culture tissulaire et démontre un effet inhibiteur de l'AG sur la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol, ce qui suggérait un effet de blocage sur la 11-hydroxylase. Ceci fut confirmé par Hughes et Burley en 1970, puis par Gower (101) en 1974. Puis il fut mis en évidence une action complémentaire de l'AG au niveau de la 21-hydroxylase.

D. BIOSYNTHESE DES MINERALOCORTICOIDES :

Elle fait intervenir les 21, 11 et 18 hydroxylases. La biosynthèse de l'aldostérone, qui est le minéralocorticoïde le plus important, va donc être perturbée.



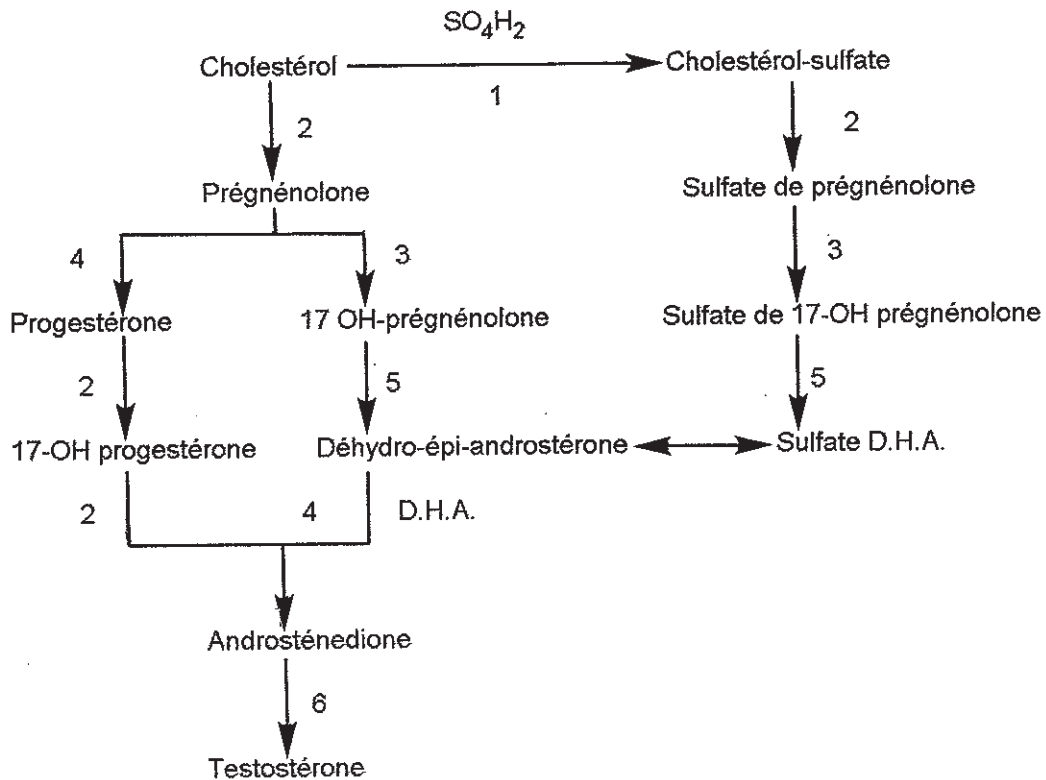
Biosynthèse des minéralocorticoïdes

(d'après référence 37)

En 1975, Touitou signale le pouvoir de l'action inhibitrice de l'AG sur la 18-hydroxylase (101).

E. BIOSYNTHESE DES ANDROGENES SURRENALIENS :

La biosynthèse des androgènes surrénaliens, bien qu'elle ne nécessite pas directement l'action des enzymes bloqués par l'AG, n'est pas à négliger car elle conduit à la formation de l'androstènedione, qui par aromatisation conduira aux estrogènes.



Biosynthèse des androgènes surrénaliens

(d'après référence 37)

- 1: Sulfo- transférase
- 2: 20-22-desmolase
- 3: 17- hydroxylase
- 4: 3- deshydrogénase + isomérase Δ 4-5
- 5: 17-20 - desmolase
- 6: 17 OH - stéroïde oxydo- réductase.

F. BIOSYNTHESE DES ESTROGENES PAR LA SURRENALE :

La sécrétion physiologique d'estrogènes par la surrénale a été évoquée devant plusieurs faits.

Des estrogènes biologiquement actifs ont été retrouvés dans les urines d'hommes et de femmes privés de leurs gonades ; on a alors pensé que leur origine était surrénalienne car ils disparaissaient après administration de corticoïdes de synthèse inhibant la sécrétion endogène d'ACTH. En outre, ils augmentaient sous l'action de l'ACTH exogène, et, dans ce cas, c'est surtout l'estrone qui était retrouvée dans les urines.

L'estrone semblerait donc être l'estrogène sécrété physiologiquement par la surrénale à partir de son précurseur immédiat : l'androstènedione.

Diverses études ont été faites pour démontrer l'existence de cette sécrétion estrogénique surrénalienne.

Doerr et Pirke (29), chez l'homme constatent la diminution de l'estrone sous dexaméthasone et son élévation sous ACTH sans modification de l'estradiol.

Poliak et Romney (85) constatent, chez les femmes castrées, l'élévation des estrogènes sous ACTH, qui ne s'observe pas s'il y a eu surrénalectomie.

Plus récemment, Vermeulen (114) étudie les stéroïdes chez la femme ménopausée et observe une élévation des androgènes et de l'estrone sous ACTH, alors que l'estradiol ne se modifie pas. Par contre sous dexaméthasone, tous les paramètres sont abaissés, y compris l'estradiol. Il en conclut que le cortex surrénalien est, à la ménopause, la source principale des estrogènes.

Murakami (67) constate, chez des sujets âgés des deux sexes, une élévation de l'estrone très marquée après administration d'ACTH, et une faible augmentation de l'estradiol. Il attribue l'élévation de l'estrone, à la fois à

une conversion à partir de l'androstènedione et aussi à une sécrétion surrénalienne directe. L'estradiol proviendrait de la conversion secondaire de l'estrone.

Mais tous les auteurs soulignent l'importance des précurseurs, notamment de l'androstènedione surrénalien, et l'élévation de l'estrone observée peut n'être que secondaire à la conversion périphérique de l'androstènedione en estrone.

En effet, l'existence d'estrone dans les urines de sujets gonadectomisés et surrénalectomisés a fait suspecter l'origine périphérique de l'estrone à partir de l'androstènedione et par conversion périphérique.

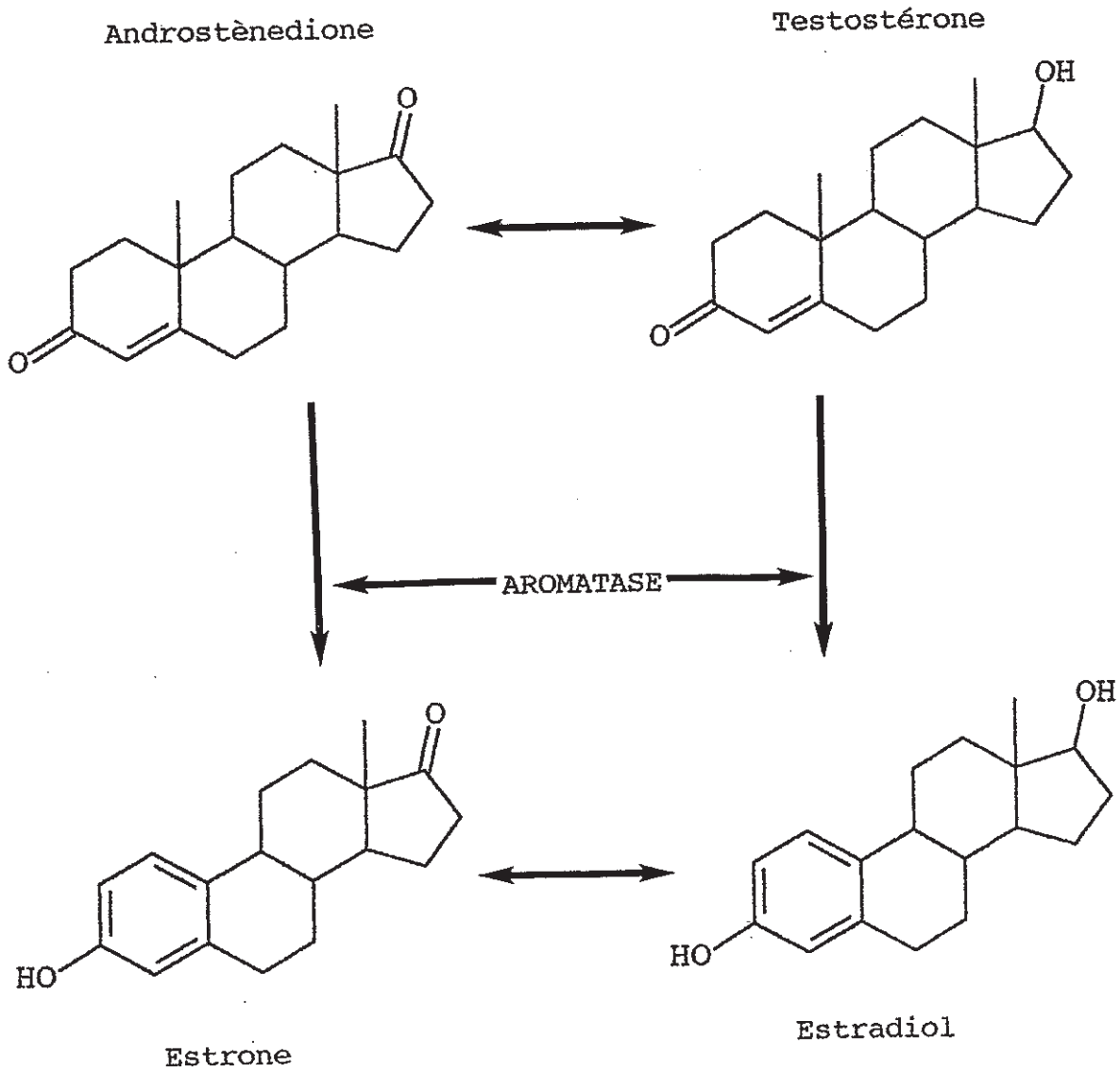
Nimrod et Ryan (77) démontrèrent par la suite le rôle de différents autres tissus, tels que le tissu adipeux, le muscle et la peau comme source extragonadique d'estrogènes par conversion accrue d'androgènes en estrogènes par les cellules de ces tissus.

D'après les données de ces différents travaux, on peut dire que la surrénale contribue directement et indirectement à la production d'estrone par conversion à partir de l'androstènedione.

L'androstènedione, précurseur immédiat de l'estrone, est aromatisé en périphérie en estrone, et par ce biais, la surrénale contribue au taux de production global de l'estrone (9).

L'aromatisation de l'androstènedione en estrone fait intervenir un cytochrome P-450 particulier : l'aromatase. Ce système a la particularité de synthétiser un noyau aromatique par 3 réactions successives d'oxygénation. Mais l'aromatisation implique aussi la perte du groupement méthyl en C19 et la perte d'un hydrogène en C1 et C2 sur la molécule d'androstènedione.

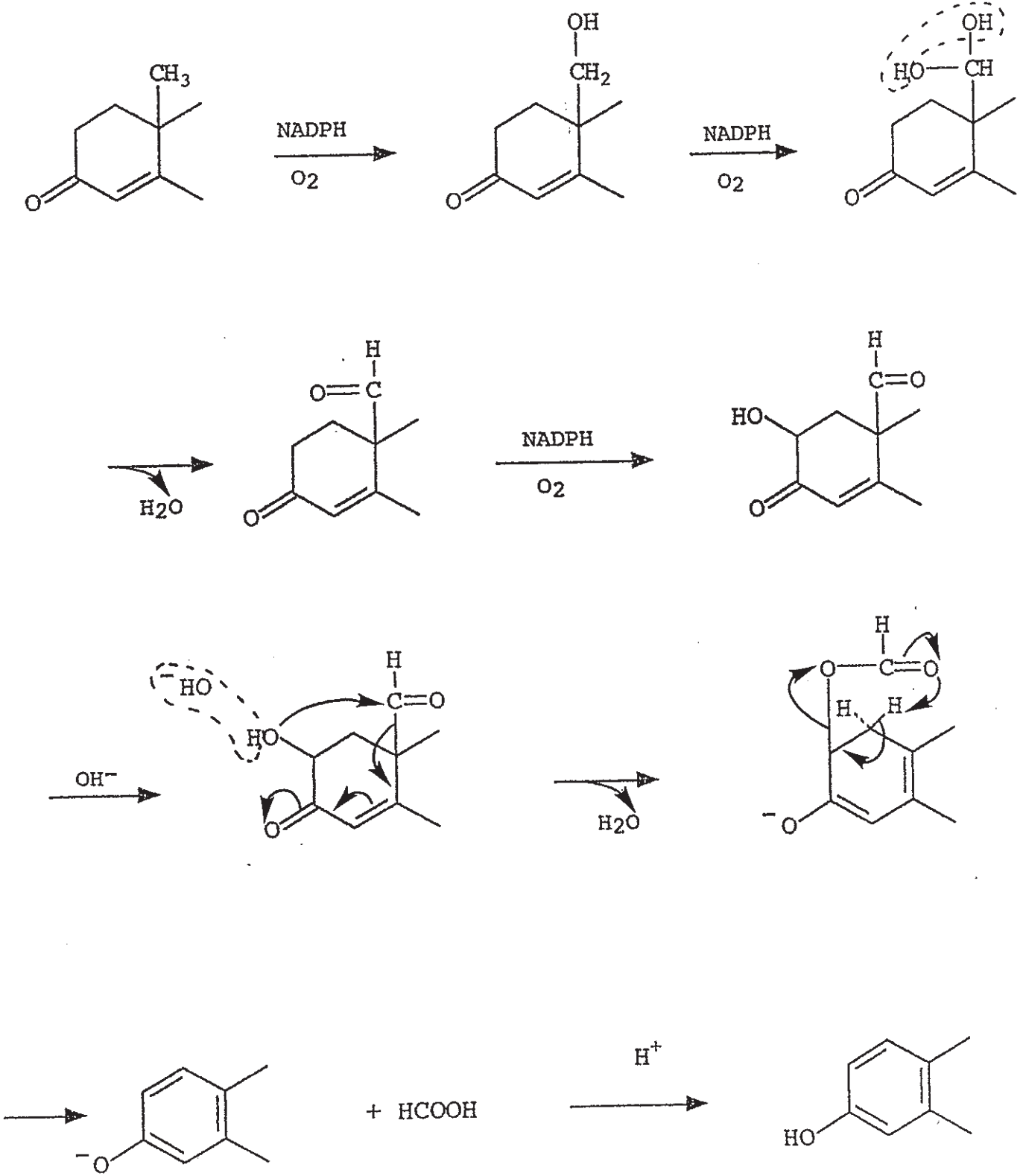
La biosynthèse de l'estrone ainsi, que le mécanisme de l'aromatisation sont résumés sur les schémas suivants :



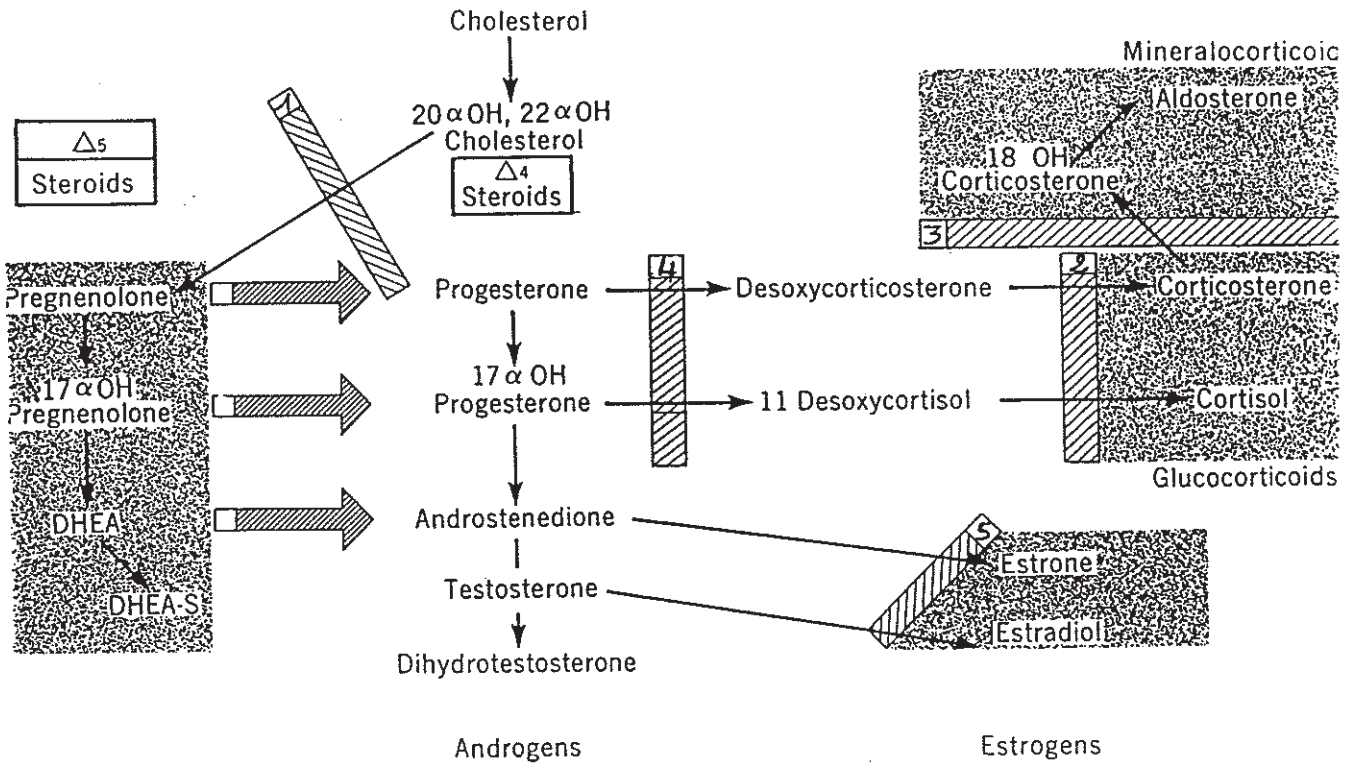
Biosynthèse des estrogènes

(d'après référence 37)

Mécanisme de l'aromatisation :



IV. EN RESUME :



Niveaux d' action de l'AG
(schéma d'après référence 49)

1. Cholestérol-desmolase
2. 11-hydroxylase
3. 18-hydroxylase
4. 21-hydroxylase
5. aromatase

V. LES AROMATASES :

A. INTRODUCTION :

Il est bien établi maintenant que l'aromatase permet la conversion des précurseurs androgéniques en estrogènes. Cette conversion se produit chez la femme post-ménopausée au niveau surrénalien, mais l'aromatase existe aussi dans d'autres tissus périphériques. Il s'agit du muscle, de la peau, du tissu adipeux et du système nerveux central.

