



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-theses-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

Par

Imene FATFOUTA

Le 04 octobre 2010

**TOLERANCE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE :
ETUDE TRANSVERSALE CHEZ 106 PATIENTES EN LORRAINE**

Président du jury : M. le Professeur Georges WERYHA
Membres du jury : M. le Professeur François GUILLEMIN
M. le Professeur Francis GUILLEMIN
M. le Professeur Marc KLEIN
M. le Docteur François GALLON

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

- 1^{er} Cycle :

Professeur Bernard FOLIGUET

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »

M. Christophe NÉMOS

- 2^{ème} Cycle :

Professeur Marc DEBOUVERIE

- 3^{ème} Cycle :

« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

« DES Spécialité Médecine Générale »

Professeur Francis RAPHAËL

- Filières professionnalisées :

M. Walter BLONDEL

- Formation Continue :

Professeur Hervé VESPIGNANI

- Commission de Prospective :

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

- Recherche :

Professeur Didier MAINARD

- Développement Professionnel Continu :

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY

Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET

Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ

Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN

Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL

Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT

Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET

Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROS DIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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 CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMpte – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; 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

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**
1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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)

Professeur 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-vénérérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

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 Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REB STOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPoulos (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÉTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie et Métabolisme

Vous nous faites l'immense honneur de présider cette thèse.

Vous nous avez accompagnés lors de nos premiers pas dans la Gynécologie Médicale, vous nous avez accueillis avec bienveillance et partagé avec nous votre précieuse expérience.

Vous avez participé, depuis nos débuts, à la construction d'un esprit que nous espérons critique et efficace au service de nos patient(e)s.

Pour votre disponibilité au quotidien,

Pour votre accompagnement dans notre travail,

*Pour vos leçons d'humanité, de culture médicale et générale
au cours de nos nombreuses après-midis de synthèse,*

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre admiration.

A notre maître et jury de thèse,

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN

Professeur de Chirurgie Cancérologique

Directeur du Centre Alexis Vautrin

Vous nous faites le grand honneur de siéger à ce jury et nous vous en sommes très reconnaissants.

Recevez l'expression de notre plus grand respect et la considération que nous avons pour votre discipline.

A notre maître et jury de thèse,

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur d'Epidémiologie et de Santé Publique

Vous avez montré une grande disponibilité dans l'élaboration de ce travail.

Vous avez répondu présent à chacune de nos sollicitations.

Vous avez su nous guider, nous orienter en nous posant les bonnes questions.

Vous nous accordez votre attention en participant à ce jury.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et la considération que nous avons pour votre discipline.

A notre maître et jury de thèse,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Métabolisme

Pour la qualité de votre accompagnement, de votre enseignement,

de vos conseils, de votre sens éclairé de la médecine.

Pour l'exemple que vous êtes dans votre relation avec vos patients, pour votre rigueur infaillible.

Recevez l'expression de notre profond respect, gratitude et affection toute particulière.

A notre maître et jury de thèse,

Monsieur le Docteur François GALLON

Docteur en Gynécologie-Obstétrique, Chirurgie Gynécologique

Pour l'intérêt que tu as porté à ce travail de thèse,

Pour avoir répondu comme toujours présent,

Pour la qualité de ton encadrement,

Pour ton ouverture d'esprit,

Pour ta motivation toujours intacte à n'importe quelle heure du jour et de la nuit.

Sache que tu vas laisser un énorme vide pédagogique à ton départ.

J'espère pouvoir être un jour à la Gynécologie Médicale ce que tu es à la Gynécologie Chirurgicale.

Trouve ici le témoignage de toute notre estime et notre reconnaissance

pour le soutien que tu nous su nous apporter.

A notre maître, Monsieur le Professeur Patrick FENICHEL

Vous avez été une source d'inspiration et un modèle depuis nos premières années sur les bancs de la faculté de Nice.

Nous vous remercions très sincèrement pour l'accueil au sein de votre équipe, pour la clarté de votre enseignement et la pertinence de votre jugement au cours de ce si riche semestre de formation.

Votre approche visionnaire de la reproduction et de la gynécologie endocrinienne suscite notre admiration

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande reconnaissance.

Au service de Gynécologie-Obstétrique du CHR de Briey : Dr Perrin, Dr Dietsch et toute l'équipe ; vous avez été là pour me guider à mes tous débuts, je vous ai retrouvés le temps d'un weekend à la fin de mon cursus et ce ne fut que du bonheur !

Au service de Gynécologie-Obstétrique du CHR de Verdun : Dr Pannequin, Dr M'Hamdi, Dr Jabour, Dr Owadenko et toute l'équipe de sages-femmes. Merci pour votre implication dans notre formation.

Au service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Bel Air : Dr Welter, Dr Collin, Dr Ferdilus, Dr Moza, Dr Annane, Dr Taouaf et toute l'équipe de sages-femmes et d'infirmières. J'ai énormément grandi et appris auprès de vous ; merci pour votre pédagogie, votre sympathie et tout simplement pour votre super équipe !

Au service de Gynécologie-Obstétrique des Hôpitaux Maternité de Metz : Dr Manini, Dr Eszto, Dr Apple, Dr Del Piano, Dr Lemarié, Dr Cassier, Dr Rieger, Dr Gerber, Dr Renaud, Dr Hayek, les sages-femmes et infirmières. Un an passé auprès de vous à apprendre, à me remettre en question et à progresser. Ca a été une année inoubliable, j'en garde un souvenir ému.

Un merci tout particulier à Mélanie ; derrière ce travail de thèse, se cache une secrétaire de choc !

A l'équipe d'Assistance Médicale à la Procréation des Hôpitaux Maternité de Metz : Dr Lestrade, Dr Schweitzer, Dr Ragage, comment vous remercier ? Vous m'avez fait faire mes premiers pas dans cette discipline, vous m'avez accueillie alors qu'aucun poste d'interne n'était encore créé ; et malgré tout et sans retenue, vous m'avez transmis votre savoir et votre savoir-faire ; je vous en serai à jamais reconnaissante.

Au service d'Endocrinologie du CHU de Nancy : Dr Pascal, Dr Chatelin, Dr Dassa, Dr Scheffler, Dr Rancier et toutes les infirmières. Merci pour la formation de qualité à laquelle vous avez tous contribué.

Au service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction du CHU de Nice : Pr Sadoul, Dr Hieronimus et Dr Brucker-Davis. Aucune de mes interrogations n'est restée sans réponse. Vous avez tous été pour moi une source d'apprentissage incroyable et des modèles à imiter ; je vous suis infiniment reconnaissante pour l'accueil et la formation dont j'ai pu bénéficier tout au long de cet inter-CHU.

Un grand merci à Vincent Coevoet, interne de Santé Publique, pour sa disponibilité, sa contribution essentielle dans le traitement des données statistiques avec toutes les explications qui vont avec et ses conseils de réflexion dans l'analyse des résultats.

Un grand merci à toutes les patientes que j'ai sollicitées pour cette étude.

A tous ceux qui ont participé à mes meilleurs souvenirs à Nancy:

Shagha, Aline, Fleur, Julie, Léa, Hélène G et mon p'tit Miki !

A tous mes co-internes de Gynécologie et d'Endocrinologie :

*Demba, Isabelle, Hélène SV, Cécile, Nadia, Laurence, Aïcha, Marion, Anaïs, Laure-Emilie, Elias,
Mohsen, Amor, Marie, Elise, Bogdan, Alexis.*

Merci pour tous ces moments partagés

*A mes parents, merci d'avoir travaillé dur pour nous quatre,
d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenue comme vous l'avez fait.*

Ce travail vous est dédié.

*A ma sœur Leïla, mes deux frères Mourad et Taoufick ;
votre soutien a été sans faille dès mon premier jour sur les bancs de la faculté.*

Merci d'avoir cru en moi depuis le début.

A ma grand-mère en Tunisie et mes autres grands-parents malheureusement partis trop tôt.

A mon oncle Mohamed, merci d'être comme mon deuxième papa.

A ma belle sœur Donia et ma tante Saloua, merci à toutes les deux pour votre profonde gentillesse.

A Anne et Etienne Caramella, Colette et Jean Ravera, et à Caroline.

Merci pour votre accueil, votre générosité, votre gentillesse envers moi.

Merci pour tous vos bons conseils avisés.

A tous mes petits neveux et cousins : Yassin, Adem, Amin, Farès, Marwan, Sirine et Mathieu.

A Nathalie, ma plus fidèle amie.

A mes amis Seb et Gay, après toutes ces années, on a enfin fini !

Avec toute mon affection

*A Thomas, merci pour tout ce que tu sais déjà.
Avec tout mon amour, et bien plus encore...*

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au 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 leur 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'informerais 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 le 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 seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. 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. »

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE 1 : L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN.....	7
ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	8
HISTOIRE DE L'HORMONOTHÉRAPIE: DE SIR GEORGE THOMAS BEATSON AUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE.....	9
SPECIFIC ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR (SERM).....	12
<i>Efficacité.....</i>	12
<i>Modalités d'administration du Tamoxifène.....</i>	14
Durée d'administration du Tamoxifène.....	14
Séquence d'administration du Tamoxifène.....	15
<i>Effets secondaires du Tamoxifène.....</i>	16
Effets bénéfiques.....	16
Cible osseuse.....	16
Cible cardiovasculaire.....	17
Effets néfastes.....	17
Cancer utérin.....	18
Accidents thromboemboliques.....	18
Accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	19
LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE.....	20
<i>L'aromatase: structure et mode d'action</i>	20
<i>Les inhibiteurs de l'aromatase.....</i>	21
Mécanismes d'action.....	21
Classification endocrinologique	21
Les inhibiteurs stéroïdiens de type I.....	22
Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II.....	22
Classification chronologique.....	22
Anastrozole, Létrozole et Exemestane : Les points communs.....	23
<i>Place des inhibiteurs de l'aromatase au sein de l'hormonothérapie.....</i>	23
Essais cliniques en phase adjuvante.....	24
Inhibiteurs de l'aromatase d'emblée: ATAC et BIG 1-98	24
Inhibiteurs de l'aromatase en séquentiel après 2-3 ans de Tamoxifène	26
Inhibiteurs de l'aromatase en extension après 5 ans de Tamoxifène	27
Résumé des études en phase adjuvante des inhibiteurs de l'aromatase en comparaison au Tamoxifène.....	28
Bénéfice des inhibiteurs de l'Aromatase sur la survie globale.....	28
Indication des inhibiteurs de l'aromatase.....	30
Modalité, séquence et durée d'administration des inhibiteurs de l'aromatase.....	30
L'inhibiteur de l'aromatase optimal.....	31
<i>Effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : osseux, cardiovasculaire, et néoplasique.....</i>	32
Perte osseuse et risque ostéoporotique.....	32

