



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
en Gynécologie Médicale

par

Sara EL HAMDAOUI

le Mardi 06 octobre 2015

**Tolérance du tamoxifène en traitement adjuvant chez les femmes
non ménopausées traitées pour un cancer du sein**

Examineurs de la thèse :

M. Georges WERYHA	Professeur	Président
M. Henri ROCHE	Professeur	
M. Olivier MOREL	Professeur	} Juges
M. Philippe JUDLIN	Professeur	
Mme Anne LESUR	Docteur en Médecine	



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim

OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (stagiaire)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

DEDICACES

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Responsable du DES d'Endocrinologie et du DES de Gynécologie Médicale

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

J'ai beaucoup appris à vos côtés, lors de mes deux semestres dans votre service d'Endocrinologie. Votre patience, votre disponibilité et vos qualités pédagogiques sont indéniables.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Henri ROCHE

Professeur de Cancérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de mon respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Olivier MOREL

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.

J'ai pu bénéficier de votre encadrement lors de mon internat. J'aurais aimé profiter davantage de votre enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre Juge et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Anne LESUR

Médecin spécialiste des CRLCC – Onco-sénologie

Responsable de la Coordination Sein de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Je te remercie de m'avoir confié ce travail.

Ton dynamisme, ta rigueur et ta confiance sont remarquables. Le semestre passé à tes côtés a été très enrichissant, tant sur le plan médical qu'humain.

Tu as toute ma gratitude et mon respect.

Tout d'abord, je tiens à remercier Julia Salleron pour son aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse. Sans toi, je m'arracherais encore les cheveux sur mes petits calculs...

Je remercie tous ceux que j'ai rencontrés lors de mon aventure nancéenne :

Mélanie, ma première co-interne de choc et Lelia, ma première chef de clinique ; nos petits moments de rires (et quelques larmes) dans ce bureau au 11^e vont me manquer... ainsi que toute l'équipe des infirmières, aides-soignantes et ASH du service d'endocrinologie.

Je remercie les amis de l'internat et d'ailleurs, découverts ces quatre dernières années : Sandra, ma première connaissance nancéenne et si bonne cuisinière (haha!!), son mari Marc, Axelle, Walid, Amir, Dominique et les autres...

Je remercie l'équipe de la maternité de Briey, où j'ai fait mes premiers pas en obstétrique avec le Docteur Perrin, Nizar et Elias toujours de bonne humeur, ainsi que des sages-femmes formidables.

Je remercie l'équipe de la maternité de Mercy, où j'ai découvert l'univers du bloc opératoire...

A toutes les sages-femmes et nounous qui rendent les gardes moins difficiles, à Dalila et Bogdan pour leur patience quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit.

Je remercie Ingrid et Nathalie, secrétaires en or à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, qui m'ont épaulée durant ce semestre où j'étais quelque peu isolée...

Je remercie la grande famille de la maternité de Nancy, où j'ai pu poursuivre ma formation gynécologique et obstétricale, auprès de personnes de qualité. La liste est trop longue pour tous vous citer... et j'aurais trop peur d'en oublier, que ce soit au PATUGO, à Richon 3, en diagnostic pré-natal, en échographie, au centre de planification familiale, en salle de naissance ou au bloc... J'ai passé une agréable année en votre compagnie.

Merci à la petite équipe de Toul, très chaleureuse, avec qui j'ai partagé de bons moments. On s'y sent presque en famille... Je remercie particulièrement le Docteur Clauset pour sa

gentillesse et sa pédagogie. A Laure et Bérénice, qui m'ont accompagnée durant ce semestre à tour de rôle.

A la team gynéco med de Nancy : Mikaël, Mélanie, Hélène, Nelly, Aude, Jessica, Morgane, Olivia, Chloé, Juliette et Tania.

A mes chefs de clinique : Lelia (cot cot !), Eva, Dalila, Bogdan, Charlotte, Marie, Estelle, Aude, Marion, Mikaël, Mélanie, Thomas.

Et enfin à tous mes co-internes durant ces 8 semestres...

Mélanie, Serban, Laurène M, Zenaba, Mariam, Pauline, Clémence, Ludivine Gr, Oana, Guillaume, Myriam, Leila, Ariane, Arthur, Hélène, Matthieu, Mathilde, Mathieu, Paul, Alexandre, Julie, Magda, Manuela, Ronan, Aude, Ludivine Gu, Lorraine, Amélie, Morgane, Lauriane, Manuel, Axelle, Laure, Bérénice, Laurène L, Sophie, Tania, Julia.

Désolée si j'en oublie...

A ma famille et amis plus anciens...

Avant tout, à mes parents sans qui je ne serais rien. Merci papa pour m'avoir poussée toujours plus loin, et toi maman pour m'avoir suggéré (très lourdement !) la gynécologie. A mes frères et sœurs Hajar, Ismaël et Othman. Je vous aime.

A Sami, mon mari, merci pour ton soutien sans faille et tous ces kilomètres parcourus. On voit le bout du tunnel...

A ma belle-famille, ça y est je vais pouvoir ranger ma valise !

A mes grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, ici et de l'autre côté de la Méditerranée...

A mes amies d'enfance, Kieumy, Agnès, Habonne, Elodie, désolée pour toutes ces fois où je n'étais pas disponible... Ce n'est que partie remise !

A mes amies de la fac de médecine, Asma, Fouzia et Mounia, vous êtes des filles géniales, merci pour tout. A Pauline, partie trop tôt.

A Safiya, ma nièce, avec qui j'ai tant de temps à rattraper...

A tous les autres, qui ont croisé un jour mon chemin.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

I.	Introduction	21
II.	Matériel et méthodes	25
1.	Critères d'inclusion	25
2.	Critères d'exclusion	25
3.	Design de l'étude	25
4.	Ethique et consentements	26
5.	Analyse statistique	26
6.	But de l'étude	28
III.	Résultats	29
1.	Caractéristiques des patientes	29
2.	Description du 17 bêta œstradiol et de la FSH sous tamoxifène	30
3.	Evolution du statut hormonal en pré-ménopause, sous tamoxifène	31
4.	Facteurs prédictifs du statut hormonal sous tamoxifène	33
5.	Tolérance clinique du tamoxifène	34
a.	Pas de plainte	34

b. Douleurs pelviennes	34
c. Prise de poids	34
d. Bouffées de chaleur	34
e. Kystes de l'ovaire	34
6. Lien entre les différents effets secondaires, FSH et 17 bêta œstradiol	35
7. Arrêts du tamoxifène lors de l'étude	36
IV. Discussion	38
1. Statut hormonal, chimiothérapie, aménorrhée chimio-induite	38
2. Kystes ovariens et 17 bêta œstradiol sous tamoxifène	41
3. Bouffées de chaleur	43
4. Arrêts du tamoxifène et effets secondaires	44
5. Limites de l'étude	47
V. Conclusion	48
VI. Annexes	49
VII. Bibliographie	63

Liste des abréviations

BDC : bouffées de chaleur

E2 : 17 bêta œstradiol

IA : inhibiteurs de l'aromatase

IC : intervalle de confiance

KO : kyste de l'ovaire

OR : odds ratio

RE : récepteurs aux œstrogènes

RH : récepteurs hormonaux

TAM : tamoxifène

TVP : thrombose veineuse profonde

Introduction

Le Tamoxifène (TAM) a été utilisé depuis 1975 en cancérologie mammaire, dans les tumeurs porteuses de récepteurs hormonaux (RH), dans toutes les situations possibles : en métastatique, en adjuvant, pour certains face aux lésions de CCIS, en préventif... Il se distinguait initialement par ses effets indésirables moindres par rapport aux hormonothérapies disponibles jusqu'alors [1, 2].

Depuis longtemps démontré statistiquement efficace pour augmenter la survie globale et la survie sans récurrence chez la femme ménopausée, en situation adjuvante, son efficacité chez la femme non ménopausée a longtemps été sujet à controverses.

Pendant de nombreuses années, des auteurs ont mis en exergue l'action de stimulation ovarienne, de type *Clomid like*, donnant lieu à une hyperoestrogénie réactionnelle, associée ou non à des kystes fonctionnels de l'ovaire. Ces notions, bien que diversement chiffrées à travers des « case reports » isolés et publiés dans les années 1990, sont responsables de son utilisation sporadique en tant qu'hormonothérapie seule adjuvante, chez les femmes ayant des ovaires fonctionnels. Dans les essais cliniques des années 1990, le bras TAM seul n'était jamais programmé, ne correspondant pas à un standard.

Ce n'est qu'en 1998 que la méta-analyse de Peto [3] a mis en évidence pour la première fois un effet thérapeutique comparable entre les deux groupes, femmes de plus de 50 ans et femmes de moins de 50 ans. Ces résultats ont permis son utilisation en pratique quotidienne et comme bras de référence dans les essais cliniques. Certains ont pourtant signalé la faible puissance des résultats de la méta-analyse ne concernant que trop peu de patientes [4, 5].

La molécule a également fait l'objet d'études de prévention chez les femmes à risque dans les années 1990 [6-9], en raison de la diminution observée de l'incidence des cancers du sein controlatéraux chez les patientes traitées en adjuvant dans le cadre d'un premier cancer du sein [10] et sa bonne tolérance globale.

Or, chez des patientes de plus en plus jeunes et à des stades de plus en plus précoces de la maladie, et d'autant plus en prévention primaire, les effets secondaires du traitement et les risques inhérents sont plus difficiles à accepter. En près de 40 ans d'essais cliniques, les

données sur son mode d'action, sa tolérance, sa toxicité, son efficacité et ses indications se sont accumulées.

Les anti-estrogènes ont des effets agonistes partiels des œstrogènes dont l'importance varie en fonction du tissu, du type cellulaire et du gène considéré. Au niveau de l'organisme entier, ces effets ont des conséquences biologiques qui seront différentes selon la structure de l'anti-estrogène. Le TAM, chez la femme non ménopausée, a un retentissement biologique reconnu depuis longtemps.

Il augmente l'œstradiolémie [11-16] chez de nombreuses patientes. Cette augmentation est parfois si importante qu'elle a conduit certains auteurs à s'interroger sur l'efficacité thérapeutique du produit, la concentration d'œstradiol atteinte pouvant déplacer l'anti-estrogène des RE et supprimer ainsi l'activité anti-œstrogénique [17-20] comme cela a été démontré *in vitro*. L'hyperœstrogénie est passagère pour certains auteurs [21], mais constante pour d'autres. Elle semble associée à la persistance de cycles menstruels réguliers [18]. Selon les mêmes auteurs, une aménorrhée sous TAM serait le reflet de taux d'œstradiol bas. Cette grande variabilité d'une patiente à l'autre ne s'explique pas par la dose de TAM prescrite et le faible nombre de patientes dans ces études ne permet pas d'en tirer des conclusions définitives sur la valeur pronostique de l'œstradiolémie sur l'efficacité du TAM.

Malgré sa bonne tolérance globale, le TAM induit un certain nombre d'effets secondaires cliniques, surtout rapportés dans la sphère gynécologique et notamment chez la femme non ménopausée.

De nombreux auteurs ont décrit l'apparition de kystes de l'ovaire (KO) asymptomatiques ou compliqués sous TAM [22-30]. Il s'agit le plus souvent de très petites séries et l'incidence réelle de l'apparition de ces kystes n'est pas connue. Une hyperstimulation ovarienne en est possiblement la raison car, souvent, ils sont associés à une augmentation de l'œstradiolémie [23-25]. Ce mécanisme paraît vraisemblable car l'utilisation d'analogues de la LH-RH sur trois mois les fait régresser [24].

Compte-tenu de l'hyperœstrogénie circulante persistante chez certaines patientes prenant du TAM, on peut craindre une augmentation du risque de cancer de l'endomètre [31, 32] (même si l'origine des cancers de l'endomètre n'est pas corrélée à cette étiologie), et de thrombose

veineuse profonde (TVP). Dans les essais de prévention, il existe effectivement une augmentation de la fréquence d'apparition de cancer de l'endomètre, mais plus modérée qu'en post-ménopause pour certains [7] alors que ce risque n'existerait pas pour d'autres [33].