Le tissu adipeux est généralement considéré comme la source la plus importante d'estrogènes par aromatisation chez la femme post-ménopausée.

Au niveau du système nerveux central, l'aromatase joue un rôle important dans le contrôle endocrinien.

Mais surtout, on retrouve l'aromatase au niveau des tumeurs du sein. Ces tumeurs sont donc capables de produire des estrogènes au sein même de leurs tissus cibles. Or la situation hormonale la plus propice à la réalisation d'une promotion carcinogène est celle dans laquelle les estrogènes se trouvent concentrés au niveau de la glande mammaire. Donc, par synthèse locale d'estrogènes, les tumeurs entretiennent leur croissance.

Par inhibition de l'aromatase au sein même de la tumeur, l'AG se retrouve donc doté d'une action thérapeutique très importante.

B. AROMATASE ET CANCER DU SEIN :

1) Action de l'aromatase dans les tumeurs du sein :

Des études menées par Adams, Griffiths et Dao (1) ont les premières suggéré la présence de l'aromatase dans les tumeurs mammaires. Mais ce n'est qu'au milieu des années 1970 que la preuve en a été apportée.

Des expériences ont été menées par incubation d'homogénats de tissus cancéreux en présence d'androstènedione. Il en résulte que la production d'estrone augmente parallèlement à celle du substrat et atteint un plateau pour une concentration de 2 μM de substrat (81).

D'autres études ont démontré que l'activité de l'aromatase au niveau des tumeurs du sein est supérieure à celle de la surrénale, et même à celle du tissu adipeux (64).

Donc, chez la femme post-ménopausée avec un cancer du sein, la tumeur représente la source la plus importante d'estrogènes.

2) Aromatase et récepteur aux estrogènes :

L'étude porte sur une série de 110 patientes dont 24 sont pré-ménopausées, 4 ménopausées depuis moins de 5 ans, et 82 post-ménopausées (64).

Des récepteurs aux estrogènes ont été retrouvés dans 81 tumeurs, soit 74 % et la présence de récepteurs aux estrogènes par rapport à celle de l'aromatase est montrée dans le tableau suivant :

RE \ Aromatase	Synthèse d'estrogènes	Pas de synthèse d'estrogènes
RE+	55	26
RE-	11	18

En conclusion, l'activité aromatase se retrouve plus volontiers dans les tumeurs RE+.

De plus, il apparaît que les tumeurs possédant à la fois l'aromatase et des récepteurs aux estrogènes positifs, sont plus sensibles à un traitement

visant à supprimer les estrogènes, que celles qui possèdent l'un ou l'autre de ces facteurs.

L'AG va donc se révéler particulièrement efficace dans le traitement des tumeurs avec récepteurs aux estrogènes positifs (64).

C. AROMATASE ET TISSU ADIPEUX :

L'obésité est associée à une incidence croissante de cancers survenant dans les tissus estrogéno-sensibles, tels que le sein.

Des études portant sur l'environnement hormonal chez la femme obèse ont révélé plusieurs anomalies de la production et du métabolisme des hormones sexuelles. La production de l'androstènedione est accrue et l'aromatation périphérique des androgènes en estrogènes est aussi augmentée. Il en résulte une augmentation globale des taux d'estrogènes (52).

La femme obèse se retrouve ainsi exposée à un climat hyperestrogénique, ce qui explique l'incidence croissante de cancers du sein.

D. AROMATASE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

L'aromatation au niveau du système nerveux central et de l'hypophyse apparaît comme un processus fondamental pour le contrôle endocrinien. En effet, les estrogènes, et donc les androgènes par le biais de l'aromatation, sont nécessaires au développement des neurones et du contrôle neuro-endocrinien.

Dans le contexte du cancer du sein, l'aromatation est à relier aux gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) et à la prolactine. En effet, on a pu constater que la sécrétion de FSH augmentait l'aromatation (70).

E. AROMATASE ET OVAIRES :

A des doses de 1000 mg par jour, il a été démontré que l'AG inhibait l'aromatase chez 95 à 98 % des femmes post-ménopausées avec un cancer du sein. L'AG se révèle donc très efficace pour inhiber l'aromatase périphérique des précurseurs androgéniques surrénaliens. Mais, paradoxalement, il se révèle inefficace à inhiber la production des estrogènes ovariens (102).

La résistance de l'ovaire à l'AG proviendrait du fait qu'elle contient de grandes quantités de précurseurs androgéniques. En effet, des expériences in vitro ont montré que la concentration inhibitrice minimale de l'AG s'élevait parallèlement à l'augmentation de substrat disponible (testostérone et androstènedione). Cependant, même à fortes doses (3000 mg par jour), l'AG s'avère incapable de bloquer l'aromatase ovarienne (101).

Chez la femme non ménopausée, le cycle ovarien se divise en deux phases : une phase folliculaire et une phase lutéale.

Pendant la phase folliculaire (première partie du cycle), les follicules ovariens sécrètent des estrogènes qui vont former un pic quelques heures avant l'ovulation. Durant cette phase, les taux de progestérone sécrétés restent faibles.

Pendant la phase lutéale (seconde partie du cycle), le corps jaune va sécréter de la progestérone et des estrogènes.

Il se trouve que l'activité anti-aromatase de l'AG va se voir modifiée en fonction des deux phases. Pendant la phase lutéale, l'AG va avoir une action inhibitrice sur la sécrétion d'estrogènes. Ceci implique une inhibition de la stéroïdogénèse dans le corps jaune. A l'inverse, durant la phase folliculaire, l'AG se révèle inefficace, même à doses élevées. Ceci s'explique par le fait que durant cette phase, de fortes concentrations de substrat, testostérone et androstènedione, sont retrouvées dans le follicule. Donc, même si l'action

inhibitrice de l'AG s'exerce, devant de telles quantités de substrat, il reste inefficace à empêcher la formation des estrogènes (101).

Du fait de la résistance de l'ovaire à son action et de son efficacité à bloquer la stéroïdogénèse surrénalienne et l'aromatase périphérique, l'AG sera utilisé dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ou ovariectomisée.

Remarque :

Les agonistes de la LH-RH bloquent les récepteurs hypophysaires des cellules gonadotropes et les rendent insensibles à la stimulation. La stimulation pulsatile de la LH-RH hypothalamique sur l'hypophyse est rendue inefficace. Il en résulte une castration médicale avec effondrement des taux d'estrogènes plasmatiques. De ce fait, les analogues de la LH-RH sont actuellement utilisés dans le traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée ou en péri-ménopause (8).

On peut donc penser que chez la femme non ménopausée, la castration chimique ainsi réalisée pourrait alors permettre l'utilisation de l'AG. Cependant, en l'absence d'essais thérapeutiques portant sur l'association analogues de la LH-RH/inhibiteur de l'aromatase, on ne peut pas juger d'un éventuel effet bénéfique.

VI . CONCENTRATIONS INHIBITRICES DE L'AMINOGLUTETHIMIDE :

Des études in vitro de plusieurs laboratoires permettent une comparaison du pouvoir relatif de l'AG en tant qu'inhibiteur de plusieurs enzymes. Il inhibe l'aromatase à des concentrations de 0,3 μM .

Des concentrations encore plus basses (0,2 μM) sont nécessaires pour bloquer la 18-hydroxylase.

Le blocage de la cholestérol- desmolase demande une concentration de 3,5 μM .

Le blocage de la 11- hydroxylase demande des concentrations plus élevées (120 μM).

Ces études in vitro, si elles sont directement applicables au pouvoir in vivo, suggéreraient l'ordre suivant pour l'action inhibitrice de l'AG :

- 18-hydroxylase.
- aromatase.
- cholestérol- desmolase.
- 11-hydroxylase.

L' A G , dans sa forme chimique utilisée , est un mélange de D et L stéréoisomères.

Il a été évalué le pouvoir du mélange racémique et celui des stéréoisomères D et L séparément in vitro. Il en ressort que pour le blocage de l'aromatisation, la forme D de l' A G est 30 fois plus puissante que la forme L. L'activité du mélange racémique est donc liée à la présence de la forme D.

Cependant, les différences de pouvoir des deux énantiomères sont moindres si on considère leurs effets sur la cholestérol-desmolase. La forme D bloque cette réaction à des concentrations 15 fois plus basses que la forme L (101).

VII . EFFETS SECONDAIRES DE L'AG SUR LA FONCTION

SURRENALIENNE :

A. REPERCUSSION SUR LA SYNTHÈSE DES GLUCOCORTICOIDES :

Par blocage de la cholestérol-desmolase et des 21 et 11 hydroxylases, l'AG induit une diminution de la synthèse du cortisol. Cet effet secondaire fut d'ailleurs utilisé dans le traitement du syndrome de Cushing, qui correspond à un hypercortisolisme.

Cette hypersécrétion de cortisol par les surrénales peut avoir deux origines: soit une tumeur surrénalienne, soit une stimulation excessive par l'ACTH hypophysaire (101).

Or, selon ces deux éventualités, la réponse obtenue avec l'AG va être différente. Chez les patients qui présentent une hypersécrétion d'ACTH, l'AG induit seulement une baisse de 30 % de la synthèse du cortisol. De plus après un traitement de 3 à 7 jours, les taux de cortisol redeviennent anormalement élevés. On assiste à un phénomène "d'échappement de la surrénale". Dexter et Fishman (101), en 1967 donnent la réponse à ce phénomène en constatant que les taux d'ACTH augmentant jusqu'à 10 fois plus, interrompent partiellement ou totalement le blocage surrénalien induit par l'AG.

Chez des sujets normaux traités par AG, on assiste à ce même phénomène d'échappement par augmentation des taux d'ACTH.

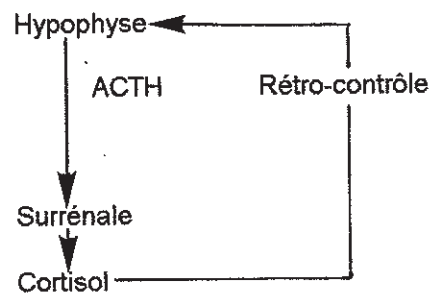
Par contre, chez les sujets qui présentent une tumeur surrénalienne et pour lesquels la sécrétion de cortisol est indépendante de l'ACTH, l'AG produit un rapide et brutal arrêt de la synthèse du cortisol (101).

En conclusion, chez les patientes porteuses d'un cancer du sein et traitées par AG, la diminution du cortisol sanguin entraîne une hausse de

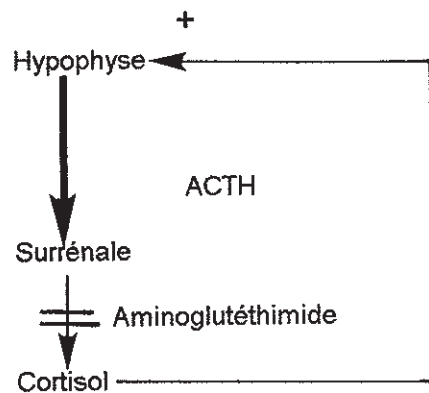
l'ACTH, qui par action réflexe, stimule le cortex surrénalien et s'oppose de cette manière aux effets de l'AG,

Pour prévenir la sécrétion réflexe d'ACTH par l'AG, un glucocorticoïde fut administré simultanément. La dexaméthasone fut utilisée initialement. Mais du fait que son métabolisme est accéléré par l'AG, il fallait utiliser de fortes doses pour prévenir le phénomène d'échappement. La dexaméthasone fut alors remplacée par l'hydrocortisone dont le métabolisme n'est pas modifié par l'AG. Dans ces conditions, l'hydrocortisone exerce un rétro-contrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et le phénomène d'échappement de la surrénale n'a plus lieu. Pour obtenir ce résultat, on associe généralement 40 mg d'hydrocortisone à 1000 mg d'aminoglutéthimide (104).

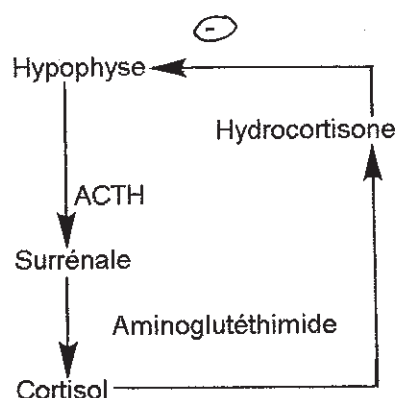
Sujet normal : le cortisol auto-régule sa sécrétion par rétro-contrôle sur l'hypophyse.



Avec AG seul : la baisse du taux de cortisol plasmatique entraîne une sécrétion réflexe d'ACTH



Avec AG plus hydrocortisone :
la sécrétion réflexe d' ACTH
est empêchée.



B. REPERCUSSION SUR LA SYNTHÈSE DES MINERALOCORTICOIDES :

L'AG exerce un effet inhibiteur sur la conversion de la corticostérone en 18-hydroxy-corticostérone, intermédiaire direct dans la production de l'aldostérone.

Chez les patientes qui reçoivent de l'AG, l'excrétion urinaire d'aldostérone s'abaisse de 19 à 8 µg par 24 heures, en traitement chronique . L'AG est donc un inhibiteur partiel de la synthèse d'aldostérone. Cependant, la baisse de l'aldostérone plasmatique reste généralement sans grand retentissement clinique. Les patientes gardent une tension artérielle normale, sans hypotension orthostatique. On ne note pas non plus sur le plan biologique, de variations importantes de la natrémie et de la kaliémie (59).

C. REPERCUSSION SUR LA SYNTHÈSE DES ANDROGENES :

Des études cliniques ont révélé une action inattendue de l'AG sur la sécrétion des androgènes. Plusieurs auteurs ont observé en effet une augmentation du taux d'androstènedione chez les malades sous AG seul.

Cette même augmentation se manifeste, mais avec une importance moindre, chez les malades recevant de l'AG et une dose insuffisante d'hydrocortisone (104).

Des études révélèrent que cette augmentation du taux d'androstènedione était liée à l'altération d'un enzyme : la 3β OH- des-hydrogénase qui convertit les stéroïdes $\Delta 4$ en stéroïdes $\Delta 5$.

En accélérant son action, les stéroïdes en $\Delta 5$ comme la 17-hydroxy-prégnénolone, le DHA et le sulfate de DHA disparaissent sous AG ; alors que les stéroïdes en $\Delta 4$ comme l'androstènedione, la testostérone et la dihydrotestostérone sont conservés (101).

Ceci explique l'apparition rapide de pseudo-hermaphrodisme et d'hirsutisme chez les femmes traitées par AG seul (101).

VIII. RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS EN FONCTION DE LA DOSE D'AG ADMINISTREE :

A. INTRODUCTION :

L'AG est largement utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique. La posologie proposée est pratiquement toujours la même, à savoir, 1000 mg par jour associés à 40 mg par jour d'hydrocortisone.

Cependant, des études comparatives ont prouvé que 500 mg par jour d'AG donnaient les mêmes résultats thérapeutiques que 1000 mg par jour, avec en plus une diminution des effets secondaires.

B. RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS AVEC 1000 MG PAR JOUR D'AG ASSOCIES A 40 MG PAR JOUR D'HYDROCORTISONE (73) :

De juin 1980 à juin 1984, 48 femmes ayant un cancer du sein métastasé ont reçu un traitement par l'AG. Elles étaient toutes en période post-ménopausique. Au moment de la prescription, toutes les patientes présentaient des métastases.

La thérapeutique a consisté en la prise de 1000 mg par jour d'AG associés à 40mg par jour d'hydrocortisone.