Physiologie osseuse: quelques rappels	32
Risque fracturaire des inhibiteurs de l'aromatase.....	33
En pratique clinique.....	36
Effets cardiovasculaires.....	36
Profil lipidique et inhibiteurs de l'aromatase.....	37
Évènements cardiovasculaires et inhibiteurs de l'aromatase.....	38
Accidents thromboemboliques et inhibiteurs de l'aromatase.....	39
Accidents vasculaires cérébraux et inhibiteurs de l'aromatase.....	40
En pratique clinique.....	41
Risque Néoplasique: cancer de l'endomètre.....	41
Troubles cognitifs.....	42
<i>Autres effets secondaires: Troubles musculosquelettiques et syndrome climatérique</i>	42
CHAPITRE 2 : TOLERANCE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE - ENQUETE TRANSVERSALE CHEZ 106 PATIENTES EN LORRAINE.....	44
MATERIEL ET METHODE.....	45
<i>Schéma de l'étude.....</i>	45
Type et lieu de l'étude.....	45
Objectif principal de l'étude.....	45
Objectifs secondaires de l'étude.....	45
<i>Population étudiée.....</i>	45
Critères d'inclusion.....	45
Critères de non inclusion.....	46
<i>Méthode d'observation.....</i>	46
Procédure.....	46
Le questionnaire.....	47
<i>Méthode d'évaluation statistique.....</i>	50
Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	50
Analyse descriptive.....	51
Analyse comparative.....	51
RESULTATS.....	53
<i>La population étudiée.....</i>	53
<i>Les thérapeutiques anti-cancéreuses.....</i>	55
<i>Troubles musculosquelettiques et syndrome climatérique.....</i>	56
Observation des TMS.....	56
Impact des TMS sur l'observance thérapeutique.....	57
Observation de la symptomatologie climatérique	57
<i>Facteurs de risque potentiels.....</i>	58
Facteurs impliqués dans l'apparition de TMS.....	58
Facteurs impliqués dans l'apparition d'un symptôme climatérique spécifique: bouffées de chaleur	60
<i>Description de la qualité de vie.....</i>	61
Score de qualité de vie HAQ.....	61

Score de qualité de vie SF-36 et comparaison à la population générale.....	62
Corrélation effets secondaires / Qualité de vie.....	67
DISCUSSION.....	68
<i>Les troubles musculosquelettiques sous inhibiteurs de l'aromatase.....</i>	<i>68</i>
Que dit la littérature?.....	68
Quelles conséquences sur l'observance thérapeutique?.....	70
Peut-on incriminer des facteurs de risque ?.....	71
Quelle prise en charge proposer?.....	73
<i>Le syndrome climatérique sous inhibiteurs de l'aromatase.....</i>	<i>75</i>
Que dit la littérature?.....	75
Peut-on incriminer des facteurs de risque ?.....	77
Quelle prise en charge proposer?.....	78
<i>Qualité de vie des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase.....</i>	<i>80</i>
Qualité de vie et qualité de vie relative à la santé.....	80
Interprétation et analyse de la qualité de vie.....	80
Qualité de vie des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase: données de la littérature.....	81
Impact des TMS sur la qualité de vie.....	83
Impact du syndrome climatérique sur la qualité de vie.....	84
<i>Limites d'interprétation et biais de notre étude.....</i>	<i>85</i>
<i>Toutes les patientes ménopausées doivent-elles recevoir un inhibiteur de l'aromatase d'emblée?</i>	<i>86</i>
CONCLUSION.....	88
ANNEXES.....	90
ANNEXE 1 : SCORE D'ALLRED.....	90
ANNEXE 2: COURRIER EXPLICATIF ADRESSÉ AUX PATIENTES.....	91
ANNEXE 3: QUESTIONNAIRE ADRESSÉ AUX PATIENTES.....	92
ANNEXE 4 : CLASSIFICATION TNM (VERSION 1997, RÉVISÉE EN 2002) : ACTUALISATION EN ATTENTE.....	100
BIBLIOGRAPHIE.....	104
INDEX DES TABLES.....	116
INDEX DES ILLUSTRATIONS.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCSG = Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group	IA = Inhibiteurs de l'aromatase
AINS = Anti-inflammatoire Non Stéroïdien	IC = Intervalle de confiance
AIT = Accident Ischémique Transitoire	IMC = Indice de masse corporelle Poids/taille ²
AMM = Autorisation de mise sur le marché	IES = Intergroup Exemestane Study
ARNO 95 = Arimidex-Nolvadex essais 95	INSEE = Institut National de la Statistique et des Études Économiques
ATAC = Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination	ITA = Italian Tamoxifen Anastrozole
AVC = Accident vasculaire cérébral	LDL-cholestérol = Low-Density Lipoprotein cholesterol
BIG 1-98 = Breast International Group 1-98	LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
CAV = Centre Alexis Vautrin	MENQOL = Menopause Specific Quality of Life
CHU = Centre Hospitalier Universitaire	OMS = Organisation Mondiale de la Santé
CYP19 = Cytochrome P450, famille 19	RE = Récepteurs à l'œstrogène
Delta EVA = Variation de l'EVA	RP = Récepteurs à la progestérone
DMO = Densité Minérale Osseuse	RH+ = Récepteurs hormonaux positifs
e-rcp = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en ligne	RH- = Récepteurs hormonaux négatifs
EVA = Échelle Visuelle Analogique	RHD = Règles hygiéno-diététiques
FNCLCC = Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	SERM = Specific Estrogen Receptor Modulator = Modulateurs des Récepteurs aux œstrogènes
HAQ = Health Assessment Questionnaire	SF-36 = Medical Outcome Short Form 36
HMM = Hôpitaux Maternité de Metz	TMS = Troubles musculosquelettiques
HTA = Hypertension artérielle	

INTRODUCTION

Aujourd’hui en France, près de 300 000 femmes vivent avec un cancer du sein.

Celui-ci représente la moitié des cas de cancer diagnostiqués chez la femme ces vingt-cinq dernières années avec une incidence annuelle dans le pays de 42 000 nouveaux cas dont 3/4 en période de post-ménopause.

Du fait d’un programme de dépistage en constante amélioration, cette incidence croît.

Parallèlement à ce constat, la mortalité diminue grâce à un dépistage précoce associé à un élargissement des moyens thérapeutiques [14].

Les années 1990 ont vu le développement de nouveaux standards dans l’arsenal d’une thérapie ciblée que représente l’hormonothérapie : les inhibiteurs de l’aromatase. Ils ont depuis lors montré leur efficacité sur la survie sans récidive des cancers du sein hormonosensibles (RH+) qui recouvrent 60 à 80% des néoplasies mammaires [56].

L’action de ces composés réside dans la déplétion oestrogénique via l’inactivation de l’aromatase sur le principal site résiduel en post ménopause, la surrénale. L’effondrement des taux plasmatiques d’oestrogène est responsable d’effets indésirables sur le remodelage osseux, le profil lipidique et le système cardio-vasculaire déjà altérés par la période critique post- ménopausique.

L’utilisation de ces nouveaux agents nous amène à considérer leur tolérance, point central de l’observance thérapeutique des traitements au long cours. Les effets secondaires des IA peuvent sembler limités face à leur bénéfice, cependant, ils peuvent devenir gênants, altérer la qualité de vie des patientes et être responsables d’un arrêt prématuré d’une thérapeutique dont l’efficacité est corrélée à la durée de prise [68].

Pour étudier leur impact, nous avons réalisé une enquête transversale sur les sites de l’Hôpital Maternité de Metz et du Centre Alexis Vautrin de Nancy.

Elle porte sur un échantillon de 106 patientes traitées par inhibiteur de l’aromatase depuis au moins un an et vise à faire un état des lieux des effets indésirables musculosquelettiques et climatériques rencontrés ainsi que leur impact sur la qualité de vie.

Par ailleurs, nous essaierons de discuter la prévisibilité de ces effets secondaires et de proposer une conduite à tenir adaptée.

CHAPITRE 1 : L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité.

Dans le monde, il est responsable au second rang des cancers, de 1.38 millions de nouveaux cas, soit un cinquième de tous les nouveaux cas de cancer, et de 458 000 décès chez la femme en 2008 [61].

En France, comme dans les autres pays développés, le cancer du sein est le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité. Une augmentation constante de l'incidence du cancer du sein a été observée entre 1980 et 2005, selon un taux d'évolution annuel égal à +2,4%. Cette augmentation est attribuée aux modifications de mode de vie et au développement des pratiques de dépistage. Le nombre de cas incidents estimé en 2009 était de 52000 nouveaux cas ; en 2007, 11379 patientes sont décédées des suites de cette pathologie, soit une part attribuable de 18,8% dans la mortalité par cancer [14,71].

Restée stable jusqu'à la fin des années 1990, une baisse de la mortalité par cancer du sein est observée depuis le début des années 2000 avec un taux annuel décroissant égal à 1,1%. Cette diminution est attribuée aux progrès de prise en charge thérapeutique et à l'amélioration de la précocité du stade au diagnostic grâce aux pratiques de dépistage [14].

Une diminution d'incidence de 5 à 10% a été observée depuis le début des années 2000 aux États-Unis et serait attribuable à la diminution de près de 70% des prescriptions des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [123]. Cette association, dont la causalité n'est pas encore établie, semble avoir été constatée en France en 2005-2006 [3].

Histoire de l'hormonothérapie: De Sir George Thomas Beatson aux inhibiteurs de l'aromatase

C'est à Sir George Thomas Beatson, chirurgien anglais, que l'on doit la démonstration du rôle de certaines hormones dans l'histoire naturelle des cancers du sein. Il fut le premier à réaliser le 15 juin 1895 une ovariectomie bilatérale chez une patiente de 33 ans qui présentait une récidive cutanée 6 mois après mastectomie totale. Elle a présenté une rémission complète de 4 ans puis décéda d'une seconde récidive [13].

Sans notion de l'existence d'hormone, cette intervention avait été proposée six ans auparavant en 1889 par Albert Schinzinger lors du 18^{ème} congrès de la Société Germanique de Chirurgie.

L'idée venait du constat du pronostic plus favorable des néoplasies mammaires développées chez les femmes ménopausées comparativement aux femmes jeunes. Il s'agissait d'accélérer par castration chirurgicale le vieillissement des patientes afin d'entraîner, selon lui, une atrophie mammaire et une circonscription tumorale [136].

Stanley Boyd montra sur une série de 54 patientes que, sans être curative, cette technique était efficace dans 35% des cas pendant 1 à 2 ans. Bien qu'aucune anomalie macroscopique des ovaires retirés ne lui parût évidente, sa théorie reposait sur une sécrétion ovarienne favorisant la croissance tumorale [19].