Un retentissement sur la qualité de vie (bouffées de chaleur (BDC), pertes vaginales, troubles de la libido...) a été retrouvé dans de nombreuses études mais souvent négligé. Les informations les plus complètes sur la qualité de vie des femmes en non-ménopause sous TAM proviennent surtout des études de prévention [9].

Depuis une décennie cependant, et suite aux actualisations régulières de la méta-analyse de Peto [34], et malgré ces réticences exprimées, le TAM seul, après ou sans chimiothérapie, est devenu le standard de toutes les recommandations, et ce davantage encore avec l'avènement des Inhibiteurs de l'Aromatase (IA), en en réservant l'emploi prioritaire aux femmes non ménopausées au diagnostic de leur cancer [35].

Les réserves émises à l'époque sur l'hyperoestrogénie réactionnelle se sont atténuées, même si chaque article consacré à l'hormonothérapie adjuvante des femmes jeunes concluait à une incertitude qui devait être levée par les résultats à venir des essais SOFT et TEXT, construits pour répondre spécifiquement à la question de la supériorité ou non de l'association TAM - suppression ovarienne, sur le bras TAM seul.

La majorité des patientes ont donc reçu depuis plus de dix ans du TAM seul pendant cinq ans, le plus souvent précédé de chimiothérapie adjuvante, d'autant plus prescrite que l'âge jeune plaidait pour celle-ci. Cette chimiothérapie induisait ou non une aménorrhée, d'autant moins fréquente ou de plus courte durée que la femme était jeune, avec le seuil de 40 ans fréquemment évoqué [36]. Cette aménorrhée chimio-induite n'était pas synonyme de ménopause, et l'on connaît actuellement sa non fiabilité comme indicateur éventuel d'une sécrétion ovarienne résiduelle [37].

La recherche bibliographique de ces dix dernières années ne permet pas de mettre en évidence plus de dix articles consacrés à ces notions pourtant préoccupantes, si on s'en réfère aux conclusions des articles des années 1995, soulevant de nombreuses questions :

- L'hyperoestrogénie prouvée et mesurée sous TAM chez les femmes non ménopausées était-elle permanente durant le traitement ou bien n'était-elle réactionnelle que quelques mois ? Était-elle constante sur des années ou périodiquement observées sur certains cycles ?

- Celle-ci était-elle variable en fonction de l'éventuelle aménorrhée chimio-induite ? Autrement dit, le TAM agissait-il différemment sur des ovaires actifs ou sur des ovaires « sidérés » par l'action de la chimiothérapie ?
- L'importance évoquée par de nombreux auteurs de l'obtention d'une aménorrhée chimio-induite durable [38, 39] restait-elle pronostique alors que le TAM était prescrit cinq ans ? De même, l'absence d'aménorrhée chimio-induite chez des femmes très jeunes [40] gardait-elle une valeur péjorative, si elle était suivie de cinq ans de prise de TAM, plaidant alors pour une utilisation conjointe des analogues de la LH-RH pour blocage ovarien ?
- L'hyperoestrogénie était-elle en cause dans les effets secondaires observés sous TAM, comme l'augmentation des TVP ou de l'hyperplasie endométriale dont on sait aujourd'hui qu'elle n'est pas le substratum des cancers de l'endomètre diagnostiqués sous TAM, le plus souvent d'ailleurs chez les femmes ménopausées ?
- La fréquence des KO étant rapportée alors comme statistiquement élevée sous TAM, le plus souvent asymptomatiques certes, ceux-ci devraient avoir des conséquences potentiellement préoccupantes sur une population soumise majoritairement au TAM (explorations radiologiques voire chirurgicales).
- Enfin, l'action du TAM sur le statut hormonal pouvait-elle être corrélée à certains facteurs (reprise de cycles, ou au contraire aménorrhée) ?

Le travail présenté ici était une étude de tolérance bio-clinique d'un traitement standard, protocolaire, multicentrique et prospective [41].

L'objectif initial était d'évaluer les effets secondaires gynécologiques du TAM, qui aura été prescrit en fin de traitement, chez des patientes à axe gonadotrope conservé ou en aménorrhée chimio-induite, possiblement transitoire sur les plans clinique, biologique et morphologique (statut hormonal, présence de bouffées de chaleur (BDC), taux d'E2 et de FSH, présence de KO symptomatiques ou non).

L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance fonctionnelle de ce traitement sur le climatère et l'état général (qualité de vie).

Matériel et méthodes

Critères d'inclusion

Il s'agissait de patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant ou in situ, avec pour les carcinomes infiltrants des récepteurs hormonaux (RH) positifs (aux œstrogènes et/ou à la progestérone), non ménopausées au diagnostic du cancer et âgées de 50 ans ou moins, éligibles à un traitement par TAM à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans en situation adjuvante.

Le statut non ménopause était évalué cliniquement, à partir des dates des dernières règles au diagnostic du cancer : présence de cycles, réguliers ou irréguliers (au moins un cycle lors des 12 derniers mois).

Critères d'exclusion

Il s'agissait des patientes ménopausées au diagnostic de leur cancer du sein (dernières règles il y a plus d'un an), patientes hystérectomisées, ou ayant bénéficié d'une annexectomie bilatérale.

Design de l'étude

Cette étude observationnelle prospective multicentrique a inclut 307 patientes de janvier 2001 à novembre 2002, dans 14 centres français de cancérologie traitant des cancers du sein, avec un suivi de deux ans.

Les critères d'évaluation ont été recueillis par l'interrogatoire, auprès du médecin référent ayant inclus la patiente initialement puis par le gynécologue de celle-ci via les fiches fournies à l'inclusion et à 3 mois, 6 mois, 12 mois puis 24 mois (fiches en annexe). Ils comprenaient, lors de la première consultation, l'âge de la patiente au diagnostic de cancer du sein, le statut hormonal au diagnostic (cycles réguliers ou non, contraception en cours), le statut de la maladie (carcinome infiltrant, in situ, récurrence), les traitements déjà entrepris (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), la notion d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire et la présence antérieure de dystrophie ovarienne (fiches en annexe). Seuls les items auxquels les patientes avaient répondu ont été pris en compte dans l'analyse des données, une fois encore en raison du manque d'exhaustivité des différents questionnaires.

Lors de la visite d'inclusion (M0), la date de début de traitement par TAM était consignée, ainsi que les résultats de l'échographie pelvienne et du bilan hormonal (FSH en U/L et E2 en

pg/mL), au dixième jour du cycle, réalisés avant initiation du traitement, et la date des dernières règles.

Les bilans effectués à 3, 6, 12 et 24 mois consignaient la présence de cycles ou non, les signes cliniques observés (aucun, douleurs pelviennes, prise de poids, BDC, autre) ainsi que les bilans hormonaux et l'échographie pelvienne, au dixième jour du cycle si ceux-ci étaient conservés. Les échelles FACT-ES (4^e version) et HAD ont été utilisées à M0 et M3 afin d'évaluer la qualité de vie.

L'axe gonadotrope conservé était défini dans notre étude comme la persistance de cycles, réguliers ou non depuis la dernière visite.

L'aménorrhée chimio-induite correspondait à l'absence de cycle lors de la visite d'inclusion (M0), avant l'instauration du TAM ; l'aménorrhée aux visites suivantes correspondait à l'absence de cycle depuis la dernière visite.

Ethique et consentements

Les patientes ont toutes donné leur consentement par écrit à l'inclusion dans l'étude, et une information claire leur a été délivrée à l'oral et par écrit sur le bénéfice du traitement par TAM ainsi que les principaux effets secondaires susceptibles d'apparaître, afin d'améliorer l'observance (annexe).

Les informations récoltées concernant l'identité des patientes ont été anonymisées afin de respecter la confidentialité (trois premières lettres du nom, deux premières lettres du prénom, date de naissance).

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale de Lorraine a donné son accord favorable au lancement de l'étude lors de la séance du 29 septembre 2000.

Analyse statistique

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et l'intervalle inter-quartile ; les paramètres qualitatifs par la fréquence et le pourcentage.

L'évolution du taux d'E2 et de FSH entre les différentes visites a été étudiée par un modèle linéaire mixte afin de prendre en compte la répétition des mesures chez une même patiente. L'effet fixe était le numéro de la visite, l'effet aléatoire était la patiente. Deux analyses post-hoc ont été réalisées afin de comparer les valeurs entre M0 et M3 ainsi que l'effet visite à partir de M3 c'est-à-dire après la mise sous TAM.

Les liens entre la présence de cycle à M0 et l'âge au moment de la mise sous TAM ainsi que le fait d'avoir eu une chimiothérapie ont été étudiés par un test de Student d'une part et par un test du Chi-deux d'autre part. Ces deux mêmes facteurs (âge à M0 et chimiothérapie) ont été comparés selon le dernier statut hormonal disponible dans le suivi. L'âge a été comparé par une analyse de la variance (ANOVA) et les tests post-hoc ont été réalisés avec une correction de Bonferroni. Le pouvoir prédictif de l'âge pour prédire la présence de cycles au dernier suivi a été étudié à l'aide d'une courbe ROC et le seuil optimal a été déterminé par l'indice de Youden.

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, les paramètres E2 et FSH ont été considérés comme des paramètres qualitatifs à 4 modalités ; la discrétisation de ces paramètres numériques a été réalisée en considérant les valeurs des 1^{er}, 2^e et 3^e quartiles sur l'ensemble des valeurs disponibles de M3 à M24.

Les facteurs prédictifs du dernier statut hormonal disponible dans le suivi ont été recherchés par des analyses bivariées ajustées sur le moment de la dernière visite (M3, M6, M12 ou M24). Le modèle utilisé est un modèle de régression logistique avec comme variable dépendante le dernier statut hormonal disponible dans le suivi et comme variable d'ajustement le mois de la visite correspondante. Les paramètres ayant un niveau de significativité inférieur à 0,1 en analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivariée pas à pas avec remise en cause avec comme facteur d'ajustement le moment de la dernière visite. Les résultats sont exprimés sous forme d'odds ratio et d'intervalle de confiance à 95%.

Pour rechercher les liens entre les différents effets secondaires, FSH et E2, l'individu statistique considéré était la visite. Le nombre d'individus statistiques considéré était donc égal à la somme des visites de chaque patiente. Afin de prendre en compte la répétition des mesures chez un même sujet, le modèle linéaire mixte généralisé a été utilisé. La fonction de lien était une fonction logistique. Les résultats sont exprimés sous forme d'odds ratio et d'intervalle de confiance à 95%.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel version 9.3 (SAS, Cary, NC, USA).

But de l'étude

Nous avons voulu répondre à plusieurs questions :

1. Comment évolue le statut hormonal sous TAM ? Que se passe-t-il lorsqu'une patiente en aménorrhée retrouve des cycles, et vice versa ? Quels sont les facteurs qui sous-tendent ces modifications ?
2. Quelle est la tolérance du TAM chez les patientes non ménopausées ? Quelle est la fréquence des patientes ne se plaignant de rien, combien au contraire présentent des douleurs pelviennes, une prise de poids, des BDC ?
3. Comment évolue le taux d'E2 sous TAM ? L'hyperestrogénie, tant décrite par de nombreux auteurs, est-elle fréquente et récurrente chez les mêmes patientes ?
4. Quelle est la fréquence des KO sous TAM ? Existe-t-il un lien entre le taux d'E2 et l'apparition de ces kystes ? La douleur y est-elle systématiquement associée ?

Résultats

Caractéristiques des patientes

Au total, l'étude a porté sur 195 patientes recrutées dans 11 centres français différents (tableau 1), avec un suivi théorique prévu de 24 mois. Les caractéristiques des patientes et des traitements dont elles ont bénéficié avant la mise sous TAM sont résumés dans le tableau 2. La médiane d'âge était de 43 ans, avec des extrêmes compris entre 25 et 50 ans. Quatre-vingt-seize % des femmes (n = 186) ont bénéficié d'une chirurgie ; 71 % (n = 137) par mastectomie partielle et ganglion sentinelle et/ou curage axillaire, le reste par intervention de Patey. Quatre-vingt-cinq % (n = 165) ont bénéficié de radiothérapie, et 62 % (n = 120) ont reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

Nom des centres participants	Nombre de patientes recrutées (%)
Centre Alexis Vautrin, Nancy	55 (28,2%)
Institut Claudius Regaud, Toulouse	47 (24,1%)
Institut Paul Papin, Angers	14 (7,2%)
Centre Eugène Marquis, Rennes	16 (8,2%)
Centre René Huguenin, Saint Cloud	1 (0,5%)
Clinique Saint Pierre, Perpignan	2 (1%)
Institut Jean Godinot, Reims	8 (4,1%)
Centre François Baclesse, Caen	14 (7,2%)
Centre Antoine Lacassagne, Nice	12 (6,2%)
Institut Curie, Paris	25 (12,8%)
CHU de Mulhouse	1 (0,5%)

Tableau 1. Liste des centres participants à l'étude, nombre de patientes recrutées par centre.

Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 77 % des cas (n = 149), d'une récurrence ou d'un cancer controlatéral dans 5% des cas (n = 9) et d'un carcinome in situ dans 4 % des cas (n = 8).

Age (années)	Médiane	43 [39 ; 46]
Antécédent familial de cancer	Non	125 (65%)
	Sein	62 (32%)
	Ovaire	3 (2%)
Dystrophie ovarienne antérieure	Non	179 (93%)
	Oui	12 (6%)
Chirurgie	Conservatrice + curage	137 (71%)
	Radicale + curage	49 (25%)
	Non	7 (4%)
Radiothérapie	Oui	165 (85%)
	Non	28 (15%)
Chimiothérapie	Oui	120 (62%)
	Non	73 (38%)
Statut de la maladie entraînant la prescription de TAM	Carcinome canalaire infiltrant	149 (77%)
	Récidive, cancer controlatéral	9 (5%)
	Carcinome in situ	8 (4%)
	Autre, non renseigné	27 (14%)

Tableau 2. Caractéristiques des patientes et des traitements réalisés avant mise sous TAM.

Description de l'E2 et de la FSH sous TAM

Visites	n	E2 (pg/ml)	FSH (mU/ml)
M0	176	36 [13 ; 123]	28 [7 ; 76]
M3	168	87 [18 ; 345]	17 [8 ; 43]
M6	169	41 [15 ; 345]	19 [8 ; 42]
M12	152	86 [15 ; 290]	18 [8 ; 32]
M24	94	43 [16 ; 280]	18 [8 ; 28]
Toutes visites confondues (M3-M6-M12-M24)	583	60 [15 ; 320]	18 [8 ; 36]

Tableau 3. Taux d'E2 et de FSH au cours du suivi (médianes et interquartiles).

La médiane d'E2 à M0 était de 36,5 pg/ml avec des extrêmes compris entre 0 et 909 pg/ml. Le taux d'E2 a significativement augmenté après la mise sous TAM ($p < 0,001$) et est resté stable dans le suivi ($p = 0,957$).

Quarante-quatre patientes (22,6%) ont eu au moins une fois un taux d'E2 au-delà de 700 pg/ml : 19% une seule fois ($n = 37$), 2,6% deux fois ($n = 5$) et 1% trois fois ($n = 2$). Aucune patiente n'a présenté un E2 supérieur à 700 pg/ml à l'ensemble des visites.

Quatre-vingt six patientes (44,1%) ont présenté au moins une fois un taux d'E2 supérieur à 320 pg/ml : 23,6% ($n = 46$) une seule fois, 12,8% deux fois ($n = 25$), trois fois 4,6% ($n = 9$) et quatre fois 3,1% ($n = 6$).

Soixante-quatre patientes (32,8%) ont présenté un taux d'E2 inférieur à 60 pg/ml durant l'ensemble de l'étude.

La médiane de FSH à M0 était de 28 mU/ml avec des extrêmes compris entre 0,5 et 159 mU/ml. La FSH a significativement diminué après la mise sous TAM ($p < 0,001$) et est restée stable dans le suivi ($p = 0,06$).

Cent vingt-deux patientes (62,6%) ont eu au moins une fois un taux de FSH supérieur à 18 mU/ml : 16,4% une seule fois ($n = 32$), 17,4% deux et trois fois respectivement ($n = 34$), et quatre fois 11,3% ($n = 22$).

Soixante-et-onze femmes (36,4%) ont gardé une FSH inférieure à 8 mU/ml durant l'ensemble de l'étude.

Evolution du statut hormonal en pré-ménopause, sous TAM

	M0	M6	M12	M24
Effectif	194 (99,5%)	185 (94,9%)	172 (88,2%)	111 (56,9%)
Présence de cycles	107 (55,7%)	84 (45,4%)	73 (42,4%)	54 (48,6%)

Tableau 4. Nombre et pourcentage de femmes à axe gonadotrope conservé selon les visites.

A M0, 55,7 % des patientes ($n = 107$) présentaient encore des cycles (réguliers ou non), tandis que 44,3 % d'entre elles ($n = 85$) étaient passées en aménorrhée chimio-induite.

Le statut hormonal avait significativement évolué entre M0 et M6 ($p = 0,0134$) mais n'était pas différent entre M6 et M12 ($p = 0,1444$) ainsi qu'entre M12 et M24 ($p = 0,1967$).

	Cycle à M0	Pas de cycle à M0	p
Age	43 [38 ; 47]	43 [40 ; 45]	0,604
Chimiothérapie	34 (31,8%)	87 (100%)	< 0,001

Tableau 5. Age et antécédent de chimiothérapie selon le statut hormonal à M0.

Chez les patientes en aménorrhée à M0, 100 % avaient bénéficié d'une chimiothérapie (n = 87) contre 31,8% chez les patientes à axe gonadotrope conservé (n = 34) (p < 0,001). L'âge n'était pas significativement différent selon le statut hormonal à M0 (p = 0,604).

Statut hormonal				
Initial à M0 / Final	Cycle / Cycle	Aménorrhée / Aménorrhée	Cycle / Aménorrhée	Aménorrhée / Cycle
Effectif	63 (32,8%)	62 (32,3%)	44 (22,9%)	23 (12%)
Age médian	41 [37 ; 45]	44 [42 ; 46]	46 [42 ; 48]	40 [34 ; 41]
Chimiothérapie	24 (38,1 %)	62 (100 %)	10 (22,7 %)	23 (100 %)

Tableau 6. Caractéristiques des patientes selon l'évolution du statut hormonal.

Cent quatre-vingt-douze patientes ont un statut hormonal renseigné à M0 et au moins une fois dans leur suivi. Le dernier statut hormonal disponible dans le suivi était à M12 et/ou M24 pour 92% (n = 177) des patientes. En considérant ce dernier statut hormonal disponible dans le suivi, 32,8% (n = 63) des patientes ont eu un axe gonadotrope conservé pendant leur suivi tandis que 32,3% (n = 62) ont été en aménorrhée pendant tout leur suivi. Le dernier tiers des patientes a eu un changement hormonal au cours du suivi (tableau 6).

La durée de suivi était comparable entre ces 4 groupes (p = 0,18). L'âge médian allait de 40 ans dans le groupe Aménorrhée / Cycle à 46 ans dans le groupe Cycle / Aménorrhée. L'âge était significativement différent entre les groupes (p < 0,0001). Cette différence était imputable au statut hormonal à la fin de l'étude (Aménorrhée / Aménorrhée et Cycle / Aménorrhée contre Aménorrhée / Cycle et Cycle / Cycle ; p < 0,0001). Le seuil optimal pour l'âge pour prédire la présence de cycles au dernier suivi était de 43 ans (sensibilité 66%, spécificité 83%, valeur prédictive positive 83% et valeur prédictive négative 67%). La proportion des patientes avec chimiothérapie était comparable entre les groupes Cycle / Cycle et Cycle / Aménorrhée (p = 0,093).

Facteurs prédictifs du statut hormonal sous TAM

Les facteurs prédictifs du statut hormonal en fin de suivi ont été recherchés en comparant les femmes des groupes Cycle / Cycle et Aménorrhée / Cycle (n = 86) aux femmes des groupes Aménorrhée / Aménorrhée et Cycle / Aménorrhée (n = 106).

En analyse bivariée ajustée sur le mois de la dernière visite, l'absence de chimiothérapie (odds ratio (OR) = 1,95 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) [1,06 – 3,58], p = 0,0318), l'âge <43 ans (3,98 [2,07 – 7,65], p < 0,0001), la présence de cycle à M0 (4,50 [2,37 – 8,57], p < 0,0001), la FSH inférieure à 18 mU/ml à M0 et l'E2 inférieur à 60 pg/ml à M0 étaient prédictifs d'un axe gonadotrope conservé.

En analyse multivariée ajustée sur le mois de la dernière visite, l'âge < 43 ans, la FSH inférieure à 18 mU/ml à M0 et la présence de cycle à M0 étaient prédictifs d'un axe gonadotrope conservé (tableau 7). Le pouvoir discriminant du modèle était bon (AUC 0,836).

		Analyse bivariée	Analyse multivariée
Chimiothérapie	Oui	1	
	Non	1,95 [1,06 – 3,58]	-
Age	> 43 ans	1	1
	< 43 ans	6,11 [3,22 – 11,59]	7,22 [3,36 – 16]
Aménorrhée à M0	Oui	1	1
	Non	4,50 [2,37 – 8,57]	2,99 [1,10 – 8,09]
FSH à M0 (mU/ml)	< 8	8,25 [3,75 – 18,18]	4,15 [1,46 – 11,81]
	[8 ; 18[3,98 [1,51 – 10,44]	2,57 [0,75 – 8,85]
	[18 ; 36[1,21 [0,34 – 4,35]	1,02 [0,23 – 4,40]
	≥ 36	1	1
E2 à M0 (pg/ml)	< 15	1	
	[15 ; 60[1,53 [0,64 – 3,67]	-
	[60 ; 320[4,98 [2,13 – 11,66]	-
	≥ 320	4,43 [1,04 – 18,84]	-

Tableau 7. Analyses bivariées et multivariées des facteurs potentiellement prédictifs du statut hormonal sous TAM. Analyses ajustées sur le temps de la dernière visite.

Résultats présentés sous forme d'odds ratio et d'intervalle de confiance à 95%.

Tolérance clinique du TAM

Sur les quatre visites prévues durant l'étude (M3, M6, M12 et M24), 55,7 % des patientes ont bénéficié d'au moins 3 visites (n = 108). Au total, 482 visites ont été analysées.

Pas de plainte

2% des femmes (n = 4) n'ont déclaré aucun effet secondaire au cours de tout le suivi.

Douleurs pelviennes

38,5% des femmes (n = 75) ont présenté au moins une fois au cours du suivi des douleurs pelviennes.

Prise de poids

43,1% des femmes (n = 84) ont déclaré au moins une fois avoir pris du poids au cours du suivi.

BDC

A M0, 48,6 % des participantes (n = 88) se plaignaient de BDC tandis qu'elles étaient 64,8 % (n = 94) après mise sous TAM à M3 (p = 0,0027).

64,4 % (n = 85) à M6, 56,6 % (n = 69) à M12 et 66,2 % (n = 49) des participantes à M24 présentaient des BDC. Le taux de patientes ayant présenté au moins une fois, le long des différentes visites, des BDC était de 72,3 % (n = 141).

KO

Le taux de patientes présentant des KO échographiques était passé de 9,2 % (n = 18) à M0 à 28,7% (n = 41) à M3 (p < 0,0001). Quarante-trois pourcent des patientes (n = 84) ont présenté des KO dépistés à l'échographie au moins une fois au cours de leur suivi.

	M3	M6	M12	M24
Nombre de patientes	145	136	125	76
Douleurs pelviennes	36 (25,2%)	34 (25,8%)	27 (21,6%)	12 (16,2%)
Prise de poids	30 (20,7%)	44 (32,3%)	43 (34,4%)	19 (25,0%)
BDC	94 (64,8%)	88 (64,7%)	71 (56,8%)	50 (65,8%)
KO	41 (28,3%)	43 (31,6%)	32 (25,6%)	19 (25,0%)
Pas de plainte	52 (35,9%)	58 (42,6%)	58 (46,4%)	43 (56,6%)

Tableau 8. Taux de certains effets secondaires selon les différentes visites.