Durant la première semaine, afin d'éviter certaines intolérances, l'AG n'était prescrit qu'à 500 mg par jour. L'hydrocortisone était répartie de la manière suivante : 10 mg matin et midi, et 20 mg le soir.

Les critères de réponse objective sont les suivants :

- réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions tumorales.
- réponse partielle (RP) : diminution de 50 % ou plus de la surface des lésions, mesurée par le produit des deux diamètres perpendiculaires, les plus grands.
- stabilisation (Stab) : diminution de moins de 25 % de la surface tumorale. Ne sont prises en compte que des réponses ou stabilisations durant au moins trois mois.
- poursuite évolutive : en cas d'augmentation de plus de 25 % de la surface tumorale.

Les métastases des tissus mous, des os ou des poumons, étaient également réparties. Les métastases hépatiques étaient un peu moins nombreuses. 46 % avaient au moins deux métastases.

Les récepteurs n'ont pu être dosés que pour 23 malades : 13 au niveau de la tumeur du sein, 5 au niveau des métastases, 4 au niveau de la tumeur du sein et des métastases.

Les dosages de récepteurs effectués au niveau de la tumeur primitive et de la métastase étaient concordants.

Localisations métastatiques	RC+RP %	Stabilisation %	TOTAL
Tissus mous	19	28,5	47,5 %
Os	30,5	26,3	57,8 %
Poumon	31,5	10,5	42 %
Foie	20	10	30 %

Tableau 1

Résultats selon les localisations matastatiques
(d'après référence 73)

Récepteurs	RC+RP (%)
RE+	28,5
RE -	22,2
RP+	50
RP-	17,7
RE+ RP+	57,1

Tableau 2

Réponse thérapeutique en fonction des récepteurs
(d'après référence 73)

Si on analyse la réponse thérapeutique (rémission complète plus rémission partielle) par rapport aux métastases existantes (tableau 1), on s'aperçoit que les métastases osseuses et pulmonaires sont les plus sensibles et les métastases hépatiques les moins sensibles. Cette tendance s'affirme encore plus si on ajoute les stabilisations.

Si on analyse la réponse thérapeutique par rapport à la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux (tableau 2), on retrouve une meilleure réponse pour les malades ayant les deux types de récepteurs, ou au moins

des récepteurs à la progestérone. Ce gain est moins évident pour les récepteurs aux estrogènes.

La durée médiane de réponse a été de dix mois avec des extrêmes de 4 à 32 mois.

Les effets secondaires observés se répartissent de la façon suivante :

- somnolence : 31,5 %
- asthénie : 25%
- rash cutané : 14,5 %
- nausées et vomissements : 10,4 %

Ces effets secondaires ont nécessité l'arrêt définitif de la thérapeutique chez 3 patientes, et l'arrêt momentané avec réduction de posologie chez 4 patientes.

Cependant, des essais comparatifs ont prouvé que 500 mg par jour d'AG avaient les mêmes effets thérapeutiques que 1000 mg par jour, avec une diminution de l'ampleur des effets secondaires (73).

C. ESSAI MULTICENTRIQUE COMPARANT 500 MG PAR JOUR ET 1000 MG PAR JOUR D'AMINOGLUTETHIMIDE (6):

La posologie proposée pour l'AG est pratiquement toujours la même, à savoir 1000 mg par jour associés à 40 mg par jour d'hydrocortisone. Cependant des études in vitro de la concentration inhibitrice de l'AG sur différentes activités enzymatiques ont montré que l'inhibition de l'aromatisation s'effectuait à des concentrations bien inférieures à celles nécessaires pour inhiber la stéroïdogénèse. Par ailleurs, l'efficacité thérapeutique de l'AG n'est pas dûe uniquement à la suppression de la production d'androgènes par la surrénale, mais dépend surtout de l'aromatisation périphérique de ces androgènes. Partant de là, on a été amené à tester l'efficacité de doses plus faibles d'AG.

Un essai randomisé multicentrique a débuté, comparant l'efficacité et la toxicité de deux doses d'AG : 500 mg et 1000 mg par jour.

Les résultats rapportés ici sont ceux à 6 mois concernant 137 malades ayant un cancer évolué du sein. toutes les patientes étaient ménopausées depuis au moins deux ans. Les traitements chimio-hormonothérapeutiques étaient interrompus depuis au moins un mois. Les malades présentant des tumeurs dépourvues de récepteurs étaient exclues de l'étude.

Sur ces 137 malades, 20 se sont révélées inévaluables. Sur les 117 malades restantes, évaluables pour l'efficacité et la toxicité, 2 groupes ont été formés : le groupe 1, comprenant 59 malades et le groupe 2, comprenant 58 malades.

Pendant les 15 premiers jours, toutes les malades recevaient le même traitement, à savoir 500 mg par jour d'AG (250mg matin et soir) et 40 mg par jour d'hydrocortisone (10 mg le matin, 10 mg à 16 Heures et 20 mg au coucher).

A partir du 16ème jour, les malades randomisées dans le groupe 2 recevaient 1000 mg par jour d' AG et 40 mg par jour d'hydrocortisone. Les malades randomisées dans le groupe 1 continuaient à recevoir le même traitement.

Les malades étaient revues à J15 afin d'apprécier la tolérance au traitement, à J15, J90 puis tous les trois mois, afin d'apprécier la tolérance et l'efficacité. Le traitement n'était interrompu qu'en cas d'inefficacité avérée ou d'effet secondaire majeur.

Les caractéristiques des malades apparaissent dans le tableau 3. Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes. Parmi les malades dont l'hormonosensibilité tumorale est inconnue, la date de la ménopause et la durée de l'intervalle libre séparant le traitement de la tumeur primitive et l'apparition des métastases sont comparables dans les deux groupes.

Les taux de réponse objective globale (tableau 4) sont très proches dans les groupes 1 et 2, respectivement 17 et 21 % ; si on inclut les stabilisations, ils sont de 54 et 52 %. Les taux de réponse en fonction de la localisation tumorale sont également comparables dans les deux groupes : les meilleurs résultats sont obtenus dans les ganglions (31 et 33 % respectivement dans les groupes 1 et 2), et les poumons (22 % dans le groupe 1 et 42 % dans le groupe 2) ; des résultats légèrement inférieurs sont obtenus au niveau de la peau et des glandes mammaires (homo ou contre-latérales). C'est au niveau des localisations osseuses que les résultats sont les moins bons avec des taux de réponse de 13 % dans le groupe 1 et 3 % dans le groupe 2. Les résultats sont également superposables dans les deux groupes lorsqu'on inclut les stabilisations.

Un dosage des récepteurs d'estrogènes a été pratiqué sur une partie des patientes. En regroupant les résultats (tableau 5), on constate que les taux de réponses observés sont légèrement supérieurs chez les malades ayant des récepteurs hormonaux dans leur tumeur, mais la différence n'est cependant pas statistiquement significative.

La tolérance clinique a été jugée mauvaise chez 17 % des malades du groupe 2 et 3 % du groupe 1. Cette différence est statistiquement significative.

Le traitement a été interrompu pour toxicité 2 fois dans le groupe 1 et 7 fois dans le groupe 2. Les effets secondaires sont les mêmes, mais moins fréquents et moins importants (tableau 6) ; cependant l'apparition d'un fascies lunaire est plus souvent noté chez les malades du groupe 1. Une diminution de la dose d'hydrocortisone à 30 mg/ jour entraîne une régression de cette complication.

13 malades ont été traitées par 1000 mg d'AG après échec à 500 mg ; aucune réponse tumorale n'a été obtenue.

	500 mg n = 63	1 gr n = 65
Age (moyenne±erreur-type)	60.5±10.1	58.8±10.8
Localisation des métastases		
- os	31	31
- peau	22	28
- ganglion	13	15
- poumon	18	12
- sein	10	13
- autres	11	14
ER		
- nombre	19	19
- moyenne (extrêmes)	274 fM/mg prot (9-2071)	126 fM/mg prot (3-898)
PgR		
- nombre	18	17
- moyenne (extrêmes)	58 fM/mg prot (0-504)	177 fM/mg prot (0-985)

Tableau 3

Caractéristiques des malades

(d'après référence 6)

	RC-RP (%)	RC-RP-Stab (%)
EFFICACITE GLOBALE		
500 mg (n = 59)	17	54
1 gr (n = 58)	21	52
OS		
500 mg (n = 31)	13	74
1 gr (n = 31)	3	48
PEAU		
500 mg (n = 22)	23	50
1 gr (n = 28)	14	50
GANGLIONS		
500 mg (n = 13)	31	62
1 gr (n = 15)	33	67
POUMON		
500 mg (n = 18)	22	61
1 gr (n = 12)	42	67

Tableau 4

Taux de réponse objective en fonction de la dose
et de la localisation tumorale

(d'après référence 6)

	RC-RP (%)	RC-RP-Stab (%)
R+		
500 mg (n = 19)	26	53
1 gr (n = 19)	26	63
R-		
500 mg (n = 40)	15	55
1 gr (n = 39)	18	46

Tableau 5

Taux de réponse objective en fonction de la dose
et de l'hormonosensibilité tumorale

(d'après référence 6)

	500 mg (n = 63)	1 gr (n = 65)
Somnolence	5	10
Rash cutané	3	6
Vertiges	2	3
Ataxie	2	4
Faciés lunaire	7	1
Crampes	2	0
Troubles digestifs	2	6
Prise de poids(>10 %)	1	1
Hyperthermie	2	2
Hypotension	2	2
Hypertension	0	1
*p<0,02		

Tableau 6

Effets secondaires en fonction de la dose

(d'après référence 6)

Ces résultats suggèrent que l'AG donné à une posologie de 500 mg possède la même efficacité que 1000 mg mais que la tolérance est bien meilleure.

Les résultats concernant l'efficacité en fonction des cibles tumorales sont proches de ceux rapportés dans la littérature, à une exception près : il n'a pas été obtenu de bons résultats dans les métastases à localisation osseuse.

Les effets secondaires aigus survenant dans les premières semaines de traitement sont beaucoup plus rares dans le groupe I recevant 500 mg/jour d'AG.

Ces résultats concordent avec ceux de Nemoto (74) qui a mené une étude comparative sur 112 cas de cancer du sein métastasé.

Un premier groupe de 36 malades recevait 1000 mg par jour d'AG et 30 mg par jour d'hydrocortisone ; alors que le deuxième groupe recevait 500 mg par jour d'AG et 30 mg par jour d'hydrocortisone.

Les résultats de son étude l'amène à conclure que le taux de régression tumorale est comparable, que l'AG soit utilisé à raison de 500 ou 1000 mg par jour. L'expérience a également montré que la prévalence et la sévérité des effets secondaires est significativement plus faible lorsque la posologie est réduite.

D'après les résultats de son étude, les métastases répondant le mieux au traitement sont celles des tissus mous (35 %), puis viennent les localisations osseuses (27 %) et les métastases pulmonaires et péritonéales.

On peut se demander si la posologie de 500 mg n'est pas encore excessive, puisqu'il a été démontré que les taux d'estrogènes sont abaissés dès 250 mg par jour et qu'un taux de réponse comparable à celui obtenu avec 1000 mg a été observé sur une série de 13 malades (40). Il est également permis de penser que des doses plus faibles d'AG utilisées sans hydrocortisone pourraient être suffisantes pour inhiber la synthèse des estrogènes et donc avoir une efficacité antitumorale en ayant un effet limité au niveau de la corticosurrénale. Les premiers résultats, proposés par Harris (6) montrent que 250 mg d'AG administrés seuls sont habituellement bien tolérés. Des études complémentaires de tolérance et d'efficacité sont cependant nécessaires avant que l'on puisse proposer ce type de traitement.

IX . CONCLUSION :

Il ressort de ces différentes données que l'AG utilisé à des doses de 500 mg par jour s'avère aussi efficace qu'à 1000 mg par jour. Pour une même efficacité thérapeutique, les effets secondaires sont moindres et la tolérance est meilleure.

On constate aussi que les tumeurs contenant des récepteurs hormonaux répondent mieux au traitement, en particulier si elles sont RE+RP+.

L'ensemble des données disponibles fait apparaître un taux de réponse objective à l'AG de 36 % chez des patientes non sélectionnées en fonction de la positivité des récepteurs aux estrogènes. Une stabilisation s'est produite en plus chez 15 à 20 % des malades. Donc l'AG peut contrôler la croissance tumorale chez 50 à 55 % des sujets non sélectionnés (tableau 7).

Si on tient compte en plus de la présence de récepteurs aux estrogènes, on obtient un taux de réponse objective, stabilisation comprise, allant de 55 à 70 % (tableau 8).

Les rémissions ainsi obtenues se maintiennent 15 mois environ.

Par contre, si on considère l'action de l'AG sur les métastases, les données rapportées par les différents auteurs différent. Pour certains, les réponses obtenues sur les métastases osseuses et pulmonaires sont meilleures ; pour d'autres ce sont celles obtenues sur les tissus mous.

Cependant, on a pu observer chez des patientes traitées par AG des rémissions et des processus de réparation non négligeables au niveau des os, des poumons et de la peau.

Un certain nombre d'auteurs ont enregistré des améliorations subjectives rapides des douleurs d'origine osseuse chez des malades traitées par AG.

Smith (105) a rapporté une diminution de ces douleurs chez 28 des 68 patientes porteuses de métastases osseuses douloureuses depuis au moins deux mois. De son côté, Well (117) mentionne que, sur 10 patientes stabilisées sous AG, 6 ont bénéficié d'un soulagement marqué de leurs douleurs osseuses. Ce soulagement est notable, et de plus rapide.

Patientes non sélectionnées	Nombre de patientes évaluables	Taux de réponses objectives (RP et RC)
Griffiths	9	3 (33 %)
Santen et Wells	129	48 (37 %)
Gale	110	45 (41 %)
Powles	228	84 (37 %)
Newsome	18	9 (50 %)
Holdaway	22	8 (36 %)
Troner §Savaraj	26	13 (50 %)
Paridaens	44	17 (39 %)
Kaye	30	7 (23 %)
Murray § Pitt	201	71 (35,3 %)
Mason	20	4 (20 %)
Absury	57	8 (14 %)
Koelmeyer	27	7 (26 %)
Lawrence	38	19 (50 %)
Anein	28	20 (71,4 %)
Bonneterre	101	36 (36 %)
Harris	20	6 (30 %)
Vassilaros	34	13 (36 %)
TOTAL	1142	418 (36,6 %)

Tableau 7
Traitement à l'AG
Patientes non sélectionnées
(d'après référence 121)

PATIENTES SELECTIONNEES	NOMBRE DE PATIENTES EVALUABLES	TAUX DE REPONSES OBJECTIVES (RP-RC)
Lawrence	38	19 (50 %)
Holdaway	22	8 (36 %)
Anein	28	20 (71,4 %)
Bonneterre	36	13 (36 %)
Nagen § Santen	16	11 (68 %)
vassilaros	15	9 (60 %)
TOTAL	155	80 (51 %)

Tableau 8
Traitement à l'AG
Patientes sélectionnées
(d'après référence 121)

Cependant, d'autres métastases répondent bien à l'AG ; en particulier les métastases pulmonaires donnent des résultats intéressants qui, selon les auteurs varient de 25 à 43 % (112).

X. EFFETS SECONDAIRES :

A. INTRODUCTION :

Les effets secondaires sont plus fréquents en début de traitement et peuvent être diminués par une posologie progressive, adaptée à l'état général du malade.

Ils sont cause de l'arrêt du traitement chez 3 à 5 % des malades (13).

B. EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Ils sont généralement doses-dépendants, malgré leur relative fréquence en début de traitement.

Les effets secondaires rapportés sont les suivants :

- somnolence : elle survient chez environ 40 % des patientes et disparaît habituellement de façon spontanée dans un délai de 6 semaines. Cependant, une réduction de la dose d'AG suffit souvent à atténuer ce symptôme (69). L'administration de la plus forte dose d'AG le soir permet aussi de palier à une trop importante somnolence diurne (13).

- obnubilation, étourdissement.
- léthargie.
- confusion.
- vertiges.
- nystagmus.
- céphalées.
- ataxie : elle est rare et surtout observée à fortes doses (69).

C. EFFETS DERMATOLOGIQUES :

Ils sont fréquents durant les première et seconde semaines de traitement et sont à type de rash cutané. Ils sont indépendants de la dose d'AG administrée et d'origine immunoallergique.

Ils touchent environ 25 % des patientes, sous forme le plus souvent d'exanthème morbilliforme (maculo-papulaire) et cèdent spontanément en quelques jours, sans arrêt du traitement (69).

Occasionnellement, si l'éruption est associée à des signes généraux importants, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter temporairement la dose d'hydrocortisone à 100 mg par jour (25 mg, 4 fois par jour). Si l'exanthème persiste au-delà du 16ème jour de traitement, il convient d'arrêter l'AG et de le reprendre ensuite à des doses de 125 à 250 mg par jour en augmentant graduellement (104).

D. EFFETS DIGESTIFS :

Ils sont doses-dépendants (69). On observe :

- nausées , vomissement.
- anorexie.
- diarrhées.
- gastralgies.

E. EFFETS ENDOCRINIENS :

1) Effets sur les minéralocorticoïdes :

Ils sont liés à la perturbation de la synthèse des minéralocorticoïdes au niveau surrénalien.