Le fort taux de mortalité per-opératoire fit abandonner la technique.

En 1905, De Courmelles rapporta des cas de patientes traitées selon cette technique avec une survie supérieure à 15 ans lors de l'association irradiation mammaire et ovarienne [41].

Les années 1930 voient la découverte des œstrogènes ainsi que leur implication dans le cancer du sein [4,98].

L'hormonothérapie dite additive naquit en 1939 avec l'utilisation de testostérone dans les néoplasies mammaires.

Finalement, une étude randomisée sur 15 ans ne montra pas de différence de survie lors de l'utilisation de Testostérone en adjuvant [73,78].

Les surrénales sont le lieu résiduel de sécrétion œstrogénique après ovariectomie. Leur ablation est imaginée et la première fut réalisée de façon partielle en 1947 puis totale au début des années 1950, à la découverte de la cortisone [9].

Il devint ainsi classique d'associer ovariectomie et surrénalectomie bilatérales.

Un bénéfice fut montré chez 31,7% des 367 patientes ayant bénéficié de cette technique avec une survie moyenne de 22 mois [32].

On envisagea également de supprimer la commande des glandes endocrines sécrétrices. Ainsi, sont réalisées des hypophysectomies par voie frontale, sphénoïdale, des implantations d'Yttrium-90 dans la loge hypophysaire et des irradiations externes [106].

Sur 340 malades, une efficacité de 31,3% est montrée avec une survie à 20,6 mois [32]. La supériorité de l'hypophysectomie sur la surrénalectomie est même prouvée par randomisation sans que cela suffise pour autant à imposer une technique considérée comme trop complexe [8].

En 1965, Jensen découvre les récepteurs de l'œstradiol (RE) et en 1975 ceux de la progestérone (RP) [82,148].

Très vite, on montre que les cancers du sein riches en récepteurs hormonaux sont ceux qui répondent le mieux aux traitements par ablation ovarienne et surrénalienne [88,114].

Il faudra attendre les années 80 pour la généralisation de ce dosage via la production d'anticorps monoclonaux.

Aujourd'hui, il est réalisé de manière standardisée par immunohistochimie avec recherche des deux récepteurs : à l'œstrogène et à la progestérone.

Cependant, les résultats restent influencés par des facteurs tels que la fixation tissulaire, la méthodologie technique, la quantification des récepteurs et l'interprétation. L'impact thérapeutique étant lourd, ce dosage doit être réalisé avec rigueur [58,153].

Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux par marquage nucléaire a été fixé à 10% par la réunion d'experts de St Paul de Vence en 2007 [120,124].

Le score d'Allred évalue le pourcentage des cellules marquées et l'intensité du marquage (annexe1). Un score d'au moins 3 est prédictif d'une réponse tumorale à l'hormonothérapie.

Découverts dans les années 1970, les agonistes de la Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) sont utilisés dans le cancer du sein de la femme non ménopausée [48,51].

En 1992, une méta-analyse regroupant les essais étudiant la suppression ovarienne par chirurgie et par radiothérapie montre, avec le recul suffisant, que ces techniques apportent une meilleure survie chez les patientes en période d'activité génitale [52,55].

L'intérêt pour la suppression ovarienne est alors relancé dans le traitement du cancer du sein avant la ménopause mais, de par leur réversibilité, leur efficacité identique aux méthodes de chirurgie et de radiothérapie et leur manipulation aisée, les agonistes de la LHRH sont préférés par les oncologues [147].

Trois sont actuellement commercialisés sous forme injectable : la goséthéline, la buséthéline et la leuproréline.

Dans les années 1970, les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) voient le jour avec la découverte du Tamoxifène, molécule non stéroïdienne de synthèse alliant efficacité sur le cancer du sein et bonne tolérance [34].

Ainsi, le Tamoxifène est comparé au Diéthylstibérol chez 143 patientes. Ce dernier est à l'époque le traitement de choix chez les femmes ménopausées présentant un cancer du sein avancé. Les résultats ne montrent pas de différence en terme de survie mais la meilleure tolérance du Tamoxifène le fera imposer et approuver comme traitement anti-œstrogénique contre le cancer du sein [85].

Le premier essai du Tamoxifène en tant que traitement adjuvant se fait dès 1975 [141].

C'est l'avènement du Tamoxifène.

L'aminoglutéimide, première molécule à posséder une activité antiaromatase et initialement utilisée comme anti-épileptique, voit son indication évoluer du fait de l'apparition d'effets secondaires à type d'insuffisance surrénalienne [84].

Son mode d'action réside dans le blocage de la stéroïdogénèse par inhibition de plusieurs enzymes à cytochrome P450, dont l'aromatase, empêchant la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. La surrénalectomie n'a ainsi plus lieu d'être.

Plusieurs essais randomisés ont prouvé son efficacité égale à celle du Tamoxifène avec une séquence en deuxième ligne thérapeutique [5,103].

Enfin, les années 1980 sont marquées par le développement des inhibiteurs de l'aromatase.

Leur sélectivité pour l'aromatase est supérieure à l'aminoglutéimide et de ce fait, n'induisent pas d'insuffisance surrénalienne.

Ils sont aujourd'hui en première ligne dans l'hormonothérapie du cancer du sein de la femme ménopausée.

Specific Estrogen Receptor Modulator (SERM)

Efficacité

Chef de file des SERM, le Tamoxifène est utilisé dans le traitement du cancer du sein depuis 1973 [152].

Initialement utilisé dans le cadre des cancers du sein métastatiques, il montre, avec une bonne tolérance, son efficacité en terme de rémission quel que soit le statut ménopausique. Un des facteurs prédictifs de réponse au traitement est la présence de récepteurs œstrogéniques tumoraux [101,111].

Il est ensuite utilisé en traitement adjuvant pour les cancers du sein non métastatiques.

Un groupe d'experts nommé le « Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group » (EBCTCG) est créé dans les années 80 avec pour rôle la collection de tous les essais randomisés portant

sur le sujet. Il se charge de réaliser tous les cinq ans des méta-analyses concernant les cancers du sein localisés.

La première en 1988 regroupe les 16 513 patientes ménopausées des 28 essais randomisés étudiant les effets du Tamoxifène dans le cancer du sein non métastatique comparé à l'absence d'hormonothérapie. Depuis, leur banque de données comptabilisent 145 000 femmes randomisées dans 194 essais de traitement adjuvant et toute situation confondue.

On conclut initialement à une baisse significative, d'environ 20%, du taux de mortalité à 5 ans chez ces femmes traitées pour un cancer du sein localisé indépendamment du statut ganglionnaire [54].

L'efficacité du Tamoxifène en pré-ménopause ainsi que l'importance de la détermination du statut des récepteurs hormonaux indépendamment de l'âge sont montrées à la troisième analyse : le bénéfice thérapeutique n'est réel que dans les cas où la tumeur exprime ces récepteurs [53,56].

Ces résultats concernent toutes les patientes quels que soient l'âge, le statut ménopausique, la taille tumorale, le statut ganglionnaire et ce, qu'il y ait ou pas association à une chimiothérapie et quelle que soit la posologie journalière de Tamoxifène pendant une durée minimale de cinq ans. Le bénéfice absolu est majoré en cas d'envahissement ganglionnaire N+.

La prise du Tamoxifène pendant 5 ans chez les patientes avec une tumeur du sein RH+ permet une diminution des risques absous de recurrence et de mortalité respectivement de 11,4 et 3,6% à 5 ans.

Dans le cadre des tumeurs mammaires invasives RH+, il est montré que l'association chimiothérapie et 5 ans de Tamoxifène est plus efficace en termes de récurrence et de mortalité que la chimiothérapie ou le Tamoxifène utilisés seuls. Il y a donc toujours un bénéfice à adjoindre le Tamoxifène à la chimiothérapie.

Pour 11 femmes traitées, on observe donc un décès en moins pendant 5 ans [56].

En plus du bénéfice observé sous hormonothérapie, un effet rémanent existe pendant les 5 années suivant l'arrêt du Tamoxifène avec un bénéfice sur les taux de récurrence et de mortalité.

D'ailleurs, le gain sur la mortalité est trois fois plus élevé avec 15 ans de recul qu'il ne l'était à 5 ans : le risque de rechute est de 45% contre 33,2% ($p<0,00001$) et celui de la mortalité de 34,8% contre 25,6% ($p<0,00001$) sous Tamoxifène. La diminution des risques absolus de récurrence et de mortalité passe respectivement à 11,8% et 9,2%.

Modalités d'administration du Tamoxifène

Durée d'administration du Tamoxifène

Actuellement, la durée d'administration recommandée est de 5 ans.

Quelle que soit la durée de prise étudiée, tous les essais montrent un bénéfice du Tamoxifène sur les taux de récurrence et de mortalité dans le cadre des tumeurs RH+.

Des essais randomisés comparant l'administration du Tamoxifène pendant 2 ou 5 ans montrent un bénéfice de survie sans récidive et de survie globale lors d'une prise de 5 ans [144].

Par ailleurs, d'autres études comparent l'administration du Tamoxifène pendant 5 ans avec des durées d'administration plus longues.

Dans l'essai randomisé du NSABP B-14 trial (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14), 1 172 patientes ayant un cancer du sein RH+, N0 et sans récurrence après 5 ans de Tamoxifène ont été randomisées en 2 groupes [63].

Un groupe continuait le traitement initial ($n=593$) et l'autre recevait un placebo ($n=579$).

Après 7 ans de suivi moyen, aucun bénéfice ne fut retrouvé à poursuivre le Tamoxifène au-delà de 5 ans.

Par ailleurs, l'essai fut interrompu de manière prématuée face aux effets secondaires croissants avec l'augmentation de durée d'administration.

En effet, la toxicité à long terme du Tamoxifène (risque thromboembolique et cancer de l'endomètre) semble hypothéquer les bénéfices carcinologiques au delà des 5 années de prise.

Toutefois, d'autres essais étudiant l'administration prolongée de la molécule ont récemment présenté leurs premières conclusions :

- Essai ALTAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter) : Randomisation de 11 500 patientes selon la même méthodologie que l'essai NSABP B-14. Le statut hormonal était connu et positif pour 59% des tumeurs. Après un suivi moyen de 4,2 ans, le risque de récidive était significativement moins élevé dans le groupe sous Tamoxifène. (RR=0,886, p=0,005). Le taux de mortalité rapporté était également plus faible mais non significatif (RR= 0,895) [125].
- Essai aTTom (Adjuvant Tamoxifen - To offer more?) : Randomisation selon la même méthodologie de 6934 patientes. 39% de statut hormonal était connu et positif. De façon non significative, on nota plus de récidives dans le groupe témoin (RR=0,94; p=0,4) et une mortalité plus élevée [70].