Lien entre les différents effets secondaires, FSH et E2

Ni les cycles conservés sous TAM (1,54 [0,93 – 2,55], $p = 0,09$) ni les douleurs pelviennes (0,81 [0,46 – 1,44], $p = 0,47$) n'étaient significativement liés à la présence de KO. En revanche, le risque d'avoir un KO était plus élevé quand l'E2 était supérieur à 60 pg/ml, comparativement à un taux d'E2 inférieur à 15 pg/ml ($p < 0,0001$ cf tableau 9).

KO		OR [IC 95 %]	p
Statut hormonal	Cycles	1,54 [0,93 - 2,55]	0,0941
	Aménorrhée	1	
Douleur pelvienne	Oui	0,81 [0,46 - 1,44]	0,4706
	Non	1	
FSH (mU/ml)	< 8	1,91 [0,91 - 3,99]	0,2117
	[8 ; 18[1,87 [0,91 - 3,96]	
	[18 ; 36[1,16 [0,55 - 12,45]	
	≥ 36	1	
E2 (pg/ml)	< 15	1	< 0,0001
	[15 ; 60[1,73 [0,77 – 3,90]	
	[60 ; 320[2,60 [1,15 – 5,91]	
	≥ 320	6,18 [2,77 – 13,82]	

Tableau 9. Analyses bivariées des facteurs potentiellement liés à l'apparition de KO.

L'existence de BDC était significativement liée à l'aménorrhée (3,25 [2,03 – 5,28], $p < 0,0001$).

Les taux d'E2 bas étaient en faveur de BDC (tableau 10).

BDC		OR [IC 95 %]	p
Statut hormonal	Cycles	1	< 0,0001
	Aménorrhée	3,25 [2,03 – 5,28]	
FSH (mU/ml)	< 8	1	< 0,0001
	[8 ; 18[0,92 [0,49 ; 1,69]	
	[18 ; 36[2,40 [1,22 ; 4,74]	
	≥ 36	4,75 [2,28 ; 9,88]	
E2 (pg/ml)	<15	4,96 [2,38 ; 10,34]	< 0,0001
	[15 ; 60[3,72 [1,94 ; 7,14]	
	[60 ; 320[1,58 [0,86 ; 2,92]	
	≥ 320	1	

Tableau 10. Analyses bivariées des facteurs potentiellement liés à l'apparition de BDC.

Le taux d'E2 était plus élevé en cas de cycles conservés. Le « risque » d'avoir un cycle était significativement plus élevé quand le taux d'E2 était supérieur à 15 pg/ml (tableau 11). La présence de cycles était significativement liée à une FSH inférieure à 18 mU/ml et à un E2 supérieur à 15 pg/ml ($p < 0,0001$ dans les deux cas).

Cycles		OR [IC 95 %]	p
FSH (mU/ml)	< 8	15,43 [6,73 ; 35,41]	< 0,0001
	[8 ; 18[16,17 [7,27 ; 35,95]	
	[18 ; 36[1,69 [0,78 ; 3,64]	
	≥ 36	1	
E2 (pg/ml)	< 15	1	< 0,0001
	[15 ; 60[2,26 [1,06 ; 4,82]	
	[60 ; 320[6,12 [2,74 ; 13,70]	
	≥ 320	8,05 [3,54 ; 18,69]	

Tableau 11. Analyses bivariées des taux de FSH et d'E2 prédictifs de cycles.

Arrêt du TAM lors de l'étude

Le taux d'arrêt du TAM était de 11,3 % ($n = 22$) en 24 mois. Les causes de ces arrêts ont été classées en trois catégories principales (tableau 12).

Ils correspondaient, dans 5 cas à une évolution de la maladie (récidive locale, controlatérale, à distance), dans 4 cas à un switch thérapeutique (vers les IA, lorsque l'aménorrhée était jugée définitive), et dans 13 cas à un effet indésirable (graves dans 4 cas avec 2 TVP, 1 cataracte, 1 pancréatite aigüe ; mauvaise tolérance dans 9 cas).

Causes d'arrêt du TAM	Nombre de cas
Evolution de la maladie	5
Switch thérapeutique vers IA	4
Effets indésirables	4 cas graves
	9 cas d'intolérance

Tableau 12. Nombre et causes d'arrêts du TAM au cours de l'étude.

Discussion

Statut hormonal, chimiothérapie, aménorrhée chimio-induite

Au diagnostic du cancer du sein, nous avons sélectionné une population de patientes homogène, ne comportant que des femmes non ménopausées à ce stade. Ce statut était déterminé cliniquement, selon la définition communément admise de la ménopause résultant en l'absence de cycles durant 12 mois.

Bien que certaines patientes avaient alors une contraception, pouvant parfois masquer des cycles (DIU au levonorgestrel, encore peu utilisé à l'époque, contraception progestative), d'autres au contraire, prenaient une contraception oestro-progestative ayant pu couvrir une ménopause débutante. Cette problématique est probablement accessoire, puisque ce type de contraception n'est pas fréquemment prescrit à l'approche de la ménopause en raison des effets secondaires potentiellement graves. Dans tous les cas, celle-ci a été arrêtée au diagnostic de tumeur hormono-dépendante.

La durée d'observation de deux ans a été déterminée comme étant celle avec la probabilité de changements la plus élevée, sachant que l'âge est un facteur prédominant sur la probabilité de survenue d'une ménopause précoce.

Lors de la visite d'inclusion (M0), qui avait lieu après les traitements chirurgicaux et adjuvants (voire néo-adjuvants), et juste avant la mise sous TAM, nous nous sommes retrouvés devant une population devenue hétérogène. En effet, bien que la grande majorité ait bénéficié d'une chirurgie, le reste des traitements (et notamment la chimiothérapie) a été décidé en fonction de plusieurs paramètres comportant l'âge de la patiente, le stade de la maladie, la présence ou non d'un envahissement axillaire... afin d'obtenir le plus possible un traitement personnalisé, adapté à chacune des femmes.

C'est la raison pour laquelle nous avons, par esprit de cohérence, déterminé quatre sous-groupes :

- Un groupe sans aménorrhée au début du traitement par TAM (pas de chimiothérapie, ou pas d'aménorrhée chimio induite ; ce qui stricto sensu n'est pas équivalent, mais ne pouvait être redivisé) et présentant toujours des cycles après deux ans ;

- Un groupe en aménorrhée (chimio-induite) à l'initiation du TAM, avec persistance dans le temps à deux ans de l'aménorrhée (et ce, même si quelques saignements isolés étaient signalés) ;
- Enfin deux groupes dans lesquels il y avait un changement d'état entre le début et les deux ans :
 - soit pas d'aménorrhée au départ et arrêt des règles à deux ans
 - soit aménorrhée qui récupère pour des cycles plus ou moins réguliers à deux ans.

A M0, donc avant mise sous TAM, 107 participantes (54,9%) ont des cycles conservés ; elles ne sont plus que 86 (44,8%) en fin d'étude. Le TAM est-il impliqué dans la disparition des cycles chez certaines femmes, bien que chez d'autres il augmente l'oestradiolémie ?

La première étape thérapeutique pouvant jouer sur le statut hormonal était la chimiothérapie. En effet, dans notre étude 119 patientes ont reçu une chimiothérapie, selon les protocoles en vigueur dans chaque centre ; 71,4 % d'entre elles (n = 85) ont présenté une aménorrhée chimio-induite persistante à M0. Parmi elles, 62 femmes étaient toujours en aménorrhée après 24 mois de traitement par TAM; tandis que 23 ont retrouvé des cycles (les plus jeunes globalement).

Nos résultats démontrent que la chimiothérapie, mais surtout l'aménorrhée chimio-induite sont deux facteurs indépendamment corrélés à l'absence de reprise de cycles spontanés. L'âge en est un également, puisque dans notre étude le cut-off se situe à 43 ans : en-dessous de cet âge, la patiente aurait 4 fois plus de « chance » d'avoir un axe gonadotrope intègre au bout de 2 ans de prise de TAM, et ce quel que soit le statut antérieur ou les traitements effectués (chimiothérapie, aménorrhée chimio-induite ou non).

L'aménorrhée chimio induite a depuis des décennies été évaluée en tant que facteur pronostique dans l'évolution des cancers du sein chez les femmes non ménopausées, porteurs de RH+, jouant un rôle « hormonal » chez les patientes RH+, étant ovario-toxique, et donc limitant les effets potentiellement délétères d'œstrogènes circulants. De nombreux articles sont consacrés régulièrement à cette question de l'obtention et du maintien de cette aménorrhée. Les doses administrées, les produits, les séquences, et l'âge auquel ces traitement

sont administrés ont été maintes fois détaillés, tant avec les CMF (cyclophosphamide – méthotrexate – fluoro-uracile) que les antracyclines ou les taxanes.

Certains auteurs ont soulevé la possibilité de faire l’impasse sur la chimiothérapie si on avait recours aux sanctions strictement hormonales de blocage ovarien par analogues de la LH-RH plus ou moins TAM [42]. Dans ce cas, il s’agit d’utiliser l’une ou l’autre des thérapeutiques, sans les cumuler. Il s’agit donc d’une autre question et dans ce cas de choix de traitements eu égard aux conséquences sur la qualité de vie.

La question de la persistance ou non de l’aménorrhée chimio-induite sous TAM est encore une autre interrogation, différente de la précédente, faisant tout autant débat. Elle met en équation l’action du TAM sur des ovaires plus ou moins silencieux suite à la chimiothérapie, et donne lieu à des données encore plus discordantes que celles de l’aménorrhée induite par la chimiothérapie seule. Cela revient à la question de fond de l’usage du TAM chez des femmes en activité ovarienne, longtemps considéré comme potentiellement délétère.

Nombreux sont les auteurs qui, malgré les résultats successifs des méta-analyses de Peto à travers le temps [34,43] confirmant le bénéfice obtenu par le TAM, mis en évidence pour la première fois en 1998 sur cette population non ménopausée, n’accordent de crédit qu’à la suppression ovarienne chez les patientes sans aménorrhée chimio-induite. Pour mémoire, les essais les plus anciens ne comportaient pas de bras TAM seul, les effectifs étaient insuffisants et souvent les populations RH+ mal identifiées par rapport aux RH-, limitant la valeur des données. D’autres plus confiants dans les vertus du TAM quel que soit le niveau d’œstrogènes endogènes, plaident pour l’adjonction du TAM seul dans ce contexte, indépendamment d’un retour de cycles éventuel. Là encore, les articles contradictoires dans leurs résultats sont légion et ont donné lieu à de nombreux débats dont la solution devait être donnée par les résultats des essais SOFT et TEXT conçus pour répondre définitivement à ce dilemme.

Il n’empêche que de nombreux auteurs se sont exprimés sur la délicate notion d’aménorrhée et sur les erreurs d’interprétation que cette notion pouvait engendrer...

C’est le cas de Mourits en 2007 [44], dans une réponse publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* à Walshe [39] qui bien qu’exposant des données contradictoires, semblait accorder à l’aménorrhée une vraie valeur pronostique. La très originale expression de Mourits traduit bien combien la question est complexe à résoudre (« *a wolf in sheep's clothing* ») insistant sur la définition non univoque de ce qui est appelé aménorrhée, n’étant pas synonyme, loin s’en

faut, de repos ovarien et d'arrêt des sécrétions hormonales [45]. L'aménorrhée peut donc être trompeuse qu'elle persiste ou non sous TAM, et cela a été démontré plus récemment par les reprises de cycles sous IA, switchés trop tôt, sur des critères trop légers de « ménopause » qui n'en n'était pas et induisant un réel danger. En effet, les IA sont beaucoup plus inducteurs de stimulation que le TAM, et plus délétères s'ils sont employés sur des ovaires fonctionnels [46].

L'aménorrhée ou la ménopause ont reçu des définitions des plus variables en fonction des auteurs et des études, rendant les comparaisons hasardeuses, surtout en rétrospectif, la date de cycles éventuels étant rarement retrouvée dans les dossiers.

La notion de ménopause a fait l'objet de nombreuses mises au point, peut-être davantage depuis que la tentation du switch vers les IA existe. C'était la première notion explorée dans les recommandations de Saint Paul sur le sujet des femmes non ménopausées en 2009. Cette définition varie selon le contexte, chez la femme indemne de toute maladie, après chimiothérapie ou sous TAM.