Les effets rapportés sont à type d'hypotension orthostatique, vertiges et hyponatrémie (69).

A moins que des vomissements ou un climat chaud et humide ne rendent la chose nécessaire, la plupart des patientes ne reçoivent habituellement aucun traitement de substitution. L'action minéralocorticoïde propre au glucocorticoïde associé à l'AG peut suffire (103).

2) Effets sur la thyroïde :

L'AG inhibe la synthèse de thyroxine, dont les taux chutent d'environ 15 % chez les femmes ayant un traitement chronique avec 1000 mg par jour. En réponse à cette diminution de thyroxine et par rétro-contrôle négatif, les taux de TSH (Hormone Thyro-Stimulante) augmentent . Ceci permet de revenir à des taux de thyroxine plasmatique avoisinant la normale chez 95 % des patientes après 6 à 12 mois de traitement (101).

Pour les 5 % restants, il se développe un hypothyroïdisme avéré. Ces malades représentent probablement une sous-population de sujets chez lesquels il existe une pathologie sous-jacente (thyroïdite chronique de Hashimoto) empêchant la mise en oeuvre des mécanismes physiologiques d'adaptation.

En conclusion, les malades avec un taux de TSH élevé ou un taux de thyroxine à la limite inférieure dès le début, doivent être suivies tout au long du traitement. Pour les autres, il suffira de mesurer la thyroxine plasmatique après 3 mois de traitement. L'hypothyroïdie sera équilibrée par administration de thyroxine (69).

F. EFFETS HEMATOLOGIQUES :

Ils sont à type de pancytopénie, agranulocytose, thrombopénie et leucopénie. Ils sont beaucoup plus rares que les effets précédents. Des cas isolés ont été signalés. Chez la plupart des patientes concernées, il existait une atteinte tumorale de la moelle osseuse et d'autres médicaments étaient administrés conjointement à l'AG. On n'a dès lors toujours pas pu établir avec certitude une corrélation entre ces complications et la prise d'AG. Chez toutes les patientes, la suppression de l'AG et des autres substances utilisées simultanément a été suivie du retour à la normal de tous les éléments sanguins en une à deux semaines (9).

G. EFFETS BIOLOGIQUES :

1) Augmentation des γ GT sériques :

Une augmentation très significative (2 à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) des concentrations sériques des γ GT a été observée.

Cette augmentation n'est pas toujours associée à d'autres perturbations de l'enzymologie hépatique. On note parfois une augmentation des transaminases en début de traitement (78).

2) Dyslipidémie :

Une étude menée par Bonneterre (7) sur 73 femmes recevant 500 mg par jour d'AG et 40 mg par jour d'hydrocortisone pour un cancer évolué du sein, a montré qu'une hypercholestérolémie apparaissait fréquemment chez ces femmes.

Cette hypercholestérolémie peut s'expliquer par le blocage enzymatique au niveau de la cholestérol-desmolase, entraînant une accumulation de cholestérol en amont. Il pourrait par ailleurs exister une stimulation de la synthèse du cholestérol. En effet, l'AG est connu d'autre part comme inducteur enzymatique.

L'AG entraîne une augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de l'apoprotéine B. Ces deux derniers sont considérés comme des marqueurs du risque d'athérosclérose. Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du taux de triglycérides au cours du traitement.

Les résultats de cette étude montrent d'autre part, qu'aucune variation des paramètres athérogènes n'apparaît chez les malades ayant un cholestérol élevé au départ. Par contre, les malades dont le bilan lipidique était normal au départ acquièrent une dyslipidémie importante : 59 % pour le LDL-cholestérol et 33 % pour l'apoprotéine B.

Cette différence est assez difficile à expliquer. Deux hypothèses purement théoriques sont proposées : soit stimulation maximale de synthèse pour les sujets à bilan lipidique normal au départ, soit anomalie des récepteurs de LDL-cholestérol (7).

H. EFFETS DIVERS :

On a noté chez quelques patientes d'autres effets secondaires, plus rares (69). Il s'agit de :

- neuropathie périphérique.
- crampes dans les jambes.
- lupus érythémateux systémique.
- ictère.

- hypertension artérielle et fasciis lunaire, liés à un hypercorticisme se manifestant dans environ 15 % des cas. Ces effets disparaissent après diminution de la dose journalière d'hydrocortisone

XI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

L'induction enzymatique par l'AG raccourcit la demi-vie d'un certain nombre de médicaments dont la posologie devra être adaptée.

Il s'agit principalement des antivitamines K, dont la posologie sera adaptée en fonction du taux de prothrombine, et des hypoglycémiant oraux, en fonction de la glycémie.

En effet, pour obtenir le même effet anticoagulant, les doses de dérivés coumariniques utilisés doivent être multipliées par deux (10). On observe le même problème avec les sulfamides hypoglycémiant (69).

Remarques :

La dexaméthasone, prednisolone et prednisone voient aussi leur demi-vie raccourcie, alors que celle de l'hydrocortisone reste inchangée sous AG.

XII. RECOUVREMENT DE LA FONCTION SURRENALIENNE APRES ARRET DU TRAITEMENT :

Après arrêt d'un traitement par AG et hydrocortisone, il y a recouvrement total de la fonction surrénalienne.

La mesure du cortisol, 18 heures après l'arrêt du traitement, montre des valeurs plasmatiques normales chez des sujets ayant été traités pendant 5 ans par AG et hydrocortisone. Cependant, 18 heures après l'arrêt, on n'enregistre pas de variations de la cortisolémie après administration d'ACTH, après stress ou hypoglycémie. Mais 36 heures après, toutes les réponses, y compris celle de l'ACTH après hypoglycémie sont redevenues normales.

Ces résultats suggèrent que le recouvrement de la fonction surrénalienne après administration d'AG est rapide, et que ce médicament peut être arrêté brutalement sans danger, même après un traitement prolongé (101).

L'arrêt de l'hydrocortisone se fera progressivement, en une à deux semaines.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'AG PAR RAPPORT A D'AUTRES FORMES D'HORMONOTHERAPIE

I. AG VERSUS SURRENALECTOMIE :

A. INTRODUCTION :

50 à 60 % des femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein métastasé avec des récepteurs aux estrogènes positifs, ont une réponse objective à l'ablation chirurgicale des surrénales. En effet, la surrénalectomie provoque une régression de la tumeur par diminution de la production des estrogènes.

Cependant, la considérable mortalité et morbidité qui lui sont associées ont limité son utilisation.

Une alternative a été développée par l'utilisation de l'AG, qui bloque la stéroïdogénèse surrénalienne et entraîne les mêmes effets que la surrénalectomie (75).

Différents essais ont été menés pour évaluer l'efficacité de la surrénalectomie par rapport à l'association AG plus hydrocortisone.

B. RESULTATS :

Sur un groupe de 79 patientes (74), 40 furent traitées par l'association de 1000 mg par jour d'AG et 40 mg par jour d'hydrocortisone (groupe 1), et 29 par surrénalectomie (groupe 2).

Dans le groupe 1, 53 % des patientes ont eu une rémission partielle ou complète, contre 45 % dans le groupe 2.

Statistiquement, on peut dire qu'il n'y a pas de différence significative entre les réponses obtenues dans les deux groupes.

On constate de plus, qu'il n'y a pas de différence significative de la durée de réponse entre les deux groupes. La meilleure durée de réponse dans le groupe 1 est de 17,2 mois contre 17,1 mois dans le groupe 2.

La survie médiane est de 45 mois dans le groupe 1 contre 36 mois dans le groupe 2.

Si on se réfère à la suppression de la production des estrogènes, on ne note pas non plus de différence significative, bien que la surrénalectomie donne des résultats plus rapides.

Les taux des hormones hypophysaires (FSH, LH et prolactine) ne sont pas différents entre les deux groupes.

	Nombre de patientes	RC+RP	Intervalle libre (en mois)	Survie médiane (en mois)
AG (1000 mg/jour) +	40	53 %	17,2	45
HC (40 mg/jour)				
Surrénalectomie	29	45 %	17,1	36

AG versus surrénalectomie

(d'après référence 74)

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

Intervalle libre : correspond au temps séparant le traitement à visée radicale de la tumeur primitive et l'apparition de la première manifestation métastatique.

C. CONCLUSION :

Il est maintenant démontré que l'association AG plus hydrocortisone offre des avantages certains par rapport à la surrénalectomie et pour des effets identiques.

En effet, après arrêt du traitement par AG, les fonctions surrénaliennes retournent à la normale en 36 heures, alors que les effets de la surrénalectomie sont irréversibles et imposent un traitement de substitution en hormones stéroïdes à vie.

Ceci constitue un avantage majeur à l'utilisation de l'AG, du fait que d'autre part, les résultats obtenus dans ces deux types de traitement sont sensiblement identiques (117).

II. AG VERSUS HYPOPHYSECTOMIE :

A. INTRODUCTION :

L'hypophysectomie permet la destruction des stimulines hypophysaires (FSH, LH et prolactine) et supprime la production résiduelle des estrogènes surrénaliens (36).

Une étude a été menée par Harvey (42) pour comparer l'efficacité de l'inhibition de la production des estrogènes par l'AG et par l'hypophysectomie transsphénoïdale.

B. RESULTATS :

35 patientes post-ménopausées ou ovariectomisées ont été sélectionnées pour l'étude. Elles présentaient toutes un cancer du sein

métastasé. Sur ces 35 patientes, 14 ont été hypophysectomisées (groupe 1), et 21 traitées par 1000 mg par jour d'AG et 40 mg par jour d'hydrocortisone (groupe 2).

21 % des patientes du groupe 1 ont vu une régression partielle de leur tumeur pour une durée médiane de 4,6 mois, contre 47 % dans le groupe 2, avec une durée médiane de réponse de 11,5 mois.

	Nombre de patientes	RP	Intervalle libre (en mois)
AG (1000 mg/jour) + HC (40 mg/jour)	21	47 %	11,5
Hypophysectomie	14	21 %	4,6

AG versus hypophysectomie

(d'après référence 42)

C. CONCLUSION :

Les patientes sous AG ont vu une régression de leur tumeur avec une fréquence et une durée de réponse comparables dans les deux groupes.

Mais de la même façon que pour la surrénalectomie, la mortalité et la morbidité attachées à l'hypophysectomie l'a faite abandonner au profit de l'AG, qui donne des résultats sensiblement identiques. A l'arrêt du traitement, il permet de plus de recouvrer une fonction hypophysaire normale (42).

III. AG VERSUS TAMOXIFENE :

A. INTRODUCTION :

L'hormonothérapie est largement utilisée dans le traitement du cancer du sein métastasé chez la femme post-ménopausée.

Les antiestrogènes, dont le tamoxifène est le chef de file, se lient compétitivement aux récepteurs d'estrogènes dans les tissus cibles, et par là, empêchent leurs actions.

L'AG, inhibiteur de l'aromatase, agit par inhibition de la production des précurseurs androgéniques au niveau surrénalien et empêche leur aromatisation périphérique en estrogènes.

Ces deux molécules vont donc avoir le même effet, à savoir empêcher l'action des estrogènes, soit par compétition au niveau du récepteur, soit par inhibition de leur production.

Mais, alors que le tamoxifène est largement utilisé, l'AG n'est que rarement donné en première intention. Son utilisation majeure s'effectue chez les patientes qui présentent un échappement au tamoxifène.

Il était donc intéressant de comparer les réponses obtenues avec l'un et l'autre, pris séparément.

B. RESULTATS :

De nombreuses études ont été menées pour comparer l'efficacité de l'AG par rapport au tamoxifène.

L'une d'entre elles, menée par Smith (105) porte sur 117 malades ayant un cancer du sein avancé.

60 furent traitées par tamoxifène (20 mg par jour) et 57 par AG (1000 mg par jour associés à 40 mg par jour d'hydrocortisone).

Les résultats obtenus ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes. En effet, 30 % des patientes recevant du tamoxifène ont eu une réponse objective, 18 % une stabilisation et 52 % n'ont pas répondu au traitement. Pour l'AG, on note sensiblement les mêmes résultats : 30 % ont eu une réponse objective, 23 % une stabilisation et 39 % n'ont pas répondu au traitement.

	Nombre de patientes	RC+RP	Stabilisation
AG (1000 mg/jour) + HC (40 mg/jour)	57	30 %	23 %
Tamoxifène (20 mg/jour)	60	30 %	18 %

AG versus tamoxifène

(d'après référence 105)

C. CONCLUSION :

Ces résultats montrent que l'AG est aussi efficace que le tamoxifène dans le traitement du cancer avancé du sein, en permettant d'obtenir une régression tumorale de l'ordre de 30 %.

L'AG, cependant, s'avère plus efficace que le tamoxifène dans le traitement des métastases osseuses. Il montre une fréquence plus élevée des processus de recalcification (35 %) que le tamoxifène (17 %), et une meilleure action sur l'allègement de la douleur des métastases osseuses.

Mais cet avantage potentiel de l'AG par rapport au tamoxifène est contrebalancé par deux inconvénients majeurs. L'AG s'avère inefficace chez la femme pré-ménopausée (en raison de la résistance de l'ovaire à son action). Par contre, des réponses ont été obtenues avec le tamoxifène chez la

femme en période pré-ménopausique, à tel point que certains ont même suggéré qu'il était aussi efficace qu'une ovariectomie (18).

Le deuxième inconvénient de l'AG est l'importance de ses effets secondaires, qui ont été décrits dans le chapitre précédent.

Du fait que, d'une part le tamoxifène peut être utilisé aussi bien chez la femme pré-ménopausée que post-ménopausée, et que d'autre part, ses effets secondaires sont moindre que ceux de l'AG, le tamoxifène se retrouve plus largement utilisé que l'AG.

IV. L'AG CHEZ LES PATIENTES RESISTANTES AU TAMOXIFENE :

L'AG se montre efficace chez certaines patientes qui, d'emblée n'ont pas donné de réponse au tamoxifène, ou qui après avoir répondu, ont montré un phénomène d'échappement.

Une des explications avancées est l'hétérogénéité des tumeurs et la présence de populations cellulaires initialement résistantes à l'action des hormones et donc à l'hormonothérapie.

D'après une étude menée par Murray et Pitt (68), les réponses à l'AG après résistance au tamoxifène sont les suivantes :

- 53,6 % de régression objective sous AG pour les patientes ayant initialement répondu au tamoxifène.

- 20 % de réponse objective sous AG pour les patientes d'emblée résistantes au tamoxifène.

Une étude menée par Kaye (68) montre des résultats similaires, respectivement 54,5 % et 20 % de réponses objectives après échappement au tamoxifène.

V. RESISTANCE A L'AG :

Sur la base des données publiées (112) relatives à 69 patientes évaluables chez lesquelles l'AG a été remplacé, pour cause de résistance, par le tamoxifène, on est tenté de conclure que seule une faible proportion des patientes peut bénéficier d'un traitement ultérieur par le tamoxifène.

En effet seulement 12 % des patientes ayant initialement répondu à l'AG et 8 % des patientes résistantes d'emblée, donnent une réponse objective sous tamoxifène.

VI. AG PLUS TAMOXIFENE VERSUS TAMOXIFENE :

Les résultats rapportés ici (48) sont ceux concernant 55 patientes dont 27 furent traitées par tamoxifène (20 mg par jour) et 28 traitées par AG (1000 mg par jour associés à 40 mg par jour d'hydrocortisone) plus tamoxifène (20 mg par jour).

Les réponses obtenues ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. En effet, on observe 26 % de réponse objective avec le tamoxifène seul contre 39 % avec l'association AG plus tamoxifène.

Les réponses objectives obtenues en fonction des métastases sont les suivantes pour le tamoxifène et l'association AG plus tamoxifène :

- respectivement 43 et 50 % dans les métastases des tissus mous.
- respectivement 15 et 27 % dans les métastases osseuses.
- respectivement 29 et 45 % dans les métastases viscérales.

L'association AG plus tamoxifène permet d'obtenir de meilleurs résultats dans les métastases osseuses, vraisemblablement grâce à l'AG.

Par contre, cette association provoque une augmentation des effets secondaires qui sont respectivement pour le tamoxifène et l'association AG plus tamoxifène de l'ordre de :

- 15 et 24 % pour les nausées.
- 26 et 60 % pour la somnolence.
- 0 et 12 % pour la fièvre.
- 4 et 44 % pour le rach cutané.

Certains de ces effets secondaires sont dûs essentiellement à la présence de l'AG.

	Nombre de patientes	RC+RP
AG (1000 mg/jour) + HC (40 mg/jour) + Tamoxifène (20 mg/jour)	28	39 %
Tamoxifène (20 mg/jour)	27	26 %

AG + tamoxifène versus tamoxifène

(d'après référence 48)

Localisation des métastases	Tamoxifène	AG + Tamoxifène
Tissus mous	43 %	50 %
Métastases osseuses	15 %	27 %
Métastases viscérales	29 %	45 %

Actions sur les métastases

(d'après référence 48)

Effets secondaires	Tamoxifène	AG + Tamoxifène
Nausées	15 %	24 %
Somnolence	26 %	60 %
fièvre	0	12 %
Rash cutané	4 %	44 %

Effets secondaires

(d'après référence 48)

En conclusion, l'association AG plus tamoxifène ne procure pas de véritable bénéfice par rapport à l'utilisation séparée de l'un ou l'autre, mais provoque une augmentation considérable de certains effets secondaires.