Le risque de cancer utérin était supérieur dans le groupe sous Tamoxifène sans répercussion sur le taux de mortalité due à une cause extra-mammaire entre les 2 groupes.

Leurs conclusions définitives sont attendues.

Séquence d'administration du Tamoxifène

La place du Tamoxifène dans la séquence d'administration s'explique par son action. Celle-ci réside dans son effet cytostatique en bloquant les cellules cancéreuses à la phase G1 du cycle cellulaire.

Cette caractéristique rendrait, du moins en théorie, moins efficaces les traitements dont l'action porte sur les divisions cellulaires, spécifiquement en phase S comme la radiothérapie et certaines chimiothérapies.

A ce jour, même si ce type d'essai est rare, aucun n'a montré de diminution de l'action anti-tumorale des chimiothérapies et de la radiothérapie liée à l'utilisation concomitante de Tamoxifène [2,44].

En l'absence de données consensuelles, débuter l'hormonothérapie à la fin des séquences de chimiothérapie et radiothérapie semble préférable.

Concernant la chronologie avec la chirurgie mammaire, son introduction semble plus efficace lorsqu'elle est rapide.

Cependant, la FNCLCC a réparti deux groupes de femmes qui avaient présenté un cancer du sein traité par chirurgie, radiothérapie, plus ou moins chimiothérapie mais sans hormonothérapie depuis au moins 2 ans.

250 femmes se sont vues attribuer du Tamoxifène (30 mg par jour per os) et 244 un placebo.

Même débuté 2 ans après la prise en charge initiale du cancer du sein, le Tamoxifène montra un bénéfice sur la survie sans récidive chez toutes les patientes porteuses d'une tumeur mammaire RH+. Ce bénéfice à 10 ans était noté chez les patientes RH+ et N1 [45].

Effets secondaires du Tamoxifène

Effets bénéfiques

Les SERM ont une variabilité d'action, antagoniste et/ou agoniste aux œstrogènes, en fonction de la cible tissulaire concernée.

Cible osseuse

Le tissu osseux bénéficie favorablement de l'effet agoniste du Tamoxifène.

La densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis et du col fémoral est améliorée après une prise quotidienne de 12 mois chez les patientes ménopausées traitées pour un cancer du sein non métastatique [132,159].

La revue de la littérature menée par Ding et al conclut que le Tamoxifène contre-balance la perte osseuse liée à la chimiothérapie et permet un gain de minéralisation chez les patientes

n'ayant jamais bénéficié du traitement hormonal de la ménopause. Notons toutefois que la faible puissance des études ne permet pas de conclusion définitive et que le Tamoxifène n'a pas vocation à remplacer la prise en charge globale des patientes à risque fracturaire [47].

Cible cardiovasculaire

De même que pour l'os, les effets bénéfiques du Tamoxifène au niveau cardiovasculaire ont été rapportés au cours d'études randomisées [52,55].

Son impact cardio-protecteur a été étudié sur les facteurs de risque cardiovasculaire et particulièrement sur le profil lipidique.

On a en effet constaté la diminution significative du taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol, dont il protège de l'oxydation, et d'apolipoprotéine B [72,157].

Parallèlement, le taux d'apolipoprotéine A1, molécule vasculo-protectrice, croît [105,117].

Le Tamoxifène permet également, dès le premier trimestre de traitement, de diminuer les taux d'homocystéine et d'apolipoprotéine(a) [6,105,117].

Certaines études ont montré son bénéfice sur les pathologies coronariennes telles que l'infarctus du myocarde et l'angor [20].

Douze essais randomisés incluant 27 790 patientes et portant sur la mortalité par infarctus du myocarde sous Tamoxifène ont été regroupés dans la méta-analyse de Braithwaite et al. Avec une moyenne de survie à 5,6ans, on a montré avec un risque relatif de 0.62 (95%IC 0.41 à 0.93) une diminution significative du nombre de décès lié aux infarctus myocardiques sous Tamoxifène [21].

Effets néfastes

Cependant, ces traitements sont aussi pourvoyeurs d'effets secondaires sévères tels que des cancers endométriaux , des accidents thromboemboliques et/ou vasculaires cérébraux.

Cancer utérin

Les premières publications rapportant des cas sporadiques de cancer de l'endomètre sous Tamoxifène datent de 1985 et ce n'est qu'en 1995 que le Centre International de recherche contre le Cancer a inscrit la molécule sur la liste des agents carcinogènes potentiels [102].

Sa prise entraîne un risque relatif de développer un tel cancer entre 2,58 et 2.7 (95% IC= 1,94 à 3,75) [21,56].

L'augmentation de risque de cancer évolue avec la durée de prise du Tamoxifène, surtout au-delà de 5 ans, quel que soit le statut ménopausique de la patiente [15].

Par ailleurs, un sur-risque de développer ce cancer persiste jusqu'à au moins cinq ans après la fin du traitement [145].

Comparativement à la population générale, les cancers utérins développés sous Tamoxifène présentent une plus grande part de tumeurs mullériennes mixtes mésodermiques et de sarcomes que d'adénocarcinomes (32.7% vs. 17.4%, p = 0.004) [81].

Il est toutefois important de se souvenir que le Tamoxifène permet une réduction du risque relatif de décès annuel par cancer du sein de 34%, une diminution d'un tiers de l'incidence du cancer du sein controlatéral et une augmentation de la survie sans récidive [56].

La prévention est donc la règle, une surveillance échographique simple est préconisée et des gestes diagnostiques plus poussés réalisés en cas de point d'appel [121,127].

Accidents thromboemboliques

L'état d'hypercoagulabilité de la pathologie néoplasique, la chimiothérapie, l'immobilisation prolongée constituent des facteurs de risque indépendants de maladie thromboembolique. La prise de Tamoxifène augmente ce risque [21].

La méta-analyse de Deitcher et al, portant sur le risque thromboembolique de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein retrouvait que le Tamoxifène augmentait le risque de thrombose veineuse profonde de 2 à 7 fois comparativement aux patientes ayant un cancer localisé sans hormonothérapie adjuvante [43].

Les facteurs de risque associés sont l'état ménopausique, l'âge supérieur à 60 ans et l'association à une chimiothérapie. Le risque relatif de maladie thromboembolique est 3 à 8 fois supérieur en cas d'association à la chimiothérapie versus Tamoxifène seul, et 20 fois supérieur qu'en l'absence de traitement adjuvant.

Facteur de risque majeur d'embolie pulmonaire, l'issue d'une thrombose veineuse profonde peut être fatale. Cependant, la revue de la littérature de l'EBCTCG en 2005 n'a pas retrouvé d'augmentation significative du nombre de décès par embolie pulmonaire [56].

Précisons que de manière majoritaire, les essais étudiant ces risques d'accident sous Tamoxifène ne précisent pas s'il existe ou pas un état d'hypercoagulabilité chez la population incluse. De plus, elles ne tiennent compte ni des thromboses veineuses superficielles ni des asymptomatiques non recherchées de manière systématique par un examen de référence. Ces données pourraient modifier les résultats rapportés.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Dans la méta-analyse de Braithwaite et al, neuf essais comprenant 38992 patientes ont recensé les AVC chez les patientes sous Tamoxifène.

Elle retrouvait, chez les patientes traitées, une augmentation significative du risque relatif d'AVC de 1,49 (IC 95% = 1,16 à 1,90) [21].

En 2005, le rapport de l'EBCTCG retrouvait 54 AVC chez les femmes traitées par Tamoxifène et 29 dans le groupe contrôle; cette différence était non significative ($p=0,07$) [56].

Ces dernières conclusions sont en accord avec l'étude NSABP-P1 pour laquelle ce risque augmenté n'était pas significatif ($RR=1,42$, 95%, $CI=0,97$ à $2,08$).

Une notion intéressante est apportée par la stratification par âge. En effet, ce risque disparaissait chez les patientes de moins de 49 ans et persistait au delà [62].

Longtemps admise, l'association AVC-Tamoxifène reste donc à éclaircir [24].

Les inhibiteurs de l'aromatase

Malgré l'apport majeur de l'hormonothérapie adjuvante représentée par le Tamoxifène, plus de la moitié des récurrences du cancer du sein se développent entre 6 et 15 ans après la pose du diagnostic [56].

Cette persistance a mené au développement de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération avec une action antagoniste des œstrogènes majorée dans les cancers du sein hormonosensibles.

L'aromatase: structure et mode d'action

L'aromatase, à l'activité spécifique et réversible, est un complexe enzymatique essentiel pour la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes [133].

Elle est impliquée dans le développement, la reproduction, la différenciation sexuelle, les métabolismes osseux et lipidique ainsi que dans les fonctions cérébrales.

Cette enzyme, codée par le gène CYP19 situé sur le chromosome 15 appartient à la super famille des cytochromes P450.

Son expression est retrouvée dans l'ovaire, le placenta, le foie, les muscles, le tissu adipeux et, fait important, dans le tissu tumoral mammaire avec une forte activité dans 70% des tumeurs hormonosensibles, responsables d'une synthèse locale d'œstrogène [10,143].

Alors qu'en pré-ménopause, l'enzyme et le substrat cohabitent principalement dans l'ovaire, la situation est autre en post-ménopause. En effet, la surrénale devient le lieu de synthèse privilégié des androgènes et, la testostérone et l'androsténédione, les substrats pour l'aromatisation périphérique au niveau des tissus musculaires et graisseux [134,156].

Les inhibiteurs de l'aromatase

Mécanismes d'action

Leur action anti-tumorale résulte d'une inhibition sélective de l'activité aromatase dans les tissus périphériques (adipeux principalement) et dans la tumeur mammaire [139].