Ainsi chez une femme saine, la prise de contraception orale, les stérilets hormonaux ou implants modifient déjà cette notion simple. En effet, une femme de 50 ans réglée sous pilule est-elle, à l'arrêt de celle-ci, ménopausée ou non ? L'aménorrhée secondaire à la pose de stérilets hormonaux, très souvent utilisés actuellement, en dehors d'indications de métrorragies, est-elle récupérable et doit-elle être considérée comme induite ? Dans ce domaine comme dans les aménorrhées chimio-induites ou sous TAM, il n'existe aucun marqueur suffisamment fiable à lui seul et ce ne sont que des faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et échographiques qui peuvent nous aider [47-49].

KO et taux d'E2 sous TAM

L'hypothèse de développer des KO sous TAM a été évoquée dès les années 1990, sous forme de cas isolés, sous forme de torsion de KO ou de nécrobiose [50, 22] ; chez des patientes traitées pour un cancer du sein [51-53] ou dans le cadre des essais de prévention chez des femmes à haut risque de cancer [8].

En 1992, Boccardo [51] rapporte, dans le cadre du premier essai du GROCTA, trois cas de KO chez 79 patientes non ménopausées sous TAM, alors qu'il n'y en a aucun décrit chez les

femmes ménopausées ou traitées par chimiothérapie seule (n = 165) ou par une combinaison des deux traitements (n = 171).

En 1994, cette notion est retrouvée dans l'essai de prévention par TAM contre placebo du Royal Marsden Hospital [8] chez 1054 femmes pré et post ménopausées : une augmentation significative du risque de KO est retrouvée chez les femmes non ménopausées après trois mois de TAM, et non chez les femmes ménopausées.

En 1995, Cohen [52] rapporte aussi le cas de cinq patientes non ménopausées sous TAM sur une période de 6 à 18 mois, porteuses toutes les cinq de KO, associées à des taux très élevés d'E2 (1305 à 3765 pg/ml) persistants quel que soit la période du cycle, pour des valeurs de 126 à 871 pg/ml pour les patientes non exposées au traitement. Il soulève la question délicate du diagnostic différentiel chez ces patientes traitées pour un cancer du sein, mais aussi la nécessaire prise en compte de ce phénomène dans le cadre du développement des essais de prévention initiés dans les années 1992 chez des femmes non atteintes, à haut risque de cancer du sein.

En 1996, une équipe à Jérusalem [53] conduit une étude sur 95 patientes, d'âge moyen de 58 ans, non ménopausées et ménopausées, traitées par TAM, à 20 mg/j, suivies entre 1990 et 1992, par examen gynécologique et échographie pelvienne. Onze patientes soit 11 % ont présenté des KO, représentant 6,3 % des femmes ménopausées et 37,5 % des femmes non ménopausées. Chez la majorité des patientes (8/11), ceux-ci ont disparu avec l'arrêt du traitement. Deux patientes ont fait l'objet d'une laparotomie en raison de kystes persistants et la troisième en raison d'un fibrome grossissant rapidement. Ces trois kystes étaient parfaitement bénins.

La même équipe publie dans un autre article [54] des détails sur les cas de kystes survenus dans les mêmes conditions. Des dosages sanguins de FSH et E2 ainsi que des marqueurs CA 125 (tous normaux) ont été relevés au moment du diagnostic des kystes et après traitements par LH-RH. Les kystes sont survenus dans un délai de traitement par TAM de 3 à 40 mois, chez des femmes âgées de 37 à 51 ans. Les taux d'E2 variaient de 939 à 1796 pg/ml, passant à moins de 25 pg/ml sous analogues de la LH-RH. La conclusion va dans le sens de la bénignité de ces kystes, dont la fréquence est évaluée à 10% des patientes traitées. Le diagnostic de ces kystes a été porté par l'échographie systématique et il n'est pas fait mention de signes cliniques.

En 1999, Mourits [28], dans le *British Journal of Cancer* rapporte également un certain nombre de cas de KO, survenant dans une série de 142 patientes atteintes de cancers du sein sous TAM, dont seulement 45 femmes examinées avant le traitement, et suivies pendant un an. Aucune d'entre elles n'a présenté de signes cliniques. Des kystes ont été mis en évidence chez 24 femmes. Celles-ci étaient statistiquement plus jeunes, avaient des taux d'E2 plus élevés que les femmes n'en présentant pas (1,95 vs 0,05 nmol/l ; $p < 0.001$). Aucune femme âgée de plus de 50 ans, ou après chimiothérapie et en aménorrhée depuis plus d'un an n'a développé de kystes. Les femmes réglées sous TAM avaient une probabilité importante (81%) de présenter des kystes. En conclusion, les auteurs affirment que ces kystes n'ont aucune conséquence clinique néfaste.

En 1999 également, l'équipe de Cohen [23] publie à nouveau à ce sujet, arguant du fait que les anomalies signalées n'avaient pas été comparées sur des groupes contrôles, sans TAM. Une série de 20 femmes non ménopausées traitées par TAM est comparée à un groupe contrôle de 12 femmes non traitées. Quarante pourcents des femmes traitées présentent des KO pour 8,3% dans le groupe témoin. L'incidence d'une oligoménorrhée est plus élevée dans le groupe traité (50 versus 16,7%). Les taux d'E2 s'avèrent différents et plus élevés dans le groupe traité aux 14e et 21e jours du cycle par rapport au groupe témoin.

Dans notre étude, nous avons retrouvé un taux significativement plus élevé de KO après l'introduction du TAM, passant de 9,2 % à plus de 25 % entre M3 et M24. Toutefois, il n'y avait pas de corrélation avec le statut hormonal (présence de kystes qu'il y ait des cycles ou non ; $p = 0,09$). Il y avait également une augmentation significative du taux d'E2 sous TAM chez les patientes non ménopausées, avec une corrélation claire entre présence de KO et taux d'E2. Notre étude semble donc confirmer l'augmentation de l'E2 et l'incidence des KO sous TAM, quel que soit le statut hormonal.

BDC

Les résultats de notre étude montrent que les participantes ont recensé plus de BDC sous TAM ($p = 0,0029$) et qu'il y avait une corrélation entre la présence de ces BDC et l'aménorrhée ($p < 0,0001$) : comment expliquer l'apparition de ce symptôme chez les patientes

dont l'axe gonadotrope est conservé ? Quelle est la part de la molécule dans l'apparition de ce symptôme ?

Selon Fisher [55], le taux de BDC chez les femmes sous TAM est supérieur à celles sous placebo (81,6 % vs 68,6 % respectivement, quel que soit la sévérité), cela dit les femmes recrutées dans l'étude citée n'étaient pas toutes non ménopausées.

Certaines équipes ont suggéré qu'il y aurait une corrélation entre la concentration plasmatique du TAM et surtout de ses métabolites actifs, dont le plus important est l'endoxifène (affinité pour le RE cent fois supérieure au TAM), et la probabilité de développer les effets indésirables de ce traitement, bien que les résultats ne soient pas significatifs pour les BDC [56] ; d'autres ont démontré le contraire [57].

De plus, l'équipe de Madlensky a suggéré qu'il existerait un taux minimal d'endoxifène au-delà duquel le risque de récurrence cancéreuse diminuerait [58]. Son métabolisme étant assuré par le cytochrome P450 (CYP) au niveau hépatique, de manière prédominante par le CYP2D6, de nombreuses équipes se sont intéressées à son polymorphisme afin de prédire l'efficacité du TAM pour chaque patiente, malheureusement avec des résultats contradictoires ; les études basées sur les cohortes ATAC et BIG1-98 ont conclu que les variants génétiques du CYP2D6 n'étaient pas prédictifs de l'efficacité thérapeutique du TAM [59, 60] bien que la validité de leurs résultats ait été remise en question [61].

Des travaux ont également été menés pour tenter de corréler l'apparition des BDC et l'efficacité du traitement, ce qu'ont réussi à établir les équipes de Mortimer et Cuzick en 2008 en montrant une baisse du risque de récurrence bien que de manière non significative pour ce dernier [62, 63].

La question reste encore aujourd'hui entière...

Arrêts du TAM et effets secondaires

L'un des points essentiels pour la bonne observance d'un traitement est la maîtrise des effets secondaires. Ceux du TAM sont connus depuis longtemps, nous avons voulu évaluer leur fréquence dans notre étude.

Vingt-deux cas d'arrêts du TAM (11,3 % de l'effectif) ont été enregistrés. La médiane de prise se situait à 13,5 mois ; six patientes ont bénéficié des 24 mois de traitement avant l'arrêt du TAM.

D'abord, cinq cas d'évolution de la maladie (récidive locale, controlatérale ou à distance), survenant entre 11 et 24 mois après l'instauration du TAM. Dans ces cas, ce nouvel élément nécessitant un changement de stratégie thérapeutique, l'arrêt du TAM a été décidé librement par le médecin référent de chaque patiente.

Ensuite, quatre cas de switch thérapeutique : passage aux IA, après 15 à 24 mois de traitement chez trois patientes en aménorrhée depuis M0. Cette pratique est courante après deux ans de TAM, quand la notion de ménopause est acquise. Chez la quatrième patiente, le switch a été plus rapide (à neuf mois de traitement) alors qu'elle présentait jusqu'alors des cycles conservés : il s'agissait d'une patiente ayant opté pour une annexectomie bilatérale, passant ainsi en aménorrhée définitive et s'astreignant de l'épineuse question de la ménopause sous TAM.

Enfin, la plupart des causes d'arrêt du TAM était la survenue d'effets indésirables (13 cas). Quatre cas graves ont été rapportés, avec deux TVP (10 et 22 mois), une pancréatite aiguë (4 mois) et une cataracte (24 mois). Neuf cas sont dus aux effets indésirables « mineurs », jugés par les patientes comme intolérables malgré la connaissance des bénéfices et des risques liés au traitement : bouffées de chaleur et prise de poids en sont les principales causes.

Seulement 2 % des patientes n'ont déclaré aucun effet secondaire sur les 24 mois, preuve que dans la grande majorité des cas ceux-ci sont gérables par les femmes. Elles étaient 35,9% à M3, nombre qui a augmenté progressivement jusqu'à M24 pour atteindre 56,6%. Peut-être s'agit-il d'un phénomène de tolérance au TAM qui se développerait au fil du temps ?

Il n'a pas été rapporté de cas de cancers de l'endomètre dans notre étude (un seul cas d'hyperplasie endométriale avec arrêt du TAM à M3).

Le risque de développer un cancer de l'endomètre sous TAM est reconnu depuis de nombreuses années, bien que cet événement reste rare dans les faits. Dans l'étude NSABP P-14 [64], on a dénombré 24 cas incidents de cancers de l'endomètre dans une population de 4063 femmes traitées pour un cancer du sein, randomisées entre TAM et placebo administré pendant 5 ans, suivies entre 5 et 8 ans. Le taux de risque était de 0,2/1000 dans le groupe placebo contre 1,6/1000 dans le groupe TAM avec un risque relatif de 7,5. Cependant, l'apparition de ces cancers est surtout décrite après 50 ans [7].

De même, le risque de TVP sous TAM est bien admis ; il a été chiffré dans les essais du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [55] portant sur des femmes

ménopausées et non ménopausées. Dans cet essai, 6707 femmes ont reçu du TAM durant 5 ans tandis que 6681 femmes recevaient un placebo. Ainsi, il a été retrouvé 35 épisodes de TVP sous TAM, contre 22 sous placebo ; cependant ces chiffres étaient plus élevés chez les femmes de 50 ans et plus (24 épisodes vs 14 sous placebo) par rapport à celles de 49 ans et moins (11 épisodes vs 8 sous placebo).

On sait également que ce risque est plus important lors des deux premières années de traitement [65].

La prise de poids était également l'une des causes majeures d'intolérance, voire d'arrêt du traitement. Dans notre étude, 43,1% des femmes le constatent au moins une fois. Les patientes s'en plaignent assez fréquemment en consultation ; hors dans la littérature cette notion n'est pas forcément admise.

Certains auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative de prise de poids sous TAM, contre placebo [66, 6]. Vient s'entremêler à cette problématique, la notion d'aménorrhée chimio-induite qui, quand elle prédit une ménopause définitive, pourrait être un facteur confondant.