VII. AG PLUS ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE :

L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est un progestatif agissant essentiellement par blocage hypophysaire, en exerçant un rétro-contrôle négatif sur la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH) et en freinant la sécrétion d'ACTH. Il diminue donc la production des estrogènes et celle des précurseurs androgéniques surrénaliens (69).

L'hydrocortisone, classiquement associée à l'AG peut être supprimée du fait de l'activité glucocorticoïde du MPA (71).

Une étude a été menée par Nagel (72) sur 41 femmes post-ménopausées recevant l'association AG (1000 mg par jour) et MPA (1500 mg par jour). Les résultats obtenus sont les suivants :

- 4,8 % de réponses complètes.
- 12,2 % de réponses partielles.
- 63,4 % de stabilisations.
- 19,6 % de non répondeurs.

L'association AG plus MPA donne des résultats intéressants puisqu'elle montre 80 % de réponse (réponse complète plus réponse partielle plus stabilisation).

Les métastases osseuses semblent particulièrement bien répondre à l'association AG plus MPA (71).

Cependant ce traitement a l'inconvénient de cumuler les effets secondaires des deux produits. Les plus fréquents à être observés sont les troubles neuro-psychiatriques, la fatigue générale, la somnolence et le rashs cutané (72).

De plus l'AG interfère avec le métabolisme du MPA lorsqu'il est donné par voie orale ou intra-musculaire, alors qu'il ne le modifie pas en administration intra-veineuse (57).

Il reste donc à travailler sur des essais randomisés supplémentaires pour évaluer la supériorité de l'une ou l'autre de ces thérapeutiques, ou de leur association.

VIII. CONCLUSION :

Il est bien établi maintenant que l'AG présente des avantages incontestables par rapport à la surrénalectomie et à l'hypophysectomie. Pour un même effet, son administration n'entraîne pas de mortalité et sa morbidité est réversible à l'arrêt du traitement.

Mais sa faible efficacité chez la femme pré-ménopausée et l'importance de ses effets secondaires lui font préférer l'utilisation du tamoxifène en première intention, bien que l'AG donne de meilleurs résultats sur les métastases osseuses.

En seconde intention, en cas de résistance au tamoxifène, il permet d'obtenir encore un taux de réponse objective de l'ordre de 35 %.

Son utilisation combinée au tamoxifène n'apporte aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire mais entraîne une recrudescence des effets secondaires.

Son association à l'acétate de médroxyprogestérone, bien que donnant de bons résultats, doit encore faire ses preuves.

Son association à un analogue de la LH-RH permettrait son utilisation chez la femme pré-ménopausée.

L'AMINOGLUTETHIMIDE : DOSSIER TECHNIQUE

I. CHAPITRE PHYSICO - CHIMIQUE :

A. DENOMINATION DE LA SPECIALITE :

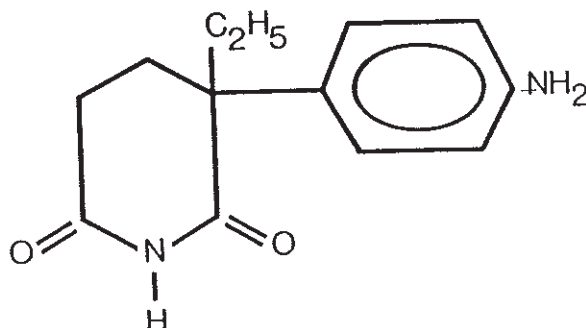
ORIMETENE.

B. DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI) :

AMINOGLUTETHIMIDE

C. NOM CHIMIQUE ET FORMULE DEVELOPPEE :

(Amino-4 phényl) -2 éthyl - glutarimide.



D. FORMULE BRUTE ET POIDS MOLECULAIRE :



Poids moléculaire : 232,3

E. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES :

1) Principe actif :

Poudre cristalline, blanc à blanc crème, inodore.

2) Spécialité :

Comprimés ronds sécables, de couleur blanc à blanc jaunâtre, légèrement biconvexes, à bords biseautés. Une face porte gravée en creux la mention CIBA, l'autre CG avec une barre de séparation.

Diamètre : 10 mm.

Epaisseur : environ 4,7 mm.

F. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES :

1) Principe actif :

- Facilement soluble dans l'acétone et l'acide acétique.
- Soluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène et le chloroforme.
- Peu soluble dans l'acétate d'éthyle, l'acide chlorhydrique 0,1 N, l'éthanol.
- Difficilement soluble dans l'éther et la soude 0,1 N.

- Pratiquement insoluble dans l'eau.
- Point de fusion : entre 149° C et 153° C.

2) Spécialité :

La désagrégation doit être conforme aux normes de la pharmacopée française 9ème édition.

G. METHODE D'IDENTIFICATION :

1) Principe actif :

- Spectre IR : substance triturée dans l'huile de paraffine conforme au spectre témoin.

- Chromatographie en couche mince : la tâche obtenue avec la substance à analyser devra présenter les mêmes caractères de migration que la tâche obtenue avec un échantillon de référence.

2) Spécialité :

Identification par chromatographie en couches minces du principe actif par rapport à un échantillon de référence.

H. METHODE DE DOSAGE :

1) Principe actif :

Titrage avec l'acide perchlorique 0,1 N de la solution du principe actif dans l'acide acétique, soit en présence de naphтолbenzéine, soit

potentiométriquement en utilisant une électrode de verre et une électrode de référence de calomel et une solution saturée de chlorure de potassium dans le méthanol.

La teneur doit être comprise entre 97 et 103 %.

$$\% = \frac{n \times 23,23 \times 100}{P}$$

n : nombre de ml d'acide perchlorique 0,1 N.

p : prise d'essai en mg de la substance à analyser.

2) Spécialité :

Par photométrie ultraviolette dans le méthanol à 240 n.m. Teneur en aminoglutéthimide par comprimé :

$$\frac{Ea.Pm.m}{Er.P}$$

Ea : densité optique de la solution à analyser.

Er : densité optique de la solution de référence.

Pm : poids moyen des comprimés en mg.

P : prise d'essai de poudre de comprimés en mg.

m : poids pesé d'étalon de production d'aminoglutéthimide en mg.

Le titre doit être compris entre 225 et 275 mg par comprimé.

II. CHAPITRE GALENIQUE :

A. FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimés ronds de couleur blanc.

B. FORME UNITAIRE :

Aminoglutéthimide : 250 mg.

Silice colloïdale purifiée

Amidon de maïs

q.s.p. un comprimé

Méthylcellulose

terminé de 350 mg.

Acide stéarique en poudre

Talc

C. VOIE D'ADMINISTRATION :

Orale.

III. CHAPITRE PHARMACOCINETIQUE :

A. LIEU DE RESORPTION :

Tractus gastro-intestinal.

B. CINETIQUE DE LA RESORPTION :

Une à deux heures après la prise de 2 comprimés à 250 mg d'AG, deux sujets bien portants ont présenté des concentrations plasmatiques maximales de substance active de 6,5 et 7,3 µg par ml. La biodisponibilité des comprimés a été comparée à celle d'une solution de 500 mg d'AG administrée per os. Les résultats montrent que les deux formes ont une biodisponibilité équivalente.

C. LIAISON AUX PROTEINES :

In vitro, moins de 25 % de l'AG se lie aux protéines.

D. DIFFUSION DANS LES TISSUS :

Inconnue.

E. PASSAGE DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE :

Inconnu.

F. CINETIQUE ET ELIMINATION :

La demi-vie d'élimination est de 10 à 13 heures. Au cours de traitements prolongés à l'AG (6 à 32 semaines), quelques médecins ont constaté qu'elle diminuait de 46 % (jusqu'à 7 heures) et que la clairance rénale augmentait (49 %) concurremment. Ces résultats tendent à prouver que l'AG accélère son propre métabolisme. A ce propos, on a observé en pratique une diminution des effets secondaires initiaux après 6 semaines de traitement par l'AG.

Après différentes doses de 100 à 1000 mg per os, en 48 heures, 34 à 50 % étaient excrétés dans l'urine sous forme non modifiée, et 2,7 à 25 % sous forme N-acétylée.

G. INFLUENCE DES LESIONS RENALES SUR L'ELIMINATION :

Aucune étude n'est disponible. Pourtant, il serait recommandable de contrôler les concentrations sanguines chez les sujets porteurs de lésion rénale, aux fins d'adapter la dose si nécessaire.

H. INFLUENCE DES LESIONS HEPATIQUES SUR L'ELIMINATION :

Non étudiée.

I. INACTIVATION, METABOLISATION :

Le principal métabolite trouvé dans l'urine est le N-acétyl-aminoglutéthimide.

J. PASSAGE DANS LE LAIT MATERNEL :

Non étudié, du fait de la contre-indication chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

IV. CHAPITRE TOXICITE :

A. TOXICITE AIGUE :

La dose létale 90-100 per os chez le lapin est de 600-1000 mg par kg. L'AG par conséquent est considéré comme peu ou modérément toxique.

B. TOXICITE CHRONIQUE :

1) Etude de toxicité à 6 mois chez le chien :

Des doses quotidiennes de 50 mg par kg pendant la première semaine, puis de 30 mg par kg pendant le reste des 6 mois, ont été administrées per os sous forme de solution aqueuse chez 6 chiens.

La dose de 50 mg par kg provoqua de la mydriase, de l'ataxie, des vomissements et une sorte d'état demi-stuporeux. A la dose la plus faible de 30 mg par kg, tous les animaux ont survécu, à l'exception d'un seul. A l'autopsie, on constata, chez quelques animaux, des saignements d'importance diverse dans le tractus gastro-intestinal. Aucun signe histopathologique particulier ne fut constaté.

2) Etude de toxicité à 1 an chez le rat :

L'administration orale de 600 mg par kg entraîna pendant la première semaine de l'ataxie, une anorexie complète, un état d'épuisement, une sédation prononcée et une hypersomnie. En raison de ces effets toxiques, la dose quotidienne fut ramenée à 150 et 60 mg par kg. A l'autopsie, on trouva des thyroïdes hypertrophiées, des tâches hémorragiques sur les surrénales et de l'atrophie de l'utérus chez les femelles ; un piqueté hémorragique sur les surrénales des mâles.

C. ACTION TERATOGENE :

1) Action sur la fertilité et la fonction de reproduction :

L'administration de 20 et 50 mg par kg par jour à des rats avant et après la paride entraîna une incapacité des femelles à mettre bas. En outre, l'incidence de la mortinatalité et, à l'autopsie, des macérations foetales in utéro, fut nettement augmentée.

2) Térogénécité :

Chez l'animal, aux doses de 20, 50 et 100 mg par kg per os, du 6ème au 15ème jour de la gravidité, l'AG exerce une action térogène chez le rat. Les malformations affectaient le système uro-génital (agénésie rénale, absence de papille rénale, cryptorchidie). Aux doses élevées, la fréquence des anomalies du squelette augmente. Aucune de ces actions n'est prévenue par une hormonothérapie simultanée.

Chez l'homme : pseudohermaphrodisme.

D. DOSES MAXIMALES CONNUES N'AYANT PAS ENTRAINE DE COMPLICATIONS :

Une jeune fille de 16 ans prit 30 à 40 comprimés à 250 mg d'AG (soit 7500 à 10000 mg). La patiente se rétablit sans complications tardives après un séjour à l'hôpital.

E. SYMPTOMES CARDINAUX ET SIGNES GENERAUX DE SURDOSAGE :

Un important surdosage d'AG a entraîné de l'ataxie, une sédation, un coma profond avec hyperventilation et hypotension. En cas de léger surdosage ne se manifestent que somnolence et faiblesse (hypotension).

F. ANTIDOTES ET AUTRES MESURES EN CAS D'INTOXICATION, TRAITEMENT DU SURDOSAGE :

En cas d'intoxication massive, lavage d'estomac et dialyse. L'administration de glucocorticoïdes, éventuellement avec composantes minéralocorticoïdes en cas d'extrême prostration est nécessaire. A titre de

mesure générale, pour ralentir la résorption de l'AG, donner du charbon activé.

G. DANGER D'ACCOUTUMANCE OU DE PHARMACO-DEPENDANCE :

Aucun.

V. POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI :

La posologie recommandée est de 500 à 1000 mg par jour, soit 2 à 4 comprimés à 250 mg par jour.

Une posologie progressive améliore la tolérance et le protocole proposé est le suivant :

- du 1er au 14ème jour : 2 x 125 mg pendant les 3 à 4 premiers jours, puis 2 x 250 mg.

- à partir du 14ème jour : 250 mg, 3 à 4 fois par jour.

- thérapeutique complémentaire : 30 à 40 mg par jour d'hydrocortisone.

SEMAINES	AG	HYDROCORTISONE
1ère	1 à 2 comprimés à 250 mg par jour	40 mg par jour 20 le matin 20 le soir
2ème	2 à 3 comprimés à 250 mg par jour	40 mg par jour 10 le matin 10 à midi 20 le soir
à partir de la 3ème semaine	3 à 4 comprimés à 250 mg par jour	idem

Protocole thérapeutique
(d'après référence 120)

VI. PRESENTATIONS :

A. MODELE PUBLIC :

Etui de 100 comprimés à 250 mg.

Remboursé par la Sécurité Sociale au taux de 100 %.

B. MODELE HOPITAL :

10 étuis de 100 comprimés.

Présentation identique au modèle public.

C. PRECISIONS SUR L'EMBALLAGE :

Etui carton.

10 plaquettes thermoformées contenant 10 comprimés.

Une face de la plaquette est constitué d'une pellicule transparente PVC formant 10 alvéoles dans lesquelles sont contenus les comprimés.

L'autre face de la plaquette est constituée d'une pellicule d'aluminium imprimée portant le texte suivant :

RORIMETENE

RCIBA

Ne pas dépasser la dose prescrite
(en lettres noires sur fond rouge orangé).

N° lot :

Date de péremption :

D. APPARTENANCE A LA LISTE DES SUBSTANCES VENENEUSES :

Liste 1.

E. CONDITION DE CONSERVATION :

Conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Délai de péremption : 2 ans (d'après référence 121).

LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE

I. LE FORMESTANE :

- Nom chimique : 4-hydroxy-androsténedione.

- Nom de spécialité : LENTARON.

Par comparaison à l'AG, qui inhibe différents systèmes enzymatiques, le formestane est un inhibiteur spécifique de l'aromatase (30).

Son analogie de structure avec l'androsténedione en fait un substrat pour cet enzyme et il va se lier de façon compétitive à son site actif. Il va en résulter une inhibition irréversible de l'aromatase (82).

Le formestane s'avère être 1000 fois plus efficace que l'AG dans l'inhibition de l'aromatase in vivo (118).

Les indications du formestane sont pour la femme post-ménopausée, le traitement du cancer du sein avancé après échappement au tamoxifène. Chez la femme pré-ménopausée, on l'utilise dans la même indication en association à un agoniste de la LH-RH (118).

La dose recommandée est de 250 mg de formestane en intra-musculaire toutes les 2 semaines. Par voie orale, le formestane peut être donné à raison de 250 mg par jour, mais du fait des variations observées de son absorption gastro-intestinale et de l'effet de premier passage hépatique, la voie intra-musculaire sera généralement préférée (84).

Une diminution des taux d'estradiol et d'estrone plasmatiques d'environ 40 % a été rapportée 24 heures après l'administration de 250 mg de formestane en intra-musculaire à des femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein. Une diminution de 78 % des taux d'estradiol et d'estrone est obtenue 7 jours après le début du traitement (31).

Les effets secondaires observés sont :

- effets hématologiques : de rares cas de neutropénie ont été rapportés (20).
- effets cardio-vasculaires : un oedème périphérique a été noté après injection de formestane (45).
- effets sur le système nerveux central : ils se produisent dans moins de 7 % des cas et sont à titre de vertiges, somnolence et ataxie (45).
- effets gastro-intestinaux : nausées, crampes abdominales, constipation sont observées dans environ 10 % des cas (106).
- effets dermatologiques : un abcès au point d'injection, associé à une inflammation locale est l'effet secondaire le plus fréquemment observé (8 à 13 % des cas). Plus rarement, on observe des rashes cutanés, prurit et urticaire (7 % des cas) (17).
- des chocs anaphylactiques ont été rapportés dans 2 % des cas (118).

Les effets secondaires observés avec le formestane sont considérablement moins importants qu'avec l'AG.

L'efficacité du formestane en intra-musculaire chez la femme post-ménopausée ou ovariectomisée avec un cancer avancé du sein a été démontrée par plusieurs études.

Avec des doses de 250 mg en intra-musculaire de formestane toutes les deux semaines ou 500 mg toutes les une ou deux semaines, on observe chez la majorité des patientes des taux de réponse complète ou partielle de l'ordre de 25 à 30 % (17, 45, 106). La plupart des réponses sont partielles et les rémissions complètes s'observent chez environ 5 % des patientes. Les durées de réponse sont de l'ordre de 7 à 14 mois. Des stabilisations s'observent en plus chez 25 % des patientes (17, 45, 106).

Les meilleures réponses obtenues avec le formestane se font chez les patientes ayant préalablement répondu à une autre hormonothérapie. Des réponses sont obtenues après échappement au tamoxifène (17, 118).