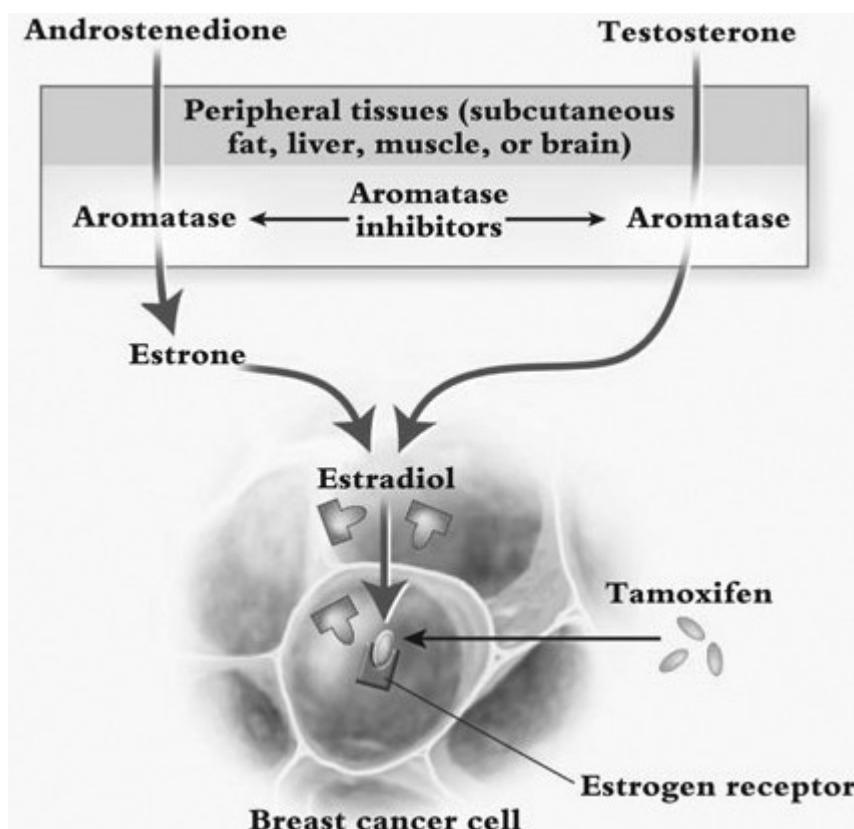


Illustration 1: Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'Aromatase d'après Smith et al [139]

Classification endocrinologique

Les IA sont regroupés en deux classes selon leur structure et leur mode d'action: les inhibiteurs stéroïdiens de type I et non stéroïdiens de type II [129].

Les inhibiteurs stéroïdiens de type I

Ce sont des analogues structuraux de l'androsténédione qui prennent sa place en se liant de façon covalente et irréversible au site catalytique de l'aromatase; ce sont des inhibiteurs dits « suicides ».

L'Exemestane est le seul produit disponible actuellement.

Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II

Ils agissent sur la réductase du cytochrome P450. Ces inhibiteurs compétitifs se lient de façon réversible avec le fer du radical hème de l'aromatase.

L'aminoglutéthimide (Orimetine*) fut le premier représentant.

Deux produits sont actuellement disponibles: l'Anastrozole et le Létrozole, moins toxiques et plus actifs.

Classification chronologique

Les IA sont également classés en fonction de l'ordre chronologique de leur développement clinique: première, deuxième et troisième génération.

	1^{ère} génération non sélectif	2^{ème} génération moyenne sélectivité	3^{ème} génération grande sélectivité
Non stéroïdiens	L'aminoglutéthimide (ORIMETENE*) Arrêt de commercialisation en Juillet 2005	Roglétimide Fadrozole (non approuvés en France)	Anastrozole (ARIMIDEX*) Létrozole (FEMARA*) Vorozole
Stéroïdiens		Formestane (LENTARON) Arrêt de commercialisation en 2002	Exémestane (AROMASINE*)

Tableau 1: Classification des inhibiteurs de l'aromatase en fonction de leur date de mise sur le marché

Anastrozole, Létrozole et Exemestane : Les points communs

Les IA de troisième génération agissent via une suppression presque intégrale (96%) de la production d'œstrogène endogène par inhibition sélective de la dernière étape de synthèse [65].

Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables. Ils sont utilisés par voie orale, présentent une bonne biodisponibilité et une longue demi-vie d'élimination (48h en moyenne), ce qui autorise une seule prise quotidienne et facilite l'observance thérapeutique. Les différences cinétiques entre ces médicaments n'entraînent pas de différence d'efficacité, l'inhibition complète de l'aromatase étant observée dans les mêmes délais pour les trois molécules [42,104].

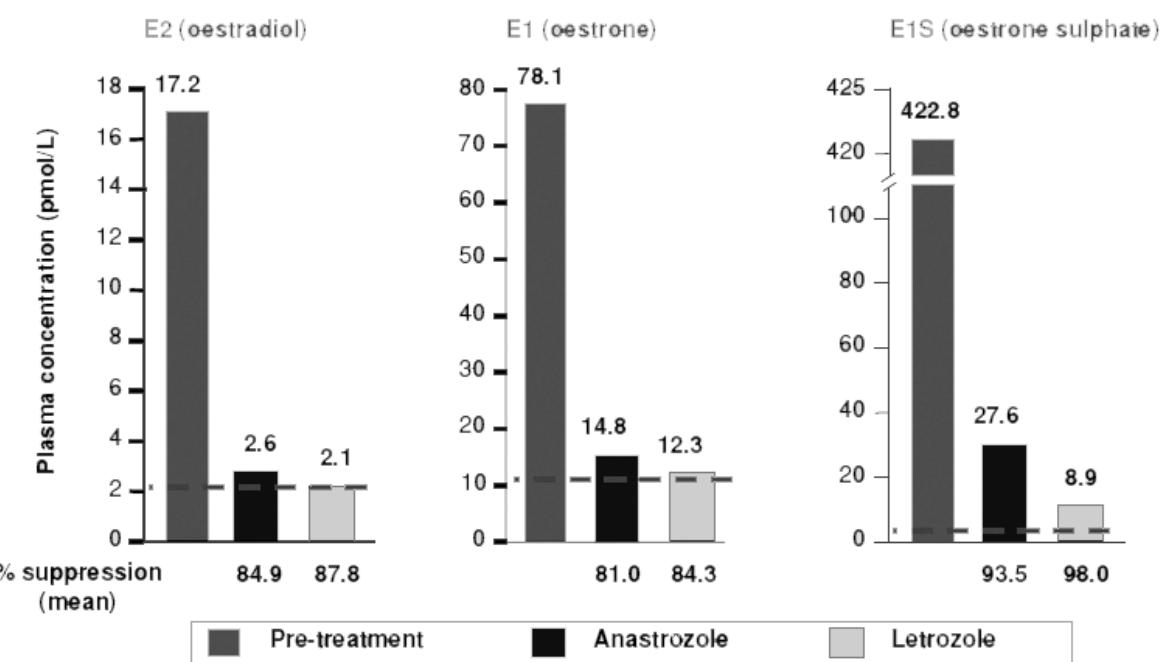


Illustration 2: Suppression oestrogénique par les inhibiteurs de l'aromatase

Place des inhibiteurs de l'aromatase au sein de l'hormonothérapie

Conformément à l'ordre habituel des essais thérapeutiques, l'efficacité des IA a d'abord été établie chez des femmes traitées pour cancer du sein hormonodépendant métastatique [77,118].

Essais cliniques en phase adjuvante

Chez la patiente ménopausée, de nombreux essais de phase III, multicentriques, randomisés, en double aveugle et prospectifs ont été réalisés afin de déterminer, dans cette population, l'efficacité et la place des IA de troisième génération en situation adjuvante dans le cancer du sein non métastatique hormonodépendant.

Trois protocoles d'études ont été menés:

- Adjuvant en première ligne : Traitement d'emblée par inhibiteur de l'aromatase (ATAC et BIG 1-98)
- Séquentiel : En relais après 2 à 3 ans de Tamoxifène (ABCSG8, ARNO 95, ITA, IES)
- Extension : Après 5 ans de Tamoxifène (MA17, ABCSG6a, NSABP-B33)

Inhibiteurs de l'aromatase d'emblée: ATAC et BIG 1-98

Ces essais ont évalué l'effet des IA pendant 5 ans et plus chez des femmes ménopausées porteuses d'un cancer du sein invasif localisé en comparaison avec le Tamoxifène, hormonothérapie de référence. La randomisation de l'IA contre Tamoxifène s'est faite d'emblée après traitement locorégional et éventuelle chimiothérapie.

L'objectif premier était l'analyse de la survie sans récidive.

Les autres objectifs étaient le délai d'apparition de la première récidive, l'incidence d'un nouveau cancer du sein controlatéral, l'incidence et la durée du délai jusqu'à une récurrence métastatique, la survie globale, et l'apparition d'effets indésirables.

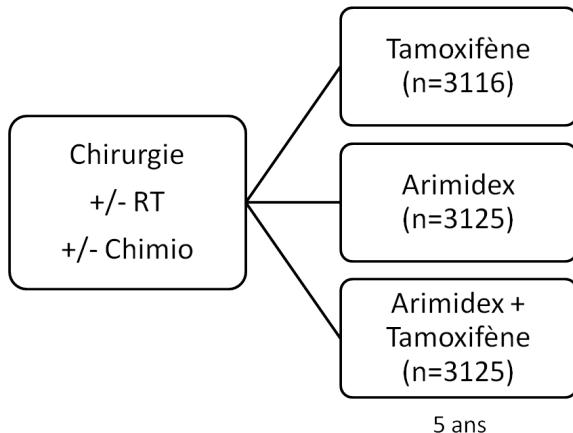
Etude ATAC

Recrutement Juillet
1996 – Mars 2000

Malades
ménopausées

84% RH+

39% N+



RT= Radiothérapie; Chimio= Chimiothérapie

Illustration 3: Schéma de l'étude ATAC

Dans l'étude ATAC, les analyses réalisées à 33,3, 47, 68 et 100 mois concluent de façon significative à un bénéfice de survie sans récidive (HR=0,85; IC95% 0,76-0,94; p=0,003), à une diminution de l'incidence d'une localisation controlatérale (HR=0,60; IC95% 0,42-0,85; p=0,004), à une augmentation du délai de récidive (HR=0,76; IC95% 0,67-0,87; p=0,001) et du délai de récidive métastatique (HR=0,84; IC95% 0,72-0,97, p=0,022) et ce, avec 5 ans d'Anastrozole contre 5 ans de Tamoxifène. Le bénéfice engendré est plus important dans la population ayant des récepteurs hormonaux positifs RH+.

De plus, le taux de récurrence est plus faible 5 ans après l'arrêt de l'hormonothérapie en faveur de l'Anastrozole.

Le nombre de décès est diminué de façon non significative sous Anastrozole et il n'a pas été retrouvé de bénéfice sur la survie globale (HR=0,97; IC95% 0,86-1,11; p=0,7).[11,12,64,83].

ETUDE BIG

Recrutement:

- Mars 1998- Mars 2000
- Septembre 1999- Mai 2003

Malades

ménopausées

RH+ 100%

N+ 41%

Stade I, II, IIIA

Chirurgie

+/- RT

+/- Chimio

Tamoxifène 5 ans

n= 2459

Létrozole 5 ans

n=2463

Tamoxifène

3 ans

Létrozole

2 ans

Létrozole

3 ans

Tamoxifène 2 ans

RT= Radiothérapie; Chimio= Chimiothérapie

Illustration 4: Schéma de l'étude BIG 1-98

Les conclusions de l'étude BIG1-98, comparant Létrozole et Tamoxifène, sont similaires et en faveur du Létrozole à 25,8, 51 et 76 mois de suivi médian, et ce, toujours sans différence significative sur la survie globale (HR=0,87 IC95% 0,75-1,02, p=0,08). On retrouve un bénéfice significatif sur la survie sans récidive (HR= 0,88, IC95% 0,78-0,99, p=0,03) et non significatif sur le taux de récidive à distance (HR= 0,85 IC95% 0,72-1,00, p=0,08) [32,92,94].