Dans une étude prospective, Goodwin [67] s'est intéressé à la question. Cinq-cent trente-cinq femmes chez qui l'on venait de diagnostiquer un cancer du sein ont été suivies durant un an, et ont reçu soit une chimiothérapie adjuvante, une hormonothérapie adjuvante par TAM ou aucun traitement adjuvant. La moyenne d'âge était de 50,3 ans avec 57 % de femmes non ménopausées au diagnostic. Au bout d'un an, 84,1 % de ces patientes avaient déclaré avoir pris du poids. Une analyse multivariée a montré que le TAM n'était pas associé à un risque élevé de prise de poids, contrairement au statut ménopausique et à la chimiothérapie adjuvante ($p < 0,05$).

La liste des effets secondaires recensés sous TAM dans la littérature et auprès de nos patientes est longue : dépression, pertes vaginales, asthénie, alopecie... La prescription du TAM arrivant après tous les autres traitements néo-adjuvants ou adjuvants, la première difficulté est l'imputabilité de ce symptôme au traitement en question, ce qui n'est pas toujours évident surtout chez les femmes en aménorrhée chimio-induite et/ou en pré-ménopause au diagnostic de leur cancer. Ensuite, se pose rapidement la question de la poursuite ou de l'éventuel arrêt du traitement. Pour les effets secondaires graves (TVP, embolie pulmonaire, cancer de l'endomètre, cataracte...) aucune difficulté ; mais ceux-ci sont rares et la problématique sera portée sur la thérapeutique ultérieure à adopter. Or pour les effets secondaires « mineurs » qui

peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patientes non ménopausées, la balance bénéfique/risque pèse parfois trop lourd.

Nous insistons sur l'information et l'éducation des femmes au moment de débiter une hormonothérapie, sur les bénéfices attendus de leur traitement ainsi que l'existence d'éventuels effets indésirables souvent passagers.

Limites de l'étude

L'étude multicentrique présentée ici, menée de 2000 à 2002, a été conçue à partir de ces interrogations, ayant pour but, non de répondre à la question de l'action thérapeutique sur la survie globale ou la survie sans récurrence, mais de recueillir des données prospectives sur ces points précis.

Bien que prospective, elle s'est heurtée rapidement aux difficultés habituelles du relevé des paramètres. Si toutes les femmes étaient bien non ménopausées au diagnostic de leur cancer, un pourcentage conséquent était en aménorrhée chimio-induite au démarrage du TAM.

Le relevé à chaque visite de la persistance ou non des cycles s'est avéré plus hasardeux que prévu, les données manquantes étant trop nombreuses. La fréquence de saignements isolés compliquait le relevé. Celui-ci, fait par des acteurs souvent différents et pas forcément concernés par l'objectif précis de l'étude, et donc par l'importance de l'exactitude des dates s'en trouvait perturbé.

Le relevé des dosages de 17 bêta estradiol (E2) et FSH s'est avéré également compliqué, sur plusieurs sites en France. Une fois la question des unités résolue, restait celle des normes, différentes d'un laboratoire à l'autre. Un certain nombre de patientes avait été délégué aux gynécologues de ville, qui n'ont pas forcément transmis les données ni respecté la date du cycle, ce d'autant que l'aménorrhée s'est transformée en oligoménorrhée.

Malgré un travail de recherche des données pour actualisation sur plusieurs années, de nombreuses patientes ont dû être exclues sur les 307 patientes recrutées. Seules 195 dossiers ont pu être retenus afin que les données recueillies soient les plus exactes possibles. Bien que cette perte de patientes puisse paraître décevante, l'effectif final reste de l'ordre de celui étudié dans les publications actuelles.

La principale question posée par notre étude était celle de la tolérance du TAM, nos données permettent de la valider.

Conclusion

Malgré ses effets secondaires variables d'une patiente à l'autre, le Tamoxifène reste une molécule fondamentale dans le traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée. Le bénéfice attendu n'est plus à démontrer sur le plan carcinologique, et il est en règle générale bien toléré par les patientes malgré quelques petits tracas occasionnels.

La prédiction de l'évolution du statut hormonal sous TAM est une équation complexe, où l'âge et l'éventuelle aménorrhée chimio-induite à l'introduction du traitement semblent tenir une place prépondérante. L'hyperoestrogénie et l'apparition de KO ajoutent une difficulté supplémentaire.

Les effets secondaires du TAM sont bien connus pour la plupart, certains sont encore discutés de nos jours. Les études prospectives concernant la qualité de vie des femmes sous TAM sont malheureusement peu nombreuses, alors que le sujet est de plus en plus d'actualité devant la croissance régulière du nombre de femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et l'absence d'autres options thérapeutiques (en terme d'hormonothérapie) à leur proposer.

Table des annexes

I.	Protocole de l'étude	50
II.	Fiche d'inclusion	51
III.	Fiche d'enregistrement	52
IV.	Bilans à M0, M3, M6, M12	53
V.	Bilan à M24	54
VI.	Echelles FACT-ES et HAD	55
VII.	Notice d'information	59
VIII.	Consentement éclairé	60
IX.	Avis favorable du CCPPRB	61

SYNOPSIS – PROTOCOLE

- Titre : Etude des effets secondaires chez des patientes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante, âgées de moins de 50 ans, chez qui il est administré un traitement par TAMOXIFENE 20 mg pendant 5 ans.
- Indication : Etude de tolérance bio-clinique d'un traitement standard, protocolaire (étude d'enregistrement).
- Objectif initial : Evaluer les effets secondaires gynécologiques du Tamoxifène (qui aura été prescrit en fin de traitement) chez des patientes à axe gonadotrope conservé (non ménopausées, ovaires fonctionnels) ou en aménorrhée possiblement transitoire (post-chimiothérapie) : étude des cycles menstruels, des perturbations des règles, aménorrhée, métrorragies, dysménorrhées, kystes de l'ovaire..
- Objectif secondaire : évaluer la tolérance fonctionnelle de ce traitement sur le climatère et l'état général (qualité de vie). (bouffées de chaleur, mastodynies, nausées, prise de poids...).
- Nombre de malades prévus : 300 patientes.
- Fin des inclusions : 30 novembre 2002.
- Critères d'évaluation :
 - 1) recueillis par l'interrogatoire sur la qualité de vie l'inclusion et à 3 mois (HAD et FACT-ES)
 - 2) critères cliniques avec examen gynécologique et échographie pelvienne à 3 mois, 6 mois, 1 an
 - 3) critères biologiques avec prises de sang à 3 mois et à 6 mois pour visualiser le taux d'estrogènes au 10ème jour et le taux de FSH.
- Analyse statistique : Dr E. LUPORSI.
- Promoteur : Centre Alexis Vautrin
- CCPPRB de Lorraine : avis Favorable le 29/9/00

N° inclusion	_ _ _ _ _	Nom	_ _ _ _ _	Prénom	_ _ _
--------------	-----------	-----	-----------	--------	-------

**Suivi de patientes non ménopausées sous Tamoxifène après
traitement d'un cancer du sein au stade loco-régional.**

Enregistrement prospectif

FICHE D'INCLUSION
À faxer à Mme Carine LAURENT au 03-83-59-83-59

NOM DU CENTRE :
NOM DU MÉDECIN DEMANDANT L'INCLUSION :
N° DE FAX :

NOM PATIENT : _ _ _ _
PRÉNOM PATIENT : _ _ _
DATE DE NAISSANCE : _ _ _ _ _ _ _ _

QUESTIONNAIRE :
Le questionnaire de qualité de vie a été rempli : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Je soussigné(e), docteur, certifie avoir reçu le consentement écrit signé le : _ _ _ _ _ _ _ _ du patient : _ _ _ _ (nom) - _ _ _ (prénom). Date : _____ Signature : _____
--

CADRE RÉSERVÉ AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN	
PATIENT INCLUS DANS LE PROTOCOLE :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non, raison
N° D'INCLUSION : _ _ _ _ _ _ _ _	
<small>n° centre ↑ n° d'inclusion</small>	
SIGNATURE :	LE : _ _ _ _ _ _ _ _

N° inclusion		Nom		Prénom	
--------------	--	-----	--	--------	--

FICHE D'ENREGISTREMENT
DES PATIENTES NON MENOPAUSEES SOUS TAMOXIFENE

Nom du médecin (responsable de la fiche), Spécialité :

Centre :

Nom : |_|_|_| Prénom : |_|_| N° d'enregistrement : |_|_|_|_|_|_|_|_|
n° centre ↑ n° d'inclusion

Age au diagnostic de cancer du sein : |_|_| ans

Statut hormonal au Diagnostic : ⇒ Cycles spontanés réguliers
 ⇒ Cycles spontanés irréguliers
 ⇒ Pilule
 la quelle.....
 ⇒ Progestatifs
 lesquels :
 ⇒ Stérilet

Dosage des récepteurs hormonaux : RE |_|_|_| RP |_|_|_|

Résumé du traitement : ⇒ Chirurgie : Chirurgie conservatrice avec curage Patey
 ⇒ Radiothérapie :
 ⇒ Chimiothérapie :
 Type de chimiothérapie (en clair).....

Aménorrhée induite : non oui ,en clair

Antécédent familial de cancer : non Sein Ovaire

Dystrophie ovarienne antérieure : non oui ,en clair

1ère CONSULTATION : Information + consultation gynécologique

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Echographie pelvienne avant le traitement : Normale Pathologique
 Si pathologique

Dosages hormonaux au 10 ème jour : FSH |_|_| 17 β oestradiol |_|_| |_|_|

Frottis vaginal d'imprégnation hormonale (pour les patientes en aménorrhée transitoire) :
 En clair,

DATE DU DEBUT DU TRAITEMENT PAR TAMOXIFENE (mois et années) : |_|_|_|_|

Doses utilisées en mg |_|_|_| Date des dernières règles : |_|_|_|_|

N° inclusion Nom Prénom

BILAN A TROIS MOIS

Date | | | | | | | | | | | | | | | |

Observation des cycles pendant le début du traitement

Date des dernières règles 1er mois 2ème mois 3ème mois

Signes observés : RAS ; Douleurs pelviennes ; Méno ou métrorragies ;

Kystes ovariens : symptomatiques asymptomatiques ; Prise de poids ; Nausées

Dépression ; Mastodynies ; Bouffées de chaleur ; Autres .

Dosages hormonaux : FSH 17 β oestradiol

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé)

Normale Pathologique Si pathologique en clair

Traitements ajoutés :

Pour les bouffées de chaleur, lequel (si progestatifs, lesquels).....

Autres.....

BILAN IDENTIQUE A 6 MOIS

Date : | | | | | | | | | | | | | | | |

Cycles conservés : OUI NON

Signes observés : RAS ; Douleurs pelviennes ; Méno ou métrorragies ;

Kystes ovariens : symptomatiques asymptomatiques ; Prise de poids ; Nausées

Dépression ; Mastodynies ; Bouffées de chaleur ; Autres .

Dosages hormonaux : FSH 17 β oestradiol

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé)

Normale Pathologique Si pathologique en clair

Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels).....

(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

BILAN A 1 AN

Date : | | | | | | | | | | | | | | | |

Cycles conservés : OUI NON

Signes observés : RAS ; Douleurs pelviennes ; Méno ou métrorragies ;

Kystes ovariens : symptomatiques asymptomatiques ; Prise de poids ; Nausées

Dépression ; Mastodynies ; Bouffées de chaleur ; Autres .

Dosages hormonaux : FSH 17 β oestradiol

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé)

Normale Pathologique Si pathologique en clair

Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels).....