En général, les métastases viscérales répondent moins bien au formestane que les métastases des tissus mous ; les métastases hépatiques sont les plus résistantes au traitement (17, 45, 118).

D'après Stein (106) et Wisemen (118), la régression tumorale est meilleure chez les patientes dont les tumeurs contiennent des récepteurs aux estrogènes positifs. Ceci n'a pas été confirmé dans une étude par Hoffker (45). En fait, les taux d'aromatase tumorale sont plus significatifs que le statut ER+ ou ER- pour prévoir la réponse au formestane ou à un autre inhibiteur de l'aromatase.

De même qu'avec l'AG, le formestane (500 mg en intra-musculaire chaque semaine) n'a pas permis d'obtenir une réduction significative des taux d'estrogènes circulants ou une réduction tumorale chez la femme pré-ménopausée avec un cancer avancé du sein (32). L'incapacité du formestane à supprimer la production estrogénique chez ces femmes est liée à une inhibition insuffisante de l'aromatase, par résistance de l'ovaire à son action.

Cependant, le formestane pourrait jouer un rôle dans le traitement du cancer du sein chez la femme pré-ménopausée, en association à un analogue de la LH-RH : la goséréline (ZOLADEX). Chez les femmes pré-ménopausées présentant une stabilisation ou une rémission sous goséréline (3,6 mg en sous cutané chaque mois), l'addition de 500 mg de formestane en intra-musculaire chaque semaine, amène une diminution des taux d'estrogènes circulants supérieure à celle obtenue avec la goséréline seule (32, 106).

Sur 6 patientes ayant initialement répondu à un traitement par la goséréline avant échappement (32, 106), 4 ont montré une réponse objective

de 8 à 24 mois après addition de formestane (250 mg en intra-musculaire toutes les deux semaines) à la gosérelène.

Ces données suggèrent que les patientes pré-ménopausées avec un cancer avancé du sein échappant à un traitement par la gosérelène seule, peuvent obtenir une seconde rémission grâce à l'association formestane-gosérelène.

Cependant, en considération du petit nombre de patientes traitées, des essais cliniques sont encore nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'association formestane-agoniste de la LH-RH, y compris en première intention.

Sur une petite étude randomisée portant sur 26 malades (2), l'injection intra-musculaire de 250 mg de formestane toutes les deux semaines a donné des résultats similaires à ceux obtenus avec 500 mg par jour d'AG (plus hydrocortisone) ou 20 mg par jour de tamoxifène, donnés en première intention avec chirurgie à des femmes post-ménopausées présentant un cancer du sein opérable. Les trois traitements ont été débutés 3 mois avant l'opération et ont donné des réponses objectives chez 4 patientes sur 7 avec le formestane, 4 patientes sur 9 avec l'AG et 4 patientes sur 10 avec le tamoxifène (2).

Cependant, les essais réalisés avec le formestane sont encore trop peu nombreux pour pouvoir juger de son efficacité par rapport à celle du tamoxifène ou de l'AG.

II. LE CGS 16949 A OU FADROZOLE :

Le fadrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, 1000 fois plus efficace que l'AG (44).

Des essais ont été conduits chez des femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein, pour déterminer la dose thérapeutique efficace de fadrozole. Trois groupes furent formés, recevant respectivement des doses de 1 mg par jour (groupe 1), 2 mg par jour (groupe 2) et 4 mg par jour (groupe 3) par voie orale pendant 8 semaines (110).

Les taux de réponse complète et partielle sont respectivement pour les groupes 1, 2 et 3 de 13,6 %, 22 % et 13,3 % ; les durées médianes de réponses sont respectivement de 276 jours, 391 jours et 277 jours. 5 patientes dans les trois groupes ont montré des stabilisations de plus de 6 mois (223 jours dans le groupe 2 et 241 jours dans le groupe 3) (110).

Les effets secondaires, à type d'anorexie, vomissement et fatigue générale se sont manifestés respectivement dans les 3 groupes, dans 11,9 %, 7,5 % et 13 % des cas. Dans tous les cas, les effets secondaires ont été de faible intensité.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol, après un mois de traitement, ont chuté significativement, atteignant la limite du seuil de détection.

Les taux de cortisol plasmatique, testostérone et androsténone sont restés inchangés (115).

Il ressort de cette étude que la dose de fadrozole amenant à la fois les meilleures efficacité et tolérance est de 2 mg par jour (110).

Un autre étude a été conduite sur 30 femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein et recevant 3 doses différentes de fadrozole. Les effets des doses de 0,5, 1 et 2 mg, donnés deux fois par jour, sur les taux d'estrogènes et de précurseurs androgéniques ont été évalués après un mois et trois mois de traitement, puis tous les trois mois.

Une réduction significative des concentrations sériques d'estrone a été obtenue avec les 3 doses testées. De même, les concentrations de sulfate d'estrone ont été significativement réduites. Les taux de testostérone

et de sulfate de DHA sont restés inchangés durant le traitement, alors que le taux d'androstènedione s'est vu augmenté à la dose de 2 mg (107).

III. LE CGS 20267 :

Le CGS 20267 est un nouvel inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. In vivo, il s'avère plus puissant que le fadrozole, ce qui est probablement dû à sa demi-vie plasmatique plus longue (50).

Des essais ont été conduits sur 12 femmes post-ménopausées sans cancer du sein, recevant des doses de 0,1 mg, 0,5 mg ou 2,5 mg par jour de CGS 20267 pendant 6 semaines (50).

Une réduction significative des taux d'estradiol et d'estrone plasmatiques a été observée aux trois doses testées. Les taux d'estradiol ont chuté de 76 % et ceux d'estrone de 79 %.

Les taux d'aldostérone, cortisol, 17α hydroxy-progestérone, androstènedione, testostérone, FSH, LH et TSH sont restés inchangés (50).

Aux trois doses testées, le CGS 20267 a été bien toléré, sans effet secondaire majeur.

Un autre essai (50), portant sur 8 femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein, et recevant des doses de 0,1 mg ou 2,5 mg par jour de CGS 20267 pendant 12 semaines, a montré une diminution des taux d'estradiol et d'estrone, qui s'est manifestée chez quelques patientes 24 heures après la prise de la première dose.

Après 2 semaines de traitement, les taux d'estrogènes circulants sont abaissés de 90 %.

Une autre étude portant sur 21 femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein et recevant 0,1 mg, 0,5 mg ou 2,5 mg par jour de

CGS 20267 a montré des résultats similaires (27). Les taux d'estradiol ont chuté de 74 % et ceux d'estrone de 79 %.

Sur les 21 patientes, 7 ont répondu au traitement avec une réponse complète, 6 avec une réponse partielle et 5 par une stabilisation de plus de 3 mois.

Le traitement a été bien supporté, et aucune toxicité ne s'est manifestée aux trois doses testées (49).

Le CGS 20267 est donc un puissant et spécifique inhibiteur de la biosynthèse des estrogènes chez les femmes post-ménopausées avec un cancer avancé du sein. Il réduit les taux d'estrogènes sanguins et urinaires en deçà du seuil de détection.

IV. L'EXEMESTANE :

Il s'agit d'un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien oral, dérivé de l'androsténedione. Son activité hormonale a été vérifiée et apparaît pour une large posologie allant de 25 à 800 mg par jour. La freination hormonale (estrone sulfate) maximale est obtenue pour les posologies les plus fortes ; elle est supérieure à ce que l'on observe pour l'AG. Il n'y a pas de modification hormonale complémentaire surrénalienne ou hypophysaire.

Au cours des essais de phase I, des réponses objectives auraient été obtenues ; ces résultats sont en cours d'évaluation en phase II (non publiés) (8).

V. LE R 83842 :

C'est un inhibiteur spécifique de l'aromatase. Comme les précédents, il inhibe la sécrétion d'estradiol sans modifier les taux de stéroïdes surrénaliens. En clinique, les premières études le montrent atoxique mais son efficacité reste encore à prouver. En effet, donné per os à la posologie de 2,5 ou 5 mg, il obtient 3 réponses partielles sur 26 patientes testées (8).

VI. L'ICI D 10333 :

Il s'agit d'un nouveau dérivé triazolé administré per os.

Testé en phase I de 0,1 à 60 mg par jour, il s'avère bien toléré. Sa demi-vie est de 32 heures. La diminution de l'estradiol est proportionnelle à la posologie utilisée, avec un effet retard de 48 heures. Il exerce un rétro-contrôle négatif sur l'axe hypophysaire, responsable d'une élévation isolée des gonadotrophines. Aucune étude de phase II n'est encore publiée (8).

CONCLUSION

CONCLUSION

L'utilisation de l'AG dans le traitement du cancer du sein avancé chez la femme post-ménopausée a permis l'abandon de techniques telles qu'hypophysectomie et surrénalectomie.

Cependant, devant son manque de spécificité et l'importance de ses effets secondaires, l'AG n'est pas utilisé en première intention, malgré des résultats encourageants.

A l'heure actuelle, les recherches s'orientent vers une nouvelle génération d'inhibiteurs de l'aromatase.

Spécifiques, jusqu'à 1000 fois plus puissant que l'AG et dotés de peu d'effets secondaires, leur mise au point laisse prévoir que leur utilisation va supplanter celle de l'AG.

Cependant aucune de ces nouvelles molécules n'est encore capable d'inhiber l'aromatase ovarienne, ce qui va restreindre leur utilisation à la femme ménopausée, de façon naturelle ou artificielle.

Mais, en considération des progrès déjà réalisés, il est à prévoir que les recherches vont maintenant s'orienter vers la mise au point d'une troisième génération d'inhibiteurs de l'aromatase, utilisables aussi bien chez la femme pré-ménopausée que post-ménopausée. Ceci en fera une thérapeutique de choix dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1) ABUL-HAJJ (Y) -

Comparative studies of aromatase inhibitors in relation to the significance of estrogen synthesis in human mammary tumors, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3373s-3377s.

2) ANDERSON (E.D.C.), FORREST (A.P.M.), LEVACK (P) -

Response to endocrine manipulation and estrogen receptor concentration on large operable primary breast cancer, in :

BR. J. CANCER, 1989, 60, p.223-226.

3) AOYAMA (H), ASAISHI (K), ABE (R) -

Clinical evaluation of CGS 16949A in advanced breast cancer. A multi-institutional late phase II clinical trial, in :

GAN.TO.KAGAKU.RYOHO, 1994, 21(4), p.477-484.

4) BAZZOCCHI (F), SANTINI (D), MARTINELLI (G) -

Juvenile papillomatosis (epitheliosis) of the breast. A clinical and pathologic study of 13 cases, in :

AM. J. CLIN. PATHOL., 1986, 86, p.745-747.

5) BLANC (B), BOUBLI (L) -

Cancers du sein, in :

GYNECOLOGIE GENERALE - 2ème EDITION, 1993, Editions Pradel, p.535-564.

6) BONNETERRE (J), COPPENS (H), MAURIAC (L) -

L'aminoglutéthimide dans le cancer avancé du sein. Essai multi-centrique comparant 500 mg et 1000 mg par jour, in :

ACTA CLIN. BELG., 1986, 41, Supplementum 11, p.41-48.

7) BONNETERRE (J), NGUYEN (M), HECQUET (B) -

Dyslipidémie induite par l'aminoglutéthimide. Etude clinique, in :

BULL. CANCER, 1985, 72, p.99-103.

8) BRETTE (J.P.), COLLET (M) -

La castration chimique par les agonistes Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH), in :

ACTUALITES EN SENOLOGIE. XVèmes JOURNEES NATIONALES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1993, Editions Sauramps Médical, Paris, p.574-594.

9) BRICAIRE (H), SITRUK (L), WAREL (L.R.) -

Oestrogènes et surrénales, in :

COLLOQUE INTERNATIONAL SUR LES OESTROGENES, ORGANISE PAR LE COLLEGE DE GYNECOLOGIE DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST, 1976.

10) BRUNING (P.F.), BONFRER (J.G.M.) -

Aminoglutéthimide and oral anticoagulant therapy, in :

LANCET, 1983, p.582.

11) CHAMBAZ (E.M.) -

Hormones et facteurs de croissance. Introduction, in :

HORMONES ET SEIN. 12èmes JOURNEES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1991, Editions Masson, Paris, p.112-117.

12) CHATELAIN (P), NAVILLE (D), RUITTON (A) -

Facteurs de croissance plasmatiques : somatomédines ou insulin-like-growth-factors, in:

FACTEURS ENDOCRINIENS DE CROISSANCE ET LEUR PATHOLOGIE, 1988, Editions Douin, Paris, p.61-71.

13) CIKES (M) -

Surrénalectomie médicale par l'aminoglutéthimide dans le traitement du cancer du sein, in :

SCHWEIZ. MED. WSCHR., 1983, 113, N°11, p.382-391.

14) CONTAMIN (R), BERNARD (P), FERRIEUX (J) -

Anatomie du sein, in :

GYNECOLOGIE GENERALE - PARTIE 2, 1977, Editions Vigot, Paris, p.619-626.

15) CONTAMIN (R), BERNARD (P), FERRIEUX (J) -

Etude anatomo-clinique, in :

GYNECOLOGIE GENERALE - PARTIE 2, 1977, Editions Vigot, Paris, p.667-669.

16) CONTESSO (G), ROUESSE (J), GENIN (J) -

L'envahissement ganglionnaire loco-régional des cancers du sein, in :

BULL. CANCER, 1975, 62, N°4, p.359-372.

17) COOMBES (R.C.), HUGHES (S.W.M.), DOWSETT (M) -

4-hydroxyandrostenedione : a new treatment for postmenopausal patients with breast cancer, in :

EUR. J. CANCER., 1992, 28A, p.1941-1945.

18) CORKERY (J), LEONARD (R), HENDERSON (G) -

Tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer, in :

CANCER. RES., 1982, Suppl.42, p.3409s-3414s.

19) CROISIER (J.C.), ROUESSE (J) -

L'hormonothérapie des cancers. Principes généraux, in :

HORMONES ET CANCERS, 1990, Editions Sauramps Médical, Paris, p.83-92.

20) CUNNINGHAM (D), POWLES (T.J.), DOWSETT (M) -

Oral 4-hydroxyandrostenedione, a new endocrine treatment for disseminated breast cancer, in :

CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL., 1987, 20, p.253-255.

21) DAVIES (J.H.), DOWSETT (M), JACOBS (S) -

Aromatase inhibition : 4-hydroxyandrostenedione (4-OHA, CGP 32349) in advanced prostatic cancer, in :

BR. J. CANCER, 1992, 66, p.139-142.

22) DE BRUX (J) -

Anatomie de la glande mammaire, in:

HISTOPATHOLOGIE DU SEIN, 1979, Editions Masson, Paris, p.13-19.

23) DE BRUX (J) -

Les carcinomes in situ du sein, in:

HISTOPATHOLOGIE DU SEIN, 1979, Editions Masson, Paris, p.115-137.

24) DE BRUX (J) -

Etude histologique des cancers invasifs du sein, in:

HISTOPATHOLOGIE DU SEIN, 1979, Editions Masson, Paris, p.139-161.

25) DE BRUX (J) -

Facteurs anatomo-cliniques de pronostic, in:

HISTOPATHOLOGIE DU SEIN, 1979, Editions Masson, Paris, p.172-186.

26) DE BRUX (J) -

Revêtement cutané. Maladie de Paget du mamelon, in:

HISTOPATHOLOGIE DU SEIN, 1979, Editions Masson, Paris, p.241-245.

27) DEMERS (L.M.), LIPTON (A), MARVEY (H.A.) -

The efficacy of CGS 20267 in suppressing estrogen biosynthesis in patients with advanced stage breast cancer, in :

J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL., 1993, 44, p.687-691.

28) DENOYELLE (A.M.) -

Les récepteurs hormonaux en gynécologie, in :

GYNECOLOGIE HORMONALE, 1983, Editions Maloine, Paris, p.381-401.

29) DOERR (P), PIRKE (K.M.) -

Regulation of plasma estrogens in normal adults males, in :

ACTA ENDOCRINOL., 1975, 78, p.531.

30) DOMERGUE (J), GARCIA (M), ROCHEFORT (H) -

Répartition de la protéine 52 000 Daltons oestrogéno-régulée dans le tissu mammaire normal ou pathologique. Détection immunohisto-chimique sur 169 cas, in :

SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE. IV^e CONGRES

INTERNATIONAL, 1986, Paris, p.83.

31) DOWSETT (M), CUNNINGHAM (D.C.), STEIN (R.C.) -

Dose-related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4-hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer patients, in :

CANCER RES., 1989, 49, p.1306-1312.

32) DOWSETT (M), MEHTA (A), KING (N) -

An endocrine and pharmacokinetic study of four oral doses of formestane in postmenopausal breast cancer patients, in :

EUR. J. CANCER, 1992, 28, p. 415-420.

33) EYRAUD (J.P.), MARTIN (P.M.) -

Mise au point sur les récepteurs hormonaux et le cancer du sein, in :

REV. FR. GYNECO. OBST., 1982, p.229-232.

34) FEUILHADE (F), CALITCHI (E), LE BOURGEOIS (J.P.) -

Les marqueurs tumoraux en pratique sénologique, in :

CANCER DU SEIN. FACTEURS PRONOSTIQUES EN STRATEGIE

THERAPEUTIQUE, 1993, Editions Sauramps Médical, Paris, p.55-59.