Notons que 100% des tumeurs ont des récepteurs hormonaux et 41% des patientes ont un envahissement ganglionnaire initial.

Inhibiteurs de l'aromatase en séquentiel après 2-3 ans de Tamoxifène

Des évènements de résistance au Tamoxifène ont été observés et ont conduit à l'idée que l'utilisation séquentielle de 2 types d'hormonothérapie aurait un effet supérieur au Tamoxifène seul [16,17,37,38,87,89,91].

Des essais de phase III, prospectifs, randomisés, multicentriques chez des patientes ménopausées porteuses d'un cancer du sein hormonosensible non métastatique et non

récidivant, ont ainsi comparé 5 ans d'hormonothérapie de référence par Tamoxifène à une séquence de traitements composée de 2-3 ans de Tamoxifène suivie par 2-3 ans d'IA, à savoir Anastrozole (études ABCSG8, ARNO 95, ITA ayant donné lieu à une méta-analyse) ou Exemestane (étude IES).

On retrouve un gain de survie sans récidive associé à un allongement du délai de récidive métastatique et de cancer du sein controlatéral de façon significative pour les 2 molécules. Les résultats sont contradictoires quant au bénéfice sur la survie globale qui n'est constaté que sous Anastrozole dans l'étude ARNO et lors du regroupement des études en méta-analyse (HR= 0,71; IC95% 0,52-0,98; 0,0377 pour la méta-analyse).

Inhibiteurs de l'aromatase en extension après 5 ans de Tamoxifène

Malgré son effet rémanant, la majorité des récidives survient après l'arrêt des 5 années sous Tamoxifène. Ces constatations ont conduit à la réalisation d'essais avec prolongement de l'hormonothérapie, tout d'abord par Tamoxifène puis par IA [56].

Nous retiendrons trois essais de phase III sous IA: MA.17 pour le Létrozole, l'ABCSG6a pour l'Anastrozole et le NSABP B-33 pour l'Exemestane [63,67,68,86,109].

Les analyses intermédiaires et définitives de ces essais concluent dans les groupes sous hormonothérapie extensive à une diminution des risques relatifs et absous des récidives locales (respectivement 42% et 4,6% sous Létrozole) et une réduction de l'incidence des récidives métastatiques de façon significative (HR=0,6, IC95% 0,43-0,84, p=0,002 sous Létrozole). De plus, le risque relatif de développer un cancer du sein controlatéral est diminué (baisse de 37,5% pour le Létrozole) et le taux de survie sans récidive augmenté sans que ces résultats ne soient significatifs.

L'essai MA17 a été prématulement arrêté lors de la publication de la première étude intermédiaire montrant un bénéfice significatif de survie globale chez les patientes du groupe Létrozole qui présentaient un envahissement ganglionnaire (HR= 0,61 ; IC95% 0,38-0,98; p=0,04) et toutes les patientes sous placebo se sont vues proposer du Létrozole.

Résumé des études en phase adjuvante des inhibiteurs de l'aromatase en comparaison au Tamoxifène

La méta-analyse de Dowsett et al a porté sur les essais comparant l'administration de Tamoxifène contre les IA chez des patientes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs RH+. Les études ont été séparées en deux cohortes de 9856 et 9015 patientes avec des suivis médians respectifs de 5 ans et 3,9ans selon une administration d'emblée ou séquentielle.

L'utilisation d'un IA résulte en une réduction du risque absolu de récidive estimée entre 2,9% pour le traitement continu et 3,1% pour le séquentiel, $p<0,00001$. La réduction absolue du taux de mortalité n'est significative que pour la seconde cohorte, 1,1% et 0,7%, respectivement $p=0,1$ et $p=0,02$.

Ainsi, il faut traiter 25 patientes par IA pour éviter une récidive [49].

Bénéfice des inhibiteurs de l'Aromatase sur la survie globale

<i>Études</i>	Nbre	IA contre Tamoxifène	Stratégie	Suivi (mois)	<i>Survie sans récidive (SSR)</i>		<i>Survie Globale (SG)</i>	
					HR	p	HR	p
<i>ATAC</i>	9366	Anastrozole	Adjuvant	100	0,85	0,003	0,97	0,7
		Létrozole	Adjuvant	76	0,88	0,03	0,87	0,8
<i>BIG</i>	8028	Létrozole -Tamoxifène	Séquentiel	71	0,96	ns	ns	ns
		Tamoxifène -Létrozole	Séquentiel	71	1,05	ns	ns	ns
<i>IES</i>	4724	Exemestane	Séquentiel	55,7	0,76	0,0001		ns
<i>ARNO 95</i>	3224	Anastrozole	Séquentiel	30	0,66	0,049	0,43	0,045
<i>ABCSG6-a</i>	856	Anastrozole	Extension	30	0,62	0,03		ns
<i>MA.17</i>	5187	Létrozole	Extension	30	0,58	0,01		ns

Abréviations : Nbre: Nombre, HR: Hazard ratio, ns: non significatif

Tableau 2: Survie sans récidive et survie globale dans les essais de phase III des IA

Si l'augmentation de la survie sans récidive se traduit par une augmentation de la survie globale dans certains types de cancer comme le cancer colorectal, cet impact n'est pas si évident dans le cancer du sein pour plusieurs raisons:

- Même si la définition de la survie sans récidive varie entre les essais thérapeutiques, ils incluent tous la récidive locale et l'apparition d'un nouveau cancer du sein primitif dont l'impact sur la survie global reste minime.
- L'allongement du délai de rechute des patientes sous Anastrozole d'emblée semble être compensé par le délai de survie allongé après rechute des patientes sous Tamoxifène.
- L'augmentation de la survie sans récidive semble être contre-balancée par une augmentation du taux de décès dû à des causes distinctes du cancer du sein (cardiovasculaire, cancer secondaire, autres...).

C'est ainsi que l'on observe dans l'étude ATAC à 33, 68 et 100 mois, dans le bras Anastrozole une augmentation constante du nombre de décès dû à des causes autres alors que le bénéfice sur la survie des patientes ayant présenté une récidive demeure stable avec un taux de décès constant [137].

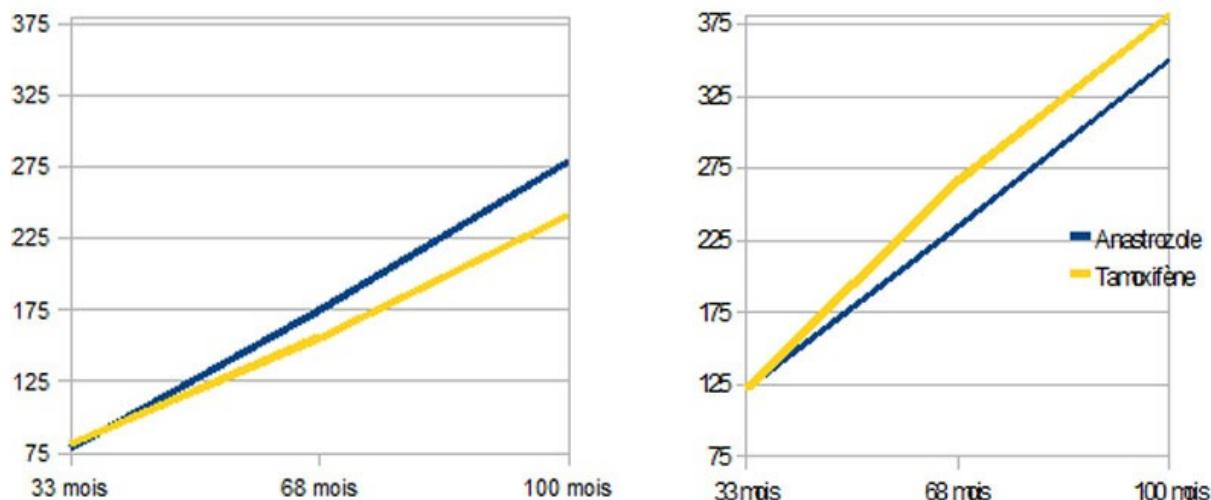


Illustration 5: Nombre de décès sans (gauche) et avec récurrence (droite) du cancer du sein à 33, 68 et 100 mois de l'essai ATAC

Le recul n'est donc pas suffisant et les études devront préciser le bénéfice réel sur la survie globale de ces nouvelles molécules dont l'apport sur le bénéfice en terme de survie sans récidive semble indiscutable.

Indication des inhibiteurs de l'aromatase

Actuellement, les IA représentent, en adjuvant, pour le cancer du sein précoce de la femme ménopausée, le traitement de référence. L'expression des récepteurs hormonaux, aux œstrogènes ou à la progestérone, est prédictive de la réponse à l'hormonothérapie et doit donc être recherchée. L'hormonothérapie adjuvante n'apporte aucun bénéfice réel quand elle est prescrite en leur absence [120,142,151].

De plus, la période ménopausique doit être une certitude et un préalable à cette thérapeutique. En effet, en pré-ménopause, la molécule n'agit que partiellement sur l'aromatase ovarienne entraînant par l'hypo-œstrogénie induite, une stimulation des gonadotrophines via un feed back positif avec pour conséquence une stimulation de l'ovaire. [42].

Modalité, séquence et durée d'administration des inhibiteurs de l'aromatase

La séquence optimale d'une hormonothérapie est celle apportant la meilleure survie globale, le minimum d'effets secondaires sévères et la meilleure tolérance.

L'absence de preuve de bénéfice sur la survie globale fait que le marqueur prédictif de survie retenu est la survie sans récidive.

Les trois IA actuellement commercialisées, évaluées selon 3 modes d'administration adjuvante, ont montré un gain d'efficacité par rapport au Tamoxifène [16,32,38,64,68,86,87,89,108].

Cependant, quelle est la meilleure séquence thérapeutique? Quel schéma optimal d'administration proposer entre le séquentiel ou le continu? Ces questions restent à ce jour sans réponse évidente.

Comme nous l'avons déjà vu, le schéma séquentiel étudié dans l'essai BIG1-98 semble intéressant mais il est trop tôt pour conclure.

On peut simplement penser à l'heure actuelle qu'en cas d'intolérance aux IA, changer pour un Tamoxifène est une alternative raisonnable au vu du faible risque de récurrence sous traitement séquentiel [31].

Enfin, la durée optimale d'administration des IA n'est à ce jour pas établi.