(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

N° inclusion						Nom					Prénom			
--------------	--	--	--	--	--	-----	--	--	--	--	--------	--	--	--

FICHE D'ENREGISTREMENT (2)
DES PATIENTES NON MENOPAUSEES SOUS TAMOXIFENE

BILAN A 2 ANS

Note d'information complémentaire signée par la patiente : OUI NON

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| DDR : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Cycles conservés : OUI NON

Signes observés : RAS Douleurs pelviennes ; Ménô ou métrorragies ;
 Kystes ovariens : symptomatiques asymptomatiques ; Prise de poids ; Nausées
 Dépression ; Mastodynies ; Bouffées de chaleur ; Autres

Dosages hormonaux : FSH |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 17 β oestradiol |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Valeur Unité

Date Dosages hormonaux : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé)
 Normale Pathologique Si pathologique en clair

Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels)

(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

Signature :

FACT-ES (4ème Version)

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres patients, atteints de la même maladie, ont jugé importants. **Veillez indiquer, en entourant un chiffre sur chaque ligne, dans quelle mesure chacune de ces propositions était vraie en ce qui vous concerne durant ces 7 derniers jours.**

NOM : |_|_|_|_|
PRÉNOM : |_|_|

DATE DE NAISSANCE : |_|_|_|_|_|_|_|_|
DATE DU JOUR : |_|_|_|_|_|_|_|_|

BIEN-ÊTRE PHYSIQUE

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau -coup	Énorm-ément
GP1	Je manque d'énergie	0	1	2	3	4
GP2	J'ai des nausées	0	1	2	3	4
GP3	À cause de mon état physique, j'ai du mal à répondre aux besoins de ma famille	0	1	2	3	4
GP4	J'ai des douleurs	0	1	2	3	4
GP5	Je suis dérangé(e) par les effets secondaires du traitement	0	1	2	3	4
GP6	Je me sens malade	0	1	2	3	4
GP7	Je suis obligé(e) de rester alité(e)	0	1	2	3	4

BIEN-ÊTRE FAMILIAL/SOCIAL

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau -coup	Énorm-ément
GS1	Je me sens proche de mes amis	0	1	2	3	4
GS2	Ma famille me soutient moralement	0	1	2	3	4
GS3	Mes amis me soutiennent	0	1	2	3	4
GS4	Ma famille a accepté ma maladie	0	1	2	3	4
GS5	Je suis satisfait(e) de la communication avec ma famille au sujet de ma maladie	0	1	2	3	4
GS6	Je me sens proche de mon (ma) partenaire (ou de la personne qui est mon principal soutien)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Quel que soit votre niveau actuel d'activité sexuelle en ce moment, pouvez-vous répondre à la question suivante. Si vous préférez ne pas y répondre, cachez cette case et passez à la section page suivante.</i>	<input type="checkbox"/>				
GS7	Je suis satisfait(e) de ma vie sexuelle	0	1	2	3	4

BIEN-ÊTRE ÉMOTIONNEL

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau -coup	Énorm-ément
GE1	Je me sens triste	0	1	2	3	4
GE2	Je suis satisfait(e) de la façon dont je fais face à ma maladie	0	1	2	3	4
GE3	Je perds l'espoir dans le combat contre ma maladie	0	1	2	3	4
GE4	Je me sens nerveux (nerveuse)	0	1	2	3	4
GE5	Je suis préoccupé(e) par l'idée de mourir	0	1	2	3	4
GE6	J'ai peur que mon état s'aggrave	0	1	2	3	4

Veillez indiquer, en entourant un chiffre sur chaque ligne, dans quelle mesure chacune de ces propositions était vraie en ce qui vous concerne durant ces 7 derniers jours.

BIEN-ÊTRE FONCTIONNEL		Pas du tout	Un peu	Moyen- nement	Beau -coup	Énorm- ément
GF1	Je me sens capable de travailler (y compris le travail à la maison)	0	1	2	3	4
GF2	Mon travail (y compris le travail à la maison) me donne de la satisfaction	0	1	2	3	4
GF3	Je suis capable de profiter de la vie	0	1	2	3	4
GF4	J'ai accepté ma maladie	0	1	2	3	4
GF5	Je dors bien	0	1	2	3	4
GF6	J'apprécie toujours mes loisirs habituels	0	1	2	3	4
GF7	Je suis satisfait(e) de ma qualité de vie actuelle	0	1	2	3	4

AUTRES SUJETS D'INQUIÉTUDE		Pas du tout	Un peu	Moyen- nement	Beau -coup	Énorm- ément
ES1	J'ai des bouffées de chaleur	0	1	2	3	4
ES2	J'ai des sueurs froides	0	1	2	3	4
ES3	J'ai des sueurs nocturnes	0	1	2	3	4
ES4	J'ai des pertes blanches	0	1	2	3	4
ES5	J'ai des démangeaisons/irritations vaginales	0	1	2	3	4
ES6	J'ai des saignements ou des écoulements vaginaux	0	1	2	3	4
ES7	J'ai une sécheresse vaginale	0	1	2	3	4
ES8	Mes rapports sexuels sont douloureux ou désagréables	0	1	2	3	4
ES9	J'ai perdu intérêt aux relations sexuelles	0	1	2	3	4
ES10	J'ai pris du poids	0	1	2	3	4
An9	J'ai des étourdissements	0	1	2	3	4
O2	J'ai des vomissements	0	1	2	3	4
C5	J'ai de la diarrhée	0	1	2	3	4
An10	J'ai des maux de tête	0	1	2	3	4
Tax1	Je me sens ballonnée	0	1	2	3	4
ES11	Mes seins sont sensibles/douloureux	0	1	2	3	4
ES12	J'ai des sautes d'humeur	0	1	2	3	4
ES13	Je suis irritable	0	1	2	3	4

ECHELLE HAD
de ZIGMOND A.S. et SNAITH R.P.
Traduction française : J.P. LEPINE

NOM : |_|_|_|_|
PRÉNOM : |_|_|_|

DATE DE NAISSANCE : |_|_|_|_|_|_|_|_|
DATE DU JOUR : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez il pourra mieux vous aider.

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à la gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et **soulignez** la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez **éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler**. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

- | | |
|---|---|
| A | Je me sens tendu ou énervé : |
| 3 | La plupart du temps |
| 2 | Souvent |
| 1 | De temps en temps |
| 0 | Jamais |
| D | Je prend plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : |
| 3 | Oui, tout autant |
| 2 | Pas autant |
| 1 | Un peu seulement |
| 0 | Presque plus |
| A | J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : |
| 3 | Oui, très nettement |
| 2 | Oui, mais ce n'est pas trop grave |
| 1 | Un peu, mais cela ne m'inquiète pas |
| 0 | Pas du tout |
| D | Je ris facilement et vois le bon côté des choses : |
| 3 | Autant que par le passé |
| 2 | Plus autant qu'avant |
| 1 | Vraiment moins qu'avant |
| 0 | Plus du tout |
| A | Je me fais du souci : |
| 3 | Très souvent |
| 2 | Assez souvent |
| 1 | Occasionnellement |
| 0 | Très occasionnellement |
| D | Je suis de bonne humeur : |
| 3 | Jamais |
| 2 | Rarement |
| 1 | Assez souvent |
| 0 | La plupart du temps |

- A Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :
- 3 Oui, quoi qu'il arrive
- 2 Oui, en général
- 1 Rarement
- 0 Jamais
- D J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
- 3 Presque toujours
- 2 Très souvent
- 1 Parfois
- 0 Jamais
- A J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
- 3 Jamais
- 2 Parfois
- 1 Assez souvent
- 0 Très souvent
- D Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
- 3 Plus du tout
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé
- A J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :
- 3 Oui, c'est tout-à-fait le cas
- 2 Un peu
- 1 Pas tellement
- 0 Pas du tout
- D Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
- 3 Autant qu'avant
- 2 Un peu moins qu'avant
- 1 Bien moins qu'avant
- 0 Presque jamais
- A J'éprouve des sensations soudaines de panique :
- 3 Vraiment très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Pas très souvent
- 0 Jamais
- D Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
- 3 Souvent
- 2 Parfois
- 1 Rarement
- 0 Très rarement

Maintenant vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions.

Suivi de patientes non ménopausées sous Tamoxifène après traitement d'un cancer du sein au stade loco-régional.

NOTICE D'INFORMATION

Promoteur :
Centre Alexis Vautrin - Avenue de Bourgogne
54511 Vandoeuvre les Nancy

Madame,

Vous êtes porteuse d'une maladie du sein qui nécessite actuellement un traitement par hormonothérapie par Tamoxifène 20 mg par jour, pendant 5 ans. Ce traitement est un traitement protocolaire, validé, dont on sait qu'il est bénéfique pour votre santé.

Cependant, donné chez des femmes non ménopausées, il peut entraîner un certain nombre d'effets secondaires pour lesquels nous voudrions plus d'informations. Cette étude a pour but d'analyser les modifications qui peuvent être enregistrées avec ce traitement, dans la première année de prise. Il est prévu pour cette étude, 4 consultations : une consultation gynécologique au début du traitement afin de vérifier l'absence de toute anomalie, de proposer une contraception efficace et d'informer sur les effets et les propriétés du médicament. Il sera réalisé un frottis (à moins de 2 ans), un examen gynécologique et une échographie pelvienne. A 3 mois, 6 mois et à 1 an, sont prévues des consultations avec interrogatoire à la recherche de signes que vous auriez pu présenter (bouffées de chaleur, douleurs pelviennes, anomalies des cycles, prise de poids...), un examen gynécologique et une prise de sang. Une échographie pelvienne sera à nouveau réalisée pour visualiser l'utérus et les ovaires, qui peuvent être modifiés par la prise du médicament.

Il s'agit uniquement d'évaluer la tolérance que vous allez présenter au médicament prescrit. Y sera adjoint un questionnaire d'étude de qualité de vie.

PROTECTION DES PATIENTES ET RESPECT DE L'ÉTHIQUE

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (CPPRB) de NANCY-Lorraine. Il a pour mission de vérifier les conditions requises pour la protection et le respect de vos droits conformément à la loi 88-138 du 20 décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis favorable lors de la séance du 29 septembre 2000.

RESPECT DE LA CONFIDENTIALITÉ

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données vous concernant seront informatisées dans le respect de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans un rapport final rendant compte des résultats observés. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant à tout moment au cours de la recherche auprès de votre médecin.

Suivi de patientes non ménopausées sous Tamoxifène après traitement d'un cancer du sein au stade loco-régional.

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Je soussignée (nom, prénom).....

Adresse.....
.....

accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées ci- dessous.

La loi française nous fait obligation de vous demander votre consentement par écrit, ce qui ne diminue en rien la responsabilité des médecins qui vous soignent. Votre signature est demandée afin de confirmer que vous avez été correctement informée de l'étude à laquelle vous allez participer. Votre médecin répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant de prendre votre décision, qu'au cours du déroulement de l'étude.

Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette étude. Cela ne changera ni vos droits, ni les conditions générales de votre prise en charge. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous pourrez décider à tout moment d'interrompre votre participation et cette décision ne modifiera en rien vos relations avec votre médecin.

Si au cours de l'étude vous consultez un autre médecin, vous devez lui signaler que vous participez à cette étude pour qu'il puisse prendre contact avec le médecin responsable de l'étude en cas de nécessité.

J'accepte de participer à cette étude

Lieu :

Lieu :

Date :

Date :

Nom, Prénom

Nom, Prénom, Cachet

Signature du Patient

Signature du Médecin

COMITE CONSULTATIF de PROTECTION des PERSONNES
dans la RECHERCHE BIOMEDICALE de LORRAINE

Projet de recherche
avec bénéfice individuel direct
enregistré sous le
n° 00.09.02

Le Comité a été saisi le 22 août 2000 par Madame le Docteur LESUR pour un protocole intitulé :

Suivi de patientes non ménopausées sous Tamoxifène après traitement d'un cancer du sein au stade loco-régional

dont le promoteur est le Centre Alexis Vautrin.


Le Comité a examiné cette étude lors de sa séance du 19 septembre 2000. Ont participé aux délibérations :

Mme le Docteur Dequidt (cat. 1), M. le Professeur Juillièrre (cat. 1), M. le Docteur Boivin (cat. 2), M. Vigneron (cat. 3), Mme le Professeur Batt (cat. 3), Mme Coquillat (cat. 4), M. Grison (cat. 5), Mme Charonnat (cat. 6), M. Chrisment (cat. 7), M. le Docteur Peton (cat. 1).

Le 29 septembre 2000, le Comité a reçu les renseignements et les documents modifiés demandés et émet un AVIS FAVORABLE à la réalisation de cette recherche.