35) FISHMAN (J) -

Biochemical mechanism of aromatization, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3277s-3280s.

36) GERARD (J.P.), BOBIN (J.Y.), CLAVEL (M) -

Hormonothérapie, in :

CANCEROLOGIE POUR LE PRATICIEN, 1986, Editions Simep, Paris,

p.179-185.

37) GIRAUDET (A.P.), BOUIGE-COUDON (M) -

Généralités, in :

METABOLISME DES HETEROCYCLES, 1975, Editions Marketing, Paris,

p.56-84.

38) GORINS (A) -

Rappel des notions fondamentales sur la glande mammaire, in :

LE CANCER DU SEIN, 1978, Editions Flammarion, Paris, p.9-16.

39) HALL (T), BARLOW (J), GRIFFITHS (C) -

Treatment of metastatic breast cancer with aminoglutethimide, in :

CLIN. RES., 1969, 17, p.402.

40) HARRIS (A.L.), DOWSETT (M), SMITH (I.E.) -

Endocrine effects of low dose of aminoglutethimide alone in advanced postmenopausal breast cancer, in :

BR. J. CANCER, 1983, 47, p.621-628.

41) HARRY (S.C.), PATCHEFSKY (S), KRALL (R.A.) -

Tubular carcinoma of the breast, in :

CANCER, 1978, 42, p.2334-2342.

42) HARVEY (H.A.), SANTEN (R.J.), OSTERMAN (J) -

A comparative trial of transsphenoidal hypophysectomy and estrogen suppression with aminoglutethimide in advanced breast cancer, in :

CANCER, 1979, 43, p.2207-2214.

43) HERMANEK (P), SOBIN (L.H.) -

Tumeurs du sein, in :

T.N.M. CLASSIFICATION DES TUMEURS MALIGNES. 4ème EDITION
ENTIEREMENT REMISE A JOUR, 1988, Editions Springer-Verlag,
p.99-106.

44) HOFFKEN (K) -

Experience with aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer, in :

CANCER TREAT. REV., 1993, Suppl. B, p.37-44.

45) HOFFKEN (K), JONAT (W), POSSINGER (K) -

Aromatase inhibition with 4-hydroxyandrostenedione in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer : a phase II study, in :

J. CLIN. ONCOL., 1990, 8, p.875-880.

46) HOUDEBINE (L.M.) -

Les facteurs de croissance de la glande mammaire, in :
HORMONES ET SEIN. 12èmes JOURNEES DE LA SOCIETE FRANCAISE
DE SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1991, Editions Masson,
Paris, p.19-25.

47) HULL (M.T.), SEO (S), BATTERSBY (J.S.) -

Signet-ring cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 24
cases, in :
AM. J. PATHOL., 1980, N°1, p.31-35.

48) INGLE (J.N.), GREEN (S.J.), AHAMANN (D.L.) -

Progress report on two clinical trials in women with advanced breast cancer.
Trial I : tamoxifen versus aminoglutethimide ; Trial II : aminoglutethimide in
patients with prior tamoxifen exposure, in :
CANCER RES., 1982, Suppl. 42, p.3461s-3467s.

49) IVESON (T.J.), SMITH (I.E.), AHERM (J) -

Phase I study of the oral non steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in
postmenopausal patients with advanced breast cancer, in :
CANCER RES., 1993, 53, p.266-270.

50) IVESON (T.J.), SMITH (I.E.), AHERM (J) -

Phase I study of the oral non steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in
healthy postmenopausal women, in :
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 1993, 77, p.324-331.

51) JACQUILLAT (M), KHAYAT (D), WEIL (U) -

Le tamoxifène (anti-oestrogène), in :

LES CANCERS, 1986, Editions Maloine-Décarie, p.173-176.

52) KIRSCHNER (M.A.), SCHNEIDER (G), ERTEL (N.H.) -

Obesity, androgens, estrogens, and cancer risk, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3281s-3285s.

53) KOUYOUMDJIAN (J.C.) -

Effets de l'estradiol et de la progestérone sur la synthèse des facteurs de croissance, in :

HORMONES ET SEIN. 12èmes JOURNEES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1991, Editions Masson, Paris, p.96-100.

54) LAGIOS (M.D.), ROSE (M.R.), MARGOLIN (F.R.) -

Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity, bilaterality, and family history of mammary carcinoma, in :

AM. J. PATHOL., 1980, 73, N°1, p.25-30.

55) LE (M.G.), BACHELOT (A) -

Contraceptifs oraux et cancer du sein : résultats d'une étude cas-témoins française, in :

SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE. IVe CONGRES INTERNATIONAL, 1986, Paris, p.90.

56) LOUISOT (P) -

Hormones stéroïdes, in :

BIOCHIMIE 4, 1983, Editions Simep, Paris, p.977-987.

57) LUNDGREN (S), AAKVAAG (P.E.), KVINSLAND (S) -

Influence of aminoglutethimide on the metabolism of medroxyprogesterone acetate and megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma, in :

CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL., 1990, 27, p.101-105.

58) MAGDALENAT (H) -

Expression des récepteurs de facteur de croissance épidermique et pathologie mammaire, in :

HORMONES ET SEIN. 12èmes JOURNEES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1991, Editions Masson, Paris, p.129-133.

59) MAURIAC (L) -

Les modifications hormonales sous aminoglutéthimide dans le traitement du cancer du sein, in :

REV. FRANC. ENDOCRINOL. CLIN., 1982, 23, p.188-195.

60) MAURIAC (L) -

Nouvelles hormonothérapies, in :

COURS SUPERIEUR FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE IV DU 14 AU 16 JANVIER 1993, NICE.

61) MAUVAIS-JARVIS (P) -

Hormones et épidémiologie des cancers, in :

HORMONES ET CANCER, 1990, Editions Sauramps Médical, Paris, p.11-12.

62) MAUVAIS-JARVIS (P), GOMPEL (A) -

Rôle des hormones, in :

HORMONES ET SEIN. EN AMONT DU CANCER, 1989, Editions
Flammarion, Paris, p.17-41.

63) MILLER (W.R.) -

Aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer, in :

CANCER TREAT. REV., 1989, 16, p.83-93.

64) MILLER (W.R.), HAWKINS (R.A.), FORREST (A.P.M.) -

Significance of aromatase activity in human breast cancer, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3365s-3368s.

65) MIZRAHI épouse ZYTO (E) -

Résultats. Distribution des récepteurs, in :

RECEPTEURS D'ESTROGENES ET DE PROGESTERONE DANS LES
CANCERS DU SEIN (Thèse de Médecine, Paris-Nord, 1989, p.50-61).

66) MIZRAHI épouse ZYTO (E) -

Variations des concentrations des récepteurs, in :

RECEPTEURS D'ESTROGENES ET DE PROGESTERONE DANS LES
CANCERS DU SEIN (Thèse de Médecine, Paris-Nord, 1989, p.14-16).

67) MURAKAMI (T), YAMAJI (T), OHSAWA (N) -

The effect of ACTH administration on serum estrogens, LH and FSH in the
adged, in :

J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 1976, 42, p.88-95.

68) MURRAY (R), PITT (P) -

Aminoglutethimide in tamoxifen-resistant patients : the Melbourne experience, in :

CANCER RES., 1982, Suppl. 42, p.3437s-3441s.

69) NADAUD (F) -

L'aminoglutéthimide, in :

HORMONOTHERAPIE DES CANCERS GENITAUX (Thèse de Pharmacie, Limoges, 1988, p.41-55).

70) NAFTOLIN (F), NEIL (J), Mac LUSKY (J) -

Aromatase in the central nervous system, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3274s-3276s.

71) NAGEL (C.A.), WANDER (D.E.), BLOSSEY (C) -

Aminoglutethimide and medroxyprogesterone acetate in breast cancer, in :

13th INTERNATIONAL CONGRES OF CHEMOTHERAPY, 1983, p.218.

72) NAGEL (C.A.), WANDER (D.E.), BLOSSEY (C) -

Phase II study of aminoglutethimide and medoxyprogesterone acetate in the treatment of patients with advanced breast cancer, in :

CANCER RES., 1982, Suppl. 42, p.3442s-3444s.

73) NAMER (M), HERY (M), FRENAY (M) -

Résultats cliniques de l'utilisation de l'association aminoglutéthimide et hydrocortisone chez des patientes atteintes de cancer du sein, in :

HORMONES, 1987, vol. 4, N°3, p.168-171.

74) NEMOTO (T), ROSNER (D), PATEL (J.K.) -

Aminoglutéthimide et cancer du sein métastasé, in :
CANCER, 1989, 63, p.1673-1675

75) NEWSOME (H.H.), BROWN (P.W.), TERZ (J.J.) -

Medical and surgical adrenalectomy in patients with advanced breast
carcinoma, in :
CANCER, 1977, 39, p.542-546.

76) NICHOLSON (R.I.) -

Effects of LH-RH in patients with breast cancer, in :
SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE. IVe CONGRES
INTERNATIONAL, 1986, Paris, p.123.

77) NIMROD (A), RYAN (K.J.) -

Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue, in :
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 1975, 40, p.367-375.

78) PARIDAENS (R.J.), ARRIGO (C), HEUSON (J.C.) -

Résultats thérapeutiques obtenus avec l'aminoglutéthimide dans le cancer
du sein au stade avancé. Facteurs prédictifs de la réponse, in :
ACTA CLIN. BELG., 1986, 41, Supplementum 11, p.18-28.

79) PATURAUD (M) -

L'hormonothérapie, in :
LE TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT DU CANCER DU SEIN (Thèse de
Médecine, Limoges, 1985, p.23-29).

80) PELMONT (J) -

Des familles de cytochromes, in :

ENZYMES, 1990, Collection Grenoble Sciences, p.502-509.

81) PEREL (E), BLACKSTEIN (M.E.), KILLINGER (D.W.) -

Aromatase in human breast carcinoma, in :

CANCER RES., 1982, 42, p.3369-3372.

82) PEREZ (N), BORJA (J) -

Aromatase inhibitors : clinical pharmacology and therapeutic implications in breast cancer, in :

J. INT. MED. RES., 1992, 20, p.303-312.

83) PICHON (M.F.), MILGROM (E) -

Récepteurs d'estrogènes et de progestérone dans les cancers du sein.

Données actuelles, in :

CONTRACEPTION-FERTILITE-SEXUALITE, 1983, Vol.11, p.525-529.

84) PICKLES (T), PERRY (L), MURRAY (P) -

4-hydroxyandrostenedione. Further clinical and extended endocrine observations, in :

BR. J. CANCER., 1990, 62, p.309-313.

85) POLIAK (A), SMITH (J.J.), ROMNEY (S.L.) -

Estrogen synthesis in castrated women : the action of human chorionic gonadotrophin and corticotrophin, in :

AMER. J. OBSTET. GYNECOL., 1971, 110, p.376-379.

86) PRUD'HOMME (J.F.), PICHON (M.F.), PREDINE (J) -
Expression de pS2/BCE1 dans les cancers du sein, in :
HORMONES ET SEIN. 12èmes JOURNEES DE LA SOCIETE FRANCAISE
DE SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1991, Editions Masson,
Paris, p.126-128.

87) REYNIER (J) -
Les voies lymphatiques et les relais ganglionnaires, in :
PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1979, Editions Simep, Paris, p.71-75.

88) RIDOLFI (R.L.), ROSEN (P.P.), PORT (A) -
Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 years
follow-up, in :
CANCER, 1977, 40, p.1365-1385.

89) RIO (M.C.) -
La protéine pS2, in :
CANCER DU SEIN. 20 ANS DE PROGRES. BIOLOGIE DU CANCER.
PROGRES RECENTS, 1993, Brochure des laboratoires Rhône-Poulenc-
Rorer, p.92-96.

90) ROCHEFORT (H) -
Protéases et oncogènes : nouveaux marqueurs pronostiques dans les
cancers du sein, in :
NOUVEAUX MODES D'EXPLORATIONS ET MARQUEURS TUMORAUX.
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES EN CANCEROLOGIE. 48ème CONGRES
FRANCAIS DE MEDECINE. MONTREAL, 1991 Editions Masson, Paris,
p.3-12.

91) ROCHEFORT (H), CAPONY (F), CAVALIE (G) -

A 52 K estrogen-induced protease secreted by breast cancer cells with autocrine mitogenic activity, in :

HORMONAL MANIPULATION OF CANCER : PEPTIDES, GROWTH FACTORS AND NEW (ANTI) STEROIDAL AGENTS, 1987, Raven Press, New-York, p.407-412.

92) ROCHET (Y), LAGARDE (C), BREMOND (A) -

L'hormonothérapie, in :

CANCERS GYNECOLOGIQUES ET MAMMAIRES, 1986, Editions Flammarion Médecine, p.368-372.

93) ROSEN (P.P.) -

Ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ : definition and diagnosis, in :

SENOLOGIE ET PATHOLOGIE MAMMAIRE. IVe CONGRES INTERNATIONAL, 1986, Paris, p.7-9.

94) ROUESSE (J), CONTESSO (G) -

Anatomo-pathologie. Les classifications du cancer du sein, in :

LE CANCER DU SEIN, 1985, Editions Hermann, Paris, p.22-29.

95) ROUESSE (J), CONTESSO (G) -

Diagnostic du cancer primitif du sein, in :

LE CANCER DU SEIN, 1985, Editions Hermann, Paris, p.57-64.

96) ROUESSE (J), CONTESSO (G) -

Problèmes particuliers. Carcinomes in situ du sein, in :

LE CANCER DU SEIN, 1985, Editions Hermann, Paris, p.157-167.

97) ROUESSE (J), CONTESSO (G) -

Les tumeurs phyllodes, in :

LE CANCER DU SEIN, 1985, Editions Hermann, Paris, p.173-177.

98) ROUESSE (J), CONTESSO (G) -

Les sarcomes mammaires, in :

LE CANCER DU SEIN, 1985, Editions Hermann, Paris, p.178-181.

99) ROY (A), HADJU (S.I.), ROBBINS (F.R.) -

Intraductal carcinoma of the breast, in :

CANCER, 1971, 28, p.1182-1187.

100) SAEZ (S), MAYER (M) -

Facteurs hormonaux de prévision d'hormonodépendance du cancer du sein,

in :

BULL. CANCER, 1977, 64, N°4, p.557-566.

101) SANTEN (R.J.), BRODIE (A.M.) -

Suppression of oestrogen production as treatment of breast carcinoma :

pharmacological and clinical studies with aromatase inhibitors, in :

CLIN. ONCOL., 1992, Vol.1, N°1, p.77-130.

102) SANTEN (R.J.), SAMOJLIK (E), WELLS (S.A.) -

Resistance of the ovary to blockade aromatization with aminoglutethimide, in :

J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 1980, 51, p.473-477.

103) SANTEN (R.J.), WELLS (S.A.) -

The use of aminoglutethimide in the treatment of patients with metastatic carcinoma of the breast, in :

CANCER, 1980, 46, p.1066-1074.

104) SERVAIS (V.F.) -

Actions et effets secondaires de l'aminoglutéthimide, in :

L'AMINOGLUTETHIMIDE (ORIMETENE) ET SES INDICATIONS

THERAPEUTIQUES (Thèse de Pharmacie, Paris 11, 1985, p.23-73).

105) SMITH (I.E.), HARRIS (A.L.), MORGAN (M) -

Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma : a randomised trial, in :

BR. MED. J., 1981, 283, p.1432-1434.

106) STEIN (R.C.), DOWSETT (M), HEDLEY (A) -

Treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with 4-hydroxyandrostenedione, in :

CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL., 1990, 26, p.75-78.

107) SVENSTRUP (B), HERRSTEDT (J), BRUNNER (N) -

Sex hormone levels in postmenopausal women with advanced metastatic breast cancer treated with CGS 16949A, in :

EUR. J. CANCER., 1994, 30A, p.1254-1258.

108) TAUBER (M) -

Les facteurs de croissance cellulaires, in :

FACTEURS ENDOCRINIENS DE CROISSANCE ET LEUR PATHOLOGIE,

1988, Editions Douin, Paris, p.85-102.

109) TAVASSOLI (F.A.), NORRIS (H.J.) -

Secretory carcinoma of the breast, in :

CANCER, 1980, p.2404-2413.

110) TOMINAGA (T), ABE (O), ASAISHI (K) -

Phase II study of CGS 16949A, a new aromatase inhibitor. A dose finding study, in :

GAN.TO.KAGAKU.RYOHO, 1994, p.465-475.

111) TROJANI (M) -

Carcinomes, in :

ATLAS EN COULEUR D'HISTOPATHOLOGIE MAMMAIRE, 1988, Editions Maloine, Paris, p.113-214.

112) VASSILAROS (S), TSILIAROS (S), PAPADIAMENTIS (J) -

Aminoglutethimide in the treatment of metastatic breast cancer previously treated with hormonal manipulations, in :

2nd EUROPEAN CONFERENCE ON CLINICAL ONCOLOGY.

AMSTERDAM, 1983, p.17-72.

113) VERLEY (J.M.), HOLLMANN (K.H.) -

Histogénèse des cancers du sein, in :

PATHOLOGIE MAMMAIRE, 1979, Editions Simep, Paris, p.49-55.