Actuellement, des études de phase III, dont les essais NSABP B-42 et MA.17R, sont en cours pour faire la lumière et évaluer l'intérêt d'administration au delà des 5 ans retenus.

En pratique, de nombreux oncologues ont déjà pris le parti de dépasser ce délai chez les patientes à haut risque de récidive [31,69,110].

<i>Indications</i>	<i>Arimidex *</i> <i>Anastrozole</i>	<i>Aromasine *</i> <i>Exemestane</i>	<i>Fémara*</i> <i>Létrozole</i>
<i>RH-</i>	Non	Non	Non
<i>Adjuvant FrontLine</i>	Oui	Non	Oui
<i>Adjuvant Switch après Tamoxifène</i>	Oui	Oui	Oui
<i>Stade avancé 1ère ligne</i>	Oui	Non	Oui
<i>Stade avancée 2ème ligne</i>	Oui	Oui	Oui
<i>Néoadjuvant</i>	Non	Non	Non
<i>Prolongation</i>	Non	Non	Oui

Tableau 3: AMM des inhibiteurs de l'aromatase en France en 2010

L'inhibiteur de l'aromatase optimal

Le même profil semble exister entre les différents IA avec un mode d'action identique.

Mais comme pour le schéma et la durée de prise optimums, les preuves manquent à ce jour et des essais actuels de phase III, ACOSOG Z1031, MA 27 et FACE « Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation », comparant les molécules entre elles sont en cours [80].

Effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : osseux, cardiovasculaire, et néoplasique

Nous n'aborderons pas ici les effets indésirables étudiés pour ce travail, ils seront largement évoqués au cours de notre discussion.

Perte osseuse et risque ostéoporotique

Physiologie osseuse: quelques rappels

L'os est un organe en renouvellement constant et son remodelage est assuré par l'activité séquentielle de cellules spécialisées en équilibre: les ostéoblastes dits « ostéoformateurs » et les ostéoclastes dits « ostéolytiques » [76].

Cet équilibre, dont l'avantage est à la synthèse en période d'adolescence, s'inverse à la ménopause avec l'installation de la carence œstrogénique.

En effet, les œstrogènes jouent un rôle double dans le métabolisme osseux : inhibition de la résorption induite par les ostéoclastes et stimulation de la synthèse via les ostéoblastes.

Ceci est possible grâce à l'équipement cellulaire des ostéoblastes permettant une réponse à l'action des stéroïdes et leur métabolisme:

- Possession de deux isoformes du récepteur aux œstrogènes (RE *alpha* et RE *beta*)
- Possession d'un récepteur aux androgènes
- Possession de l'aromatase P450

Bien que persistante, à la ménopause, la vitesse de perte osseuse se ralentit au bout de 5 à 10 ans.

Les androgènes ont aussi un impact sur le métabolisme osseux. Leur action se traduit surtout par une formation supérieure à la résorption. De plus, il semble que la sensibilité aux récepteurs androgéniques soit augmentée par la carence œstrogénique avec pour résultante une exacerbation de l'action ostéoformatrice [30].

Risque fracturaire des inhibiteurs de l'aromatase

L'activité aromatase du tissu osseux constitue, après la ménopause, un mécanisme majeur de la production d'œstrogène et de trame osseuse.

L'utilisation prolongée des IA tend à augmenter le risque de dommage sur le squelette. Leur effet sur le métabolisme osseux est dû à la réduction systémique et locale de la production d'œstrogène entraînant un catabolisme accru associé à un risque fracturaire augmenté [96].

Il n'existe aucune étude comparative directe de la perte de masse osseuse induite par les différents IA.

Les effets osseux ont été évalués à partir des 3 données suivantes: le taux de fracture, les variations de densité minérale osseuse (DMO) et les variations des marqueurs du remodelage osseux.

Essai	Suivi (mois)	IA	Comparatif	p
ATAC [64,83]	68		<i>vs Tamoxifène</i>	
Fracture (%)		11,0	7,7	<0,0001
Ostéoporose (%)		11,0	7,0	<0,0001
BIG 1-98 [32]			<i>vs Tamoxifène</i>	
Fracture (%)	25,8	5,7	4,0	<0,0001
Fracture (%)	60,5	7,5	5,7	<0,001
IES [38]	58		<i>vs Tamoxifène</i>	
Fracture (%)		7,0	4,9	0,003
Ostéoporose (%)		9,2	7,2	0,01
MA-17 [67]	30,6		<i>vs Placebo</i>	
Fracture (%)		8,1	6,0	0,25
Ostéoporose (%)		5,3	4,6	0,003

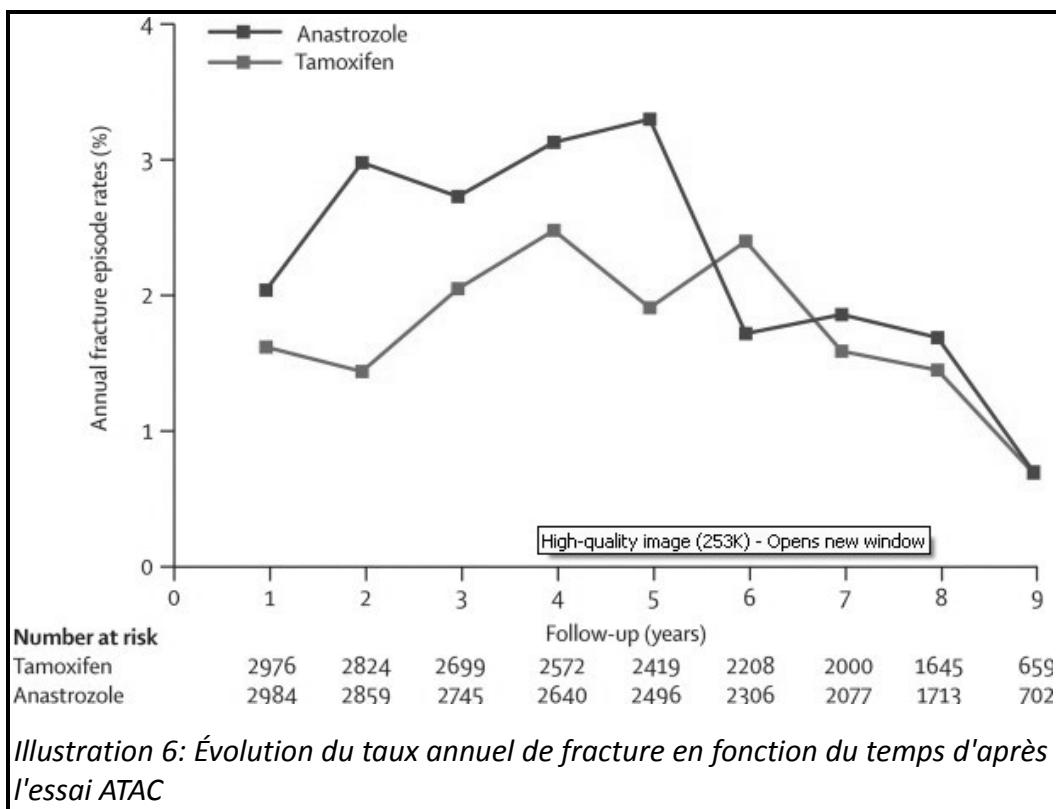
Tableau 4: Incidence des fractures chez des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase selon différentes études

- Le Létrozole :
 - L'étude MA.17 observe à 30,6 mois de suivi moyen, une augmentation significative du nombre de nouveaux cas d'ostéoporose chez les patientes sous Létrozole comparativement aux patientes sous placebo (209 contre 155 soit 8,1

contre 6%, p=0,003). L'augmentation du taux de fractures n'est pas significativement différente de celle sous placebo (5,3% contre 4,6%, p=0,25) [68].

- L'étude BIG 1-98 retrouve à 25,8 mois de suivi moyen un taux de fractures significativement plus élevé dans le groupe Létrozole comparativement au groupe Tamoxifène, tendance qui se confirme à 60,5 mois (7,5% contre 5,7%) (p<0,001) [32].
- L'Anastrozole :
 - L'étude ATAC retrouve à 5 ans de traitement, une incidence fracturaire plus élevée de 3,3% dans le groupe traité par Anastrozole par rapport au Tamoxifène, soit 11% contre 7,7% (p<0,0001). Ceci est vérifié notamment pour les fractures vertébrales : 45 (1,5%) sous Anastrozole et 27 (1%) sous Tamoxifène. Par contre, le nombre de fractures de hanche est similaire dans les 2 groupes, soit 37 (1,2%) sous Anastrozole et 31 (1%) sous Tamoxifène (p=0,5) [64, 83,149].

A 100 mois de suivi moyen, le taux fracturaire annuel ne s'est pas accru après l'arrêt de traitement et il n'existe pas de différence du taux annuel de fractures entre les deux groupes, soit 146 fractures (1,56%) dans le groupe Anastrozole contre 143 (1,51%) dans l'autre, RR=1,03. L'augmentation du taux de fractures semble donc être liée à l'utilisation active d'Anastrozole sans effet rémanent à son arrêt. Mais ce taux chute aussi dans le groupe sous Tamoxifène laissant supposer une sous estimation du nombre de fractures rapporté [64].



- L'évolution de la DMO a été étudiée dans un sous groupe de patientes de l'étude ATAC. Mesurée au niveau lombaire et à la hanche, elle diminue significativement dans le groupe Anastrozole à cinq ans avec une perte osseuse respective des sites sus-cités de 6,08 et 7,24% et un gain de 2,77% et 0,74% dans le groupe Tamoxifène seul.

Même si la perte osseuse se poursuit en plateau pendant les cinq années d'administration de l'Anastrozole, son ampleur semble insuffisante pour rendre une femme avec une DMO initialement normale, ostéoporotique sur des critères radiologiques [57].

- L'Exemestane:
 - L'étude IES, retrouve à 58 mois de suivi en moyenne, un taux de fractures plus important avec l'Exemestane comparé aux patientes sous Tamoxifène (7,0% contre 4,9% ; $p=0,003$). De même, l'incidence d'apparition d'une ostéoporose est augmentée dans le groupe sous IA (9,2% contre 7,2% ; $p=0,01$). Enfin, alors que

des expérimentations animales tendaient à prouver le contraire, on note une augmentation des marqueurs du remodelage osseux sous Exemestane [38].

- Notons cependant que comme avec l'Anastrozole, aucune patiente avec une DMO initiale normale n'a développé d'ostéoporose [35].

Pour conclure, les IA de troisième génération, stéroïdiens ou non stéroïdiens, indépendamment de leur structure, exercent une action similaire sur le métabolisme osseux entraînant une perte osseuse et un sur-risque fracturaire.