Nancy, le jeudi 12 octobre 2000

Le Président


Docteur P. PETON

COMITE CONSULTATIF de PROTECTION des PERSONNES
dans la RECHERCHE BIOMEDICALE de LORRAINE

Nancy, le vendredi 16 novembre 2001

Madame le Docteur LESUR
Centre Alexis Vautrin
Avenue de Bourgogne

54511 VANDOEUVRE Cedex

Projet de recherche
enregistré sous le n° 00.09.02

Madame et Cher Confrère,

Le Comité accuse réception de l'amendement n° 1, concernant le protocole intitulé :

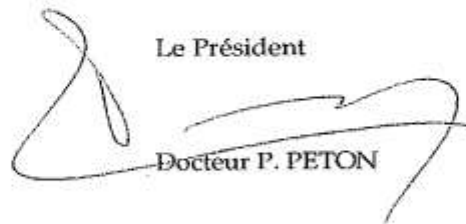
Suivi de patientes non ménopausées sous Tamoxifène après traitement d'un cancer du sein au stade loco-régional

et prend note des modifications qu'il apporte :

- prolongation de la période d'inclusion jusqu'au 30 novembre 2002
- nouvelle liste des investigateurs
- utilisation des questionnaires de qualité de vie HAD et FACT-ES.

Je vous prie d'agréer, Madame et Cher Confrère, l'assurance de ma sincère considération.

Le Président



Docteur P. PETON

Bibliographie

- [1] Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A New Anti-oestrogenic Agent in Late Breast Cancer : An Early Clinical Appraisal of ICI46474. *British Journal of Cancer*. 1971;25(2):270-5.
- [2] Ward HWC. Anti-oestrogen Therapy for Breast Cancer: A Trial of Tamoxifen at Two Dose Levels. *British Medical Journal*. 1973;1(5844):13-4.
- [3] Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-67.
- [4] Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. *The Breast*. 2007;16S136-S146.
- [5] Bramwell VH, Pritchard KI. Tamoxifen added to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer : is it standard practice or still a subject for study ? *Eur J Cancer*. 1999;35:1625-7.
- [6] Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention : a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol*. 1999 ;17(9):2659-69.
- [7] Fisher B, Costantino J, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolkman N. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
- [8] Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J, Cosgrove D, Nash AG, Sacks N, Baum M, et al. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1994;31(1):73-82.
- [9] Powles TJ, Eeles R, Ashley SE, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352:98-101.

- [10] Cuzick J, Baum M. Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet*. 1985;2:282.
- [11] Gerhard I, Runnebaum B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. *Arch Gynecol*. 1979;227:297-88.
- [12] Groom GV, Griffiths K. Effets of antioestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal premenopausal women. *J Endocrinol*. 1976;70:421-8.
- [13] Heuson JC. Current overview of EORTC clinical trials with tamoxifen. *Cancer Treat Report*. 1976;60:1463-6.
- [14] Ruiz-Velasco V, Rosas Rosas-Arceo J, Matute MM. Clinical inducers of ovulation : comparative results. *Int J Fertil*. 1979;24:61-4.
- [15] Senior BE, Cawood ML, Oakley RE, McKiddie JM, Siddle DR. A comparison of the effects of clomiphene and tamoxifen treatment on the concentrations of oestradiol and progesterone in the peripheral plasma of infertile women. *Clin Endocrinol*. 1978;8(5):381-9.
- [16] Shaaban MM, Morad F. Treatment of fibrocystic mastopathy by an antioestrogen tamoxifen. *Int J Gynecol Obstet*. 1980;18:348-50.
- [17] Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey D, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long term adjuvant therapy with tamoxifen as a single agent. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83(20):1488-91.
- [18] Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC. Endocrine status of premenopausal node positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res*. 1988;48(4):1026-9.
- [19] Sasco AJ, Ah-Song R, Saez S, Kuttan F. Effets secondaires médicaux d'une intervention de chimioprévention : l'exemple du tamoxifène. *Bull Cancer*. 1995;82(3):186-206.

- [20] Sherman BM, Chapler FK, Crickard K, Wykoff D. Endocrine consequences of continuous antioestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. *J Clin Invest.* 1979;64(2):398-404.
- [21] Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Endocrine effects of adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen administration on node-positive patients with breast cancer. *Cancer Res.* 1987;47:624-30.
- [22] Barbieri RL, Ferracci AL, Droesch JN, Rochelson BL. Ovarian torsion in a premenopausal woman treated with tamoxifen for breast cancer. *Fertil Steril.* 1993;59:459-60.
- [23] Cohen I, Figer A. Ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure : comparison between tamoxifen-treated and non treated breast cancer patients. *Gyn Oncol.* 1999;72(2):202-7.
- [24] Cohen I, Tepper R. Successful co-treatment with LH-RH-agonist for ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;55(2):119-22.
- [25] Hochner-Celnikier D, Anteby E, Yagel S. Ovarian cysts in tamoxifen-treated premenopausal women with breast cancer, a management dilemma. *AM J Obstet Gynecol.* 1995;172(4):1323-4.
- [26] Ismail SM. Gynaecological effects of tamoxifen. *J Clin Pathol.* 1999;52:83-8.
- [27] McCluggage WG, Weir PE. Paraovarian cystic endosalpingiosis in association with tamoxifen therapy. *J Clin Pathol.* 2000;53(2):161-2.
- [28] Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, ten Hoor KA, Hollema H, Sluiter WJ, de Bruijn HW, van der Zee AG. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Br J Cancer.* 1999;79(11-12):1761-4.

- [29] Nasu K, Miyazaki T, Kiyonaga Y, Kawasaki F, Miyakawa I. Torsion of a functional ovarian cyst in a premenopausal patient receiving tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 48(3):200-2.
- [30] Tormey DC, Simon RM, Lippman RE, Bull JM, Myers CE. Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer : a progress report. *Cancer Treat Rep.* 1976;60(10):1451-9.
- [31] Cheng WF, Lin HH. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and non treated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gyn Oncol.* 1997;66(2):233-7.
- [32] Sasco AJ. Tamoxifen and menopausal status : risk and benefits (letter). *Lancet.* 1996;347:761.
- [33] Lasset, Bonadonna C, Chauvin F, Mignotte H, Bremond A. Risk of endometrial cancer in premenopausal women on tamoxifen (letter). *Lancet.* 1998;352(9138):1476.
- [34] Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
- [35] Lesur A, Cutuli B, Teissier MP, Luporsi E. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006;35:327-40.
- [36] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1718-29.
- [37] Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, Baurain JF, Dellevigne L, Galant C, Van Maanen A, Piette P, Machiels JP. Tamoxifen and ovarian function. *PLoS One.* 2013;8(6):e66616.
- [38] Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, Shepherd LE, Trudeau ME, Bramwell V, Levine M, Pritchard KI; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast

cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6002-8.

[39] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5769-79.

[40] Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari D, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet*. 2000; 355(9218):1869-74.

[41] Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P, Degrelle H, Namer M. Tamoxifène en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. Conséquences endocriniennes et gynécologiques. *Ref Gynecol Obstet*. 2001;10:21-26.

[42] Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, Clavère P, Goudier MJ, Chollet P, Guastalla JP, Serin D On behalf of the French Adjuvant Study Group. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients : 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1221-7.

[43] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000486.

[44] Mourits MJ, de Vries EG, ten Hoor KA, van der Zee AG, Willemse PH. Beware of amenorrhea during tamoxifen : it may be a wolf in sheep's clothing. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3787-8.

[45] Burstein HJ, Mayer E, Patridge AH, O'Kane H, Litsas G, Come SE, Hudis CA, Goldstein DF, Muss HB, Winter EP, Garber JE. Inadvertent use of aromatase inhibitors in patients with breast cancer with residual ovarian function : cases and lessons. *Clin Breast Cancer*. 2006;7(2):158-61.

- [46] de Ziegler D, Mattenberger C, Luyet C, Romoscanu I, Irion NF, Bianchi-Demicheli F. Clinical use of aromatase inhibitors (AI) in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;95(1-5):121-7.
- [47] Taffe J, Garamszegi C, Dudley E, Dennerstein L. Determinants of self rated menopause status. *Maturitas.* 1997;27(3):223-9.
- [48] Bell RJ, Lijovic M, Fradkin P, Davis SR. A pragmatic approach to the classification of menopausal status for community-based research. *Menopause.* 2008;15(5):978-83.
- [49] Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJ, Carney PA, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS. Defining menopausal status in epidemiologic studies : A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas.* 2010;67(1):60-6.
- [50] Jolles CJ, Smotkin D, Ford KL, Jones KP. Cystic ovarian necrosis complicating tamoxifen therapy for breast cancer in a premenopausal woman. A case report. *J Reprod Med.* 1990;35(3):299-300.
- [51] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Sismondi P, Genta F, Nenci I, Piffanelli A, Farris A, Castagnetta L, Traina A, et al. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer patients. An update at 7 years of the 1st GROCTA (Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group) trial. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):673-80.
- [52] Cohen I, Beyth Y, Tepper R, Shapira J, Zalel Y, Figer A, Cordoba M, Yigael D, Altaras MM. Ovarian tumors in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1996;60(1):54-8.
- [53] Shushan A, Peretz T, Mor-Yosef S. Therapeutic approach to ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52(3):249-53.
- [54] Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1):141-4.

- [55] Fisher, B., Costantino, J.P., Wickerham, D.L., Redmond, C.K., Kavanah, M., Cronin, W.M. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer : current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1652-62.
- [56] Lorizio W, Wu AH, Beattie MS, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132:1107-18.
- [57] Jager NG, Koornstra RH, Vincent AD, et al. Hot flashes are not predicted for serum concentrations of tamoxifen and its metabolites. *BMC Cancer.* 2013;13:612.
- [58] Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, Nikoloff DM, Hillman G, Fontecha MR, Lawrence HJ, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):718-25.
- [59] Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, Salter J, Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):452-60.
- [60] Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, Dell'orto P, Biasi MO, Thürlimann B, Lyng MB, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer : the breast international groupe 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):441-51.
- [61] Brauch H, Schroth W, Goetz MP, Mürdter TE, Winter S, Ingle JN, Schwab M, Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer : CYP2D6 matters. *J Clin Oncol.* 2012;31(2):176-80.
- [62] Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, Pierce JP, WHEL Study Group. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108(3):421-6.
- [63] Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L, ATAC Trialists' Group. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence : a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1143-8.

- [64] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527-37.
- [65] Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism : a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442-9.
- [66] Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:286-94.
- [67] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17:120-9.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Utilisé depuis 1975 dans le cadre du traitement des cancers du sein infiltrants hormono-dépendants, le tamoxifène se distingue à l'époque par ses effets indésirables moindres par rapport aux hormonothérapies disponibles jusqu'alors. Initialement indiqué en situation métastatique chez la femme ménopausée, puis en traitement adjuvant post-ménopausique, il devient ensuite le *gold standard* de l'hormonothérapie de la femme non ménopausée depuis la publication de la méta-analyse de PETO en 1998. En près de 40 ans d'essais cliniques, les données sur son mode d'action, sa tolérance, sa toxicité, son efficacité et ses indications se sont accumulées.

L'objectif de cette étude prospective multicentrique et observationnelle était d'évaluer les effets secondaires gynécologiques du tamoxifène, qui aura été prescrit en fin de traitement, chez des patientes à axe gonadotrope conservé ou en aménorrhée chimio-induite, possiblement transitoire sur les plans clinique, biologique et morphologique (statut hormonal, présence de bouffées de chaleur, taux de 17 bêta œstradiol et de FSH, présence de kystes ovariens symptomatiques ou non). L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance fonctionnelle de ce traitement sur le climatère et l'état général (qualité de vie).

L'étude a porté sur 195 patientes recrutées dans 11 centres français différents, avec un suivi théorique prévu de 24 mois. Les patientes présentant des cycles est passé de 55,7 % à 44,8 %, avec un âge seuil prédictif d'avoir des cycles conservés au bout de deux ans de 43 ans. Le tamoxifène a augmenté significativement la fréquence des bouffées de chaleur, des kystes de l'ovaire et l'œstradiolémie, sans lien entre kyste ovarien et cycles. Le taux d'œstradiol élevé était lié à un plus grand nombre de kystes ovariens et moins de bouffées de chaleur.

TITRE EN ANGLAIS

Tolerance of tamoxifen as adjuvant treatment in premenopausal breast cancer women.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : TAMOXIFENE, CANCER DU SEIN, TOLERANCE, QUALITE DE VIE, STATUT HORMONAL, KYSTES OVARIENS, HYPEROESTROGENIE.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