114) VERMEULEN (A) -

The hormonal activity of the postmenopausal ovary, in :

J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 1976, 42, p.247-289.

115) WADA (T), NOMURAY (Y), GOHASHI (Y) -

Late phase II study of CGS 16949A, a new aromatase inhibitor : a multicentral cooperative study, in :

GAN.TO.KAGAKU.RYOHO, 1994, p.485-493.

116) WELLS (S.A.), SANTEN (R.J.), LIPTON (A) -

Medical adrenalectomy with aminoglutethimide. Clinical studies in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma, in :

ANN. SURG., 1978, 187, p.475-484.

117) WELLS (S.A.), WORGUL (T.J.), SAMOJLIK (E) -

Comparaison of surgical adrenalectomy to medical adrenalectomy in patients with metastatic carcinoma of the breast, in :

CANCER RES., 1982, Suppl.42, p.3454s-3457s.

118) WISEMAN (L.R.), Mc TAVISH (D) -

Formestane. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in the management of breast cancer and prostatic cancer, in :

DRUGS, 1993, 45, p.66-84.

119) ZALOUDEK (C), OERTEL (Y.C.), ORENSTELN (J.M.) -

Adenoid cystic carcinoma of the breast, in :

AM. J. CLIN. PATHOL., 1984, 81, N°3, p.297-307.

AUTRES DOCUMENTS CITES

120) DOSSIER TECHNIQUE : ORIMETENE (aminoglutéthimide),
comprimés à 250 mg.

Dossier fourni par les laboratoires CIBA-GEIGY.

121) ORIMETENE (aminoglutéthimide).

Brochure fournie par les laboratoires CIBA-GEIGY.

122) Documentation fournie par la C.O.P.A.S. : Fédération Régionale Comité
d'Organisation, de Prévention et d'Actions Sanitaires, Limoges : REGISTRE
DES CANCERS REGION LIMOUSIN 1988-1989.



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
ANATOMIE DU SEIN.....	7
I. DESCRIPTION DU SEIN.....	8
II. ANATOMIE DE SURFACE.....	8
III. LES ENVELOPPES DU SEIN.....	10
A) LE RECOUVREMENT CUTANEO-GRAISSEUX ANTERIEUR..	10
B) LA LAME CELLULO-ADIPEUSE POSTERIEURE.....	10
C) LA CHARPENTE CONJONCTIVE DU SEIN.....	11
IV. CONSTITUTION DE LA GLANDE MAMMAIRE.....	11
V. RAPPORTS ENTRE LE SEIN ET LES TISSUS AVOISINANTS..	12
VI. VASCULARISATION SANGUINE ET LYMPHATIQUE.....	14
A) IRRIGATION SANGUINE.....	14
1) Les artères.....	14
2) Les veines.....	16
B) LES VOIES LYMPHATIQUES.....	16
1) Introduction.....	16
2) Le drainage lymphatique externe.....	17
a) Le pédicule externe.....	17
b) Les "barrières" ganglionnaires.....	17
c) Les voies efférentes.....	18

3) Le drainage lymphatique interne.....	18
a) Le pédicule interne ou médiastinal.....	18
b) Les "barrières" ganglionnaires.....	19
c) Les voies efférentes.....	19
4) Le drainage lymphatique postérieur.....	19
a) Le pédicule postérieur ou rétromammaire.....	19
b) Les "barrières" ganglionnaires.....	20
c) Les voies efférentes.....	20
5) Les voies aberrantes.....	20
VII. L'INNERVATION.....	22
LES CANCERS DU SEIN.....	23
1ère PARTIE : LES CANCERS DU SEIN.....	24
I. INTRODUCTION.....	24
II. LES CARCINOMES.....	24
A) INTRODUCTION.....	24
B) LES CARCINOMES NON INFILTRANTS.....	25
1) Définition histologique.....	25
2) Les carcinomes lobulaires non infiltrants.....	25
3) Les carcinomes intra-canaux non infiltrants.....	27
a) Définition.....	27
b) Les formes typiques.....	28
c) Les formes particulières.....	29
4) Extension des carcinomes non infiltrants.....	30

C) LES CARCINOMES INFILTRANTS.....	30
1) Introduction.....	30
2) Les carcinomes lobulaires infiltrants.....	31
3) Les carcinomes canauxiaux infiltrants.....	32
a) carcinomes canauxiaux infiltrants sans autre indication.....	32
b) Carcinomes canauxiaux infiltrants avec composante intra-canauxiale prédominante.....	33
c) Les comédo-carcinomes.....	34
d) Les carcinomes tubuleux.....	35
e) Les carcinomes muqueux et colloïdes muqueux.....	36
f) Les carcinomes métaplasiques.....	38
g) Les carcinomes médullaires.....	39
h) Les carcinomes sécrétants.....	41
i) Les cylindromes du sein.....	43
j) Les carcinomes apocrines.....	44
III. LES AUTRES FORMES CLINIQUES.....	45
A) LA MALADIE DE PAGET DU MAMELON.....	45
B) LES TUMEURS PHYLLODES.....	46
C) LES SARCOMES MAMMAIRES.....	48
D) LES CLASSIFICATIONS DES CANCERS DU SEIN.....	49
1) Introduction.....	49
2) Classification histologique de l'O.M.S.....	49
a) Tumeurs épithéliales malignes.....	49
a1) non infiltrantes.....	49
a2) infiltrantes.....	49
a3) maladie de Paget du mamelon.....	50

b) Tumeurs à la fois conjonctives et épithéliales.....	50
b1) cytosarcome.....	50
b2) carcinosarcome.....	50
c) Autres tumeurs malignes.....	50
c1) sarcomes des tissus mous.....	50
c2) tumeurs malignes de la peau.....	50
c3) lymphomes malins.....	50
d) Tumeurs malignes (épithéliales) non classées.....	50
e) Tumeurs métastatiques.....	50
3) Classification histopronostique de Scraff, Bloom et Richardson.....	50
4) Classification clinique T.N.M.	52
T : Tumeur primitive.....	52
N : Adénopathies régionales.....	52
M : Métastases à distance.....	53
E) CANCER DU SEIN ET METASTASES.....	54
1) Introduction.....	54
2) Les métastases osseuses.....	55
3) Les métastases pulmonaires.....	55
4) Les métastases pleurales.....	56
5) Les métastases cérébrales.....	56
6) Les métastases oculaires.....	57
7) Les métastases du sein controlatéral.....	57
8) Autres localisations.....	57
2ème PARTIE : L'ENVIRONNEMENT HORMONAL DU SEIN.....	58.
I. LES HORMONES	58
A) INTRODUCTION.....	58

B) ESTROGENES ET PROGESTERONE.....	59
II. LES FACTEURS DE CROISSANCE.....	61
A) INTRODUCTION.....	61
B) L'EGF OU EPIDERMAL GROWTH FACTOR.....	62
C) LE TGF β OU TRANSFORMING GROWTH FACTOR β	63
D) LES IGF OU INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR.....	64
E) PROTEINE 52 K ET CATHEPSINE D.....	65
F) LA PROTEINE pS2.....	66
III. L'HORMONODEPENDANCE.....	67
A) INTRODUCTION.....	67
B) LES RECEPTEURS HORMONAUX.....	68
1) Définition.....	68
2) Mécanisme d'action du récepteur aux estrogènes.....	69
3) Variations des concentrations des récepteurs.....	71
a) Variations des récepteurs des hormones stéroïdes dans le sein normal.....	71
b) Variations des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein.....	71
4) Distribution des récepteurs.....	72
5) Concentration des récepteurs.....	73
6) Répartition des récepteurs en fonction du statut hormonal	73
7) Récepteurs hormonaux et histologie tumorale.....	74
8) Intérêt du dosage des récepteurs hormonaux.....	74
IV. L'HORMONOTHERAPIE.....	76
A) INTRODUCTION.....	76

B) HORMONOTHERAPIES SOUSTRACTIVES.....	78
1) La castration.....	78
2) Hypophysectomie.....	78
3) Surrénalectomie.....	79
C) HORMONOTHERAPIES ADDITIVES.....	80
1) Introduction.....	80
2) Les estrogènes.....	80
3) Les androgènes.....	81
4) Les progestatifs.....	81
D) HORMONOTHERAPIES COMPETITIVES.....	82
1) Introduction.....	82
2) Les antiestrogènes.....	82
3) Les antiandrogènes.....	83
E) HORMONOTHERAPIES INHIBITRICES.....	84
1) Introduction.....	84
2) Inhibition directe de la stéroïdogénèse par l'aminoglutéthimide.....	84
3) Inhibition hypophysaire gonadotrope : les analogues de la LH-RH.....	85
F) INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE L'HORMONOTHERAPIE.....	85
L'AMINOGLUTETHIMIDE.....	87
1ère PARTIE : L'AMINOGLUTETHIMIDE.....	88
I. HISTORIQUE.....	88
II.MODE D'ACTION DE L'AG.....	88
A) INTRODUCTION.....	88

B) LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE.....	89
III. SITES D'ACTION DE L'AMINOGLUTETHIMIDE.....	90
A) INTRODUCTION.....	90
B) ETAPE INITIALE DE LA SYNTHÈSE DES HORMONES STEROIDES.....	91
C) BIOSYNTHESE DES GLUCOCORTICOIDES.....	92
D) BIOSYNTHESE DES MINERALOCORTICOIDES.....	93
E) BIOSYNTHESE DES ANDROGENES SURRENALIENS.....	94
F) BIOSYNTHESE DES ESTROGENES PAR LA SURRENALE.....	95
IV. EN RESUME.....	99
V. ILES AROMATASES.....	100
A) INTRODUCTION.....	100
B) AROMATASE ET CANCER DU SEIN.....	100
1) Action de l'aromatase dans les tumeurs du sein.....	100
2) Aromatase et recepteur aux estrogènes.....	101
C) AROMATASE ET TISSU ADIPEUX.....	102
D) AROMATASE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	102
E) AROMATASE ET OVAIRES.....	103
VI. CONCENTRATIONS INHIBITRICES DE L'AMINOGLUTETHIMIDE.....	104
VII. EFFETS SECONDAIRES DE L'AG SUR LA FONCTION SURRENALIENNE.....	106
A) REPERCUTION SUR LA SYNTHÈSE DES GLUCOCORTICOIDES.....	106

B) REPERCUTION SUR LA SYNTHÈSE DES MINERALOCORTICOÏDES.....	108
C) REPERCUTION SUR LA SYNTHÈSE DES ANDROGÈNES.....	108
VIII. RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS EN FONCTION DE LA DOSE D'AG ADMINISTREE.....	109
A) INTRODUCTION.....	109
B) RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS AVEC 1000 MG PAR JOUR D'AG ASSOCIES A 40 MG PAR JOUR D'HYDROCORTISONE.....	110
C) ESSAI MULTICENTRIQUE COMPARANT 500 MG PAR JOUR ET 1000 MG PAR JOUR D'AMINOGLUTETHIMIDE.....	112
IX. CONCLUSION.....	118
X. EFFETS SECONDAIRES.....	121
A) INTRODUCTION.....	121
B) EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	121
C) EFFETS DERMATOLOGIQUES.....	122
D) EFFETS DIGESTIFS.....	123
E) EFFETS ENDOCRINIENS.....	123
1) Effets sur les minéralocorticoïdes.....	123
2) Effets sur la thyroïde.....	123
F) EFFETS HEMATOLOGIQUES.....	124
G) EFFETS BIOLOGIQUES.....	124
1) Augmentation des γ GT sériques.....	124
2) Dyslipidémie.....	125
H) EFFETS DIVERS.....	126

XI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	126
XII. RECOUVREMENT DE LA FONCTION SURRENALIENNE APRES ARRET DU TRAITEMENT.....	127

2ème PARTIE : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'AG PAR RAPPORT

A D'AUTRES FORMES D'HORMONOTHERAPIE.....	128
I. AG VERSUS SURRENALECTOMIE.....	128
A) INTRODUCTION.....	128
B) RESULTATS.....	128
C) CONCLUSION.....	130
II. AG VERSUS HYPOPHYSECTOMIE.....	130
A) INTRODUCTION.....	130
B) RESULTATS.....	130
C) CONCLUSION.....	131
III. AG VERSUS TAMOXIFENE.....	132
A) INTRODUCTION.....	132
B) RESULTATS.....	132
C) CONCLUSION.....	133
IV. L'AG CHEZ LES PATIENTES RESISTANTES AU TAMOXIFENE.....	134
V. RESISTANCE A L'AG.....	135
VI. AG PLUS TAMOXIFENE VERSUS TAMOXIFENE.....	135

VII. AG PLUS ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE.....	137
VIII. CONCLUSION.....	138
3ème PARTIE : L'AMINOGLUTETHIMIDE : DOSSIER TECHNIQUE.....	140
I. CHAPITRE PHYSICO-CHIMIQUE.....	140
A) DENOMINATION DE LA SPECIALITE.....	140
B) DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONNALE (DCI).....	140
C) NOM CHIMIQUE ET FORMULE DEVELOPPEE.....	140
D) FORMULE BRUTE ET POIDS MOLECULAIRE.....	141
E) CARACTERES ORGANOLEPTIQUES.....	141
1) Principe actif.....	141
2) Spécialité.....	141
F) CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES.....	141
1) Principe actif.....	141
2) Spécialité.....	142
G) METHODE D'IDENTIFICATION.....	142
1) Principe actif.....	142
2) Spécialité.....	142
H) METHODE DE DOSAGE.....	142
1) Principe actif.....	142
2) Spécialité.....	143
II. CHAPITRE GALENIQUE.....	143
A) FORME PHARMACEUTIQUE.....	143
B) FORMULE UNITAIRE.....	144
C) VOIE D'ADMINISTRATION.....	144

III. CHAPITRE PHARMACOCINETIQUE.....	144
A) LIEU DE RESORPTION.....	144
B) CINETIQUE DE LA RESORPTION.....	144
C) LIAISON AUX PROTEINES.....	145
D) DIFFUSION DANS LES TISSUS.....	145
E) PASSAGE DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE.....	145
F) CINETIQUE ET ELIMINATION.....	145
G) INFLUENCE DES LESIONS RENALES SUR L'ELIMINATION...	145
H) INFLUENCE DES LESIONS HEPATIQUES SUR L'ELIMINATION.....	146
I) INACTIVATION, METABOLISATION.....	146
J) PASSAGE DANS LE LAIT MATERNEL.....	146
IV. CHAPITRE TOXICITE.....	146
A) TOXICITE AIGUE.....	146
B) TOXICITE CHRONIQUE.....	146
1) Etude de toxicité à 6 mois chez le chien.....	146
2) Etude de toxicité à 1 an chez le rat.....	147
C) ACTION TERATOGENE.....	147
1) Action sur la fertilité et la fonction de reproduction.....	147
2) Tératogénéicité.....	148
D) DOSES MAXIMALES CONNUES N'AYANT PAS ENTRAINE DE COMPLICATIONS.....	148
E) SYMPTOMES CARDINAUX ET SIGNES GENERAUX DE SURDOSAGE.....	148
F) ANTIDOTES ET AUTRES MESURES EN CAS D'INTOXICATION, TRAITEMENT DU SURDOSAGE.....	148
G) DANGER D'ACCOUTUMANCE OU DE PHARMACO- DEPENDANCE.....	149

V. POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI.....	149
VI. PRESENTATIONS.....	150
A) MODELE PUBLIC.....	150
B) MODELE HOPITAL.....	150
C) PRECISIONS SUR L'EMBALLAGE.....	150
D) APPARTENANCE A LA LISTE DES SUBSTANCES VENE.NEUSES.....	150
E) CONDITION DE CONSERVATION.....	151
4ème PARTIE : LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE.....	152
I. LE FORMESTANE.....	152
II. LE CGS 16949 A OU FADROZOLE.....	155
III. LE CGS 20267.....	157
IV. L'EXEMESTANE.....	158
V. LE R 83842.....	159
VI. L'ICI D 10333.....	159
CONCLUSION.....	160

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 162

TABLE DES MATIERES..... 185



TIXIER (Elisabeth) - Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée par l'aminoglutéthimide - 198 f, ill ; tabl ; (Thèse : Pharm ; Limoges ; 1994)

RÉSUMÉ :

L'aminoglutéthimide est un inhibiteur non spécifique de l'aromatase. Par blocage de différents systèmes enzymatiques, il entraîne une inhibition de la biosynthèse des estrogènes au niveau surrénalien et tumoral. Par contre, il n'inhibe pas l'aromatase ovarienne et donc il est recommandé dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée (de façon naturelle ou non).

Son utilisation a permis l'abandon de techniques telles qu'hypophysectomie et surrénalectomie.

Il est particulièrement efficace sur les métastases osseuses.

Ses effets secondaires sont marqués et fréquents.

Malgré des résultats encourageants, il n'est pas utilisé en première intention, mais en cas d'échappement au tamoxifène.

Les recherches s'orientent actuellement vers la mise au point de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase, spécifiques et plus puissants que l'aminoglutéthimide.

MOTS CLÉS :

- Aminoglutéthimide
 - Aromatase
 - Ménopause
 - Sein, cancer
-
-

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur J. BUXERAUD
Juges :	Monsieur le Docteur CLAVERE Madame M. LARTIGUES, Maître de Conférences
Membre invité :	Monsieur B. MATHIEU, Pharmacien