En pratique clinique

L'incidence fracturaire sous IA, bien que supérieure à celle observée sous Tamoxifène, reste faible ne faisant pas retenir de contre-indication osseuse à l'instauration du traitement.

En considérant les résultats des études précédentes, il apparaît que les effets osseux des IA sont prévisibles facilitant ainsi la prise en charge.

L'importance d'une évaluation initiale à la recherche d'autres facteurs de risque ostéoporotiques surajoutés et d'une surveillance de l'état osseux doit être retenue.

Une ostéodensitométrie de base devra être réalisée avant l'instauration du traitement associée à un dosage de la vitamine D et du calcium pour supplémenter une carence éventuelle.

Par la suite, un suivi de la DMO devra être assuré afin de dépister précocement une perte osseuse pour une prise en charge précoce [75].

Effets cardiovasculaires

L'effet cardioprotecteur des œstrogènes endogènes diminue avec la ménopause. Cet effet s'accélère avec l'administration des IA et la rapide réduction d'œstradiol circulant [65,66,126].

L'altération du profil lipidique est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et établi.

Cependant, ce risque doit être estimé de façon globale en tenant compte des facteurs associés comme l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et l'obésité [158].

De par son action androgénique, l'Exemestane aurait un effet cardioprotecteur théorique [7].

Profil lipidique et inhibiteurs de l'aromatase

Le profil lipidique semble peu perturbé sous Anastrozole [119].

Néanmoins, les essais ATAC et ITA retrouvent plus fréquemment une hypercholestérolémie dans le groupe sous Anastrozole comparativement à celui sous Tamoxifène (9% contre 3%, $p<0,0001$). Mais, l'absence de données sur le profil lipidique initial ne permet pas d'apprécier son évolution [16].

Dans l'essai BIG1-98, 50,6% des patientes sous Létrozole présentaient une hypercholestérolémie contre 24,6% sous Tamoxifène ($p<0,001$). Dans 90% des cas, le dosage était réalisé chez des patientes non à jeun et plus de 80% de ces dyslipidémies sous Létrozole étaient de grade I et ne nécessitaient donc pas de traitement [32].

Conclure sur l'effet péjoratif des IA ou bénéfique du Tamoxifène sur le profil lipidique au vu de ces résultats est donc difficile.

L'essai MA17 ne retrouve pas de différence significative concernant le bilan lipidique dans les 2 groupes étudiés .

Cependant, la sous étude MA-17L qui compare les profils lipidiques des patientes sous Létrozole à celles sous placebo retrouve une perturbation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides par rapport aux taux de base effectués à la randomisation.

Ceci pourrait être attribué à la levée de l'effet bénéfique du Tamoxifène [154].

L'essai LEAP (Letrozole, Exemestane and Anastrozole Pharmacodynamics) mené par McCloskey et al est une étude ouverte, multicentrique, randomisée, réalisée chez 102 femmes ménopausées, volontaires saines, étudiant le profil lipidique des 3 IA délivrés pendant 24 semaines [115].

Concernant le cholestérol total et les triglycérides, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 IA à la fin de l'étude.

On note à 12 et 24 semaines dans le groupe Exemestane une augmentation significative des ratios LDL/HDL, surtout due à la diminution de la fraction HDL plus qu'à l'augmentation du LDL et apolipoprotéine-B/A-I.

Des essais spécifiques étudiant la variabilité du profil lipidique et leurs conséquences cliniques sous IA restent donc à réaliser.

Évènements cardiovasculaires et inhibiteurs de l'aromatase

La crainte face à ces potentielles perturbations biologiques serait leur traduction clinique en conséquence.

L'essai ATAC n'a pas permis de retrouver de différence significative d'incidents cardiovasculaires entre l'Anastrozole et le Tamoxifène. Notons que seuls les effets ischémiques ont été rapportés [25].

Dans l'essai BIG1-98, alors que tous les événements sont rapportés, aucune différence significative portant sur les événements cardiovasculaires n'est notée entre le Tamoxifène et le Létrozole. Cependant, on note plus d'évènements de grade de 3 à 5 chez les patientes sous Létrozole (2,1% contre 1,1%, p<0,0001) [32].

L'interprétation de ces données ne peut être concluante. Il s'agit en effet de l'étude de sous groupes sans évaluation cardiovasculaire préalable comparés à un groupe sous Tamoxifène à l'effet cardioprotecteur probable. De plus, certaines patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie à base d'anthracycline, connue pour sa cardotoxicité.

Aussi, la comparaison entre le Létrozole et un placebo ne met pas en évidence de différence du taux d'évènements cardiovasculaires [68].

Rappelons que la majorité des études restent critiquables par leur comparaison au Tamoxifène, par leur durée trop courte pour voir l'apparition d'évènement, par le manque de

collection des facteurs de risque des patientes incluses et enfin, par la disparité de recueil et la définition même des effets secondaires cardiovasculaires.

Étude	Nombre	Suivi(mois)	Évènements CV		
			IA	Tamoxifène	p
ATAC [25]	6241	68	127(4,1%)	104(3,4%)	0,1
BIG 1-98 [32]	4895	51	134 (5,5%)	122 (5%)	0,48
<i>Ischémie coronarienne</i>			54 (2,2%)	41 (1,7%)	0,21
<i>Insuffisance cardiaque</i>			24 (1%)	14 (0,6%)	0,14
<i>Autre événement CV*</i>			19 (0,8%)	6 (0,2%)	0,01
ARNO95/ABCSG8 [87]	3199	28	3 (<1%)	2 (<1%)	1
IES** [38]	4658	56	483 (20,8%)	441 (18,9%)	0,09
<i>Ischémie coronarienne</i>			229 (9,9%)	200 (8,6%)	0,12
<i>Autre événement CV*</i>			261 (11,3)	262 (11,2%)	0,96
ITA [16]	448	64	17 (7,6%)	14 (6,2%)	0,6
			IA	Placebo	
MA-17 [68]	5149	30	149 (5,8%)	144 (5,6%)	0,76
<i>IDM</i>			30 (0,3%)	11 (0,4%)	
<i>Angor</i>			31 (1,2%)	23 (0,9%)	

** événements rapportés pendant et après le traitement

*Comprend anévrisme, anévrisme aortique, rupture d'anévrisme aortique, dilatation aortique, sténose aortique, athérosclérose, athérosclérose oblitérante, sténose artérielle fémorale, angiopathie hypertensive, sténose artère iliaque, claudication intermittente et autres événements CV non spécifiés

Abréviations: CV: Cardiovasculaire

Tableau 5: Incidence des événements cardiovasculaires dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase

Accidents thromboemboliques et inhibiteurs de l'aromatase

On retrouve, de façon significative et dans la majorité des études, moins d'événements thromboemboliques sous IA que sous Tamoxifène.

Évènements thromboemboliques					
Étude	Nombre	Suivi(mois)	IA	Tamoxifène	p
ATAC [64]	6241	68	48(1,6%)	74(2,4%)	0,02
BIG 1-98 [32]	4895	51	50 (2%)	94 (3,8%)	<0,001
ARNO95/ABCSG8 [87]	3199	28			
			<i>Thromboses</i>	3 (<1%)	0,03
			<i>Emboles</i>	12 (<1%)	0,06
IES** [38]	4658	56	45 (1,9%)	72 (3,1%)	0,01
ITA [16]	448	64	10 (2,2%)	20 (4,4%)	0,2
			IA	Placebo	
MA-17 [68]	5149	30	11 (0,4%)	6 (0,2%)	0,76

Abréviations: CV : Cardiovasculaire. **: évènements rapportés pendant le traitement et après le traitement.

Tableau 6: Incidence des évènements thromboemboliques dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase

Accidents vasculaires cérébraux et inhibiteurs de l'aromatase

Bien que moins d'accidents vasculaires cérébraux semblent survenir avec les IA, l'impact sur la survie n'a pas été clairement démontré et les différences ne sont pas toujours significatives.

Étude	Nombre	Suivi(mois)	IA	Tamoxifène	p
ATAC [64]	6241	100	64(2,1%)	91(2,9%)	0,03
		<i>Pendant le traitement</i>	20 (0,16%)	34 (0,28%)	0,06
		<i>Après le traitement</i>	22 (0,24%)	20 (0,21%)	
BIG 1-98 [32]	4895	51	34 (1,4%)	35 (1,4%)	0,9
ARNO95/ABCSG8 [87]	3199	28	<1%	<1%	0,64
IES** [38]	4658	56	58 (2,5%)	56 (2,4%)	0,89
			IA	Placebo	
MA-17 [67]	5149	30	17 (0,7%)	15 (0,6%)	

** évènements rapportés pendant le traitement et après le traitement.

Tableau 7: Incidence des accidents vasculaires cérébraux ou transitoires dans les essais de phases III des inhibiteurs de l'aromatase

En pratique clinique

La tolérance cardiovasculaire des IA n'est donc pas bien connue sur le long terme.

Aucune recommandation officielle n'existe à ce jour.

Une prise en charge globale est nécessaire avec une recherche initiale de facteur de risque cardiovasculaire et un dosage du profil lipidique associé à une surveillance régulière tout au long du traitement.

Risque Néoplasique: cancer de l'endomètre

De façon significative, on retrouve moins de cancers de l'endomètre sous IA que sous Tamoxifène [25,32,64].

Une analyse spécifique de l'effet de l'Anastrozole sur l'endomètre a été réalisée sur un sous groupe de 285 patientes incluses dans l'essai ATAC. Ainsi, de manière non significative, on voit que l'épaisseur de l'endomètre reste inférieure à 5mm sous IA alors qu'il passe de 3 à 7mm sous Tamoxifène. Ces modifications sont essentiellement dues à l'apparition de polypes [50].

<i>Étude</i>	Nombre	Suivi(mois)	<i>Cancer de l'utérus</i>		
			IA	Tamoxifène	p
ATAC [64]	6241	100			
			4 (0,03%)	12 (0,1%)	
			1 (0,01%)	12 (0,13%)	
			5	24	0,0004
BIG 1-98 [32]	4895	51	4	16	<0,05
ARNO95/ABCSG8 [87]	3199	28	1 (<1%)	7(<1%)	0,069
IES [38]	4658	56			>0,5

Tableau 8: Cancers de l'utérus observés dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase

Troubles cognitifs

Admettre les effets neuro-protecteurs de l'oestradiol nous amène à nous interroger sur le risque d'une altération accélérée des fonctions supérieures par les IA.

Quelques études ont été menées à partir de sous-groupes des grands essais thérapeutiques. Selon leurs premières conclusions, les IA seraient plus néfastes que les SERMS et l'Anastrozole serait au premier rang des accusés.

Cependant, des données plus précises manquent pour répondre à cette question. Des études supplémentaires seront nécessaires pour faire la lumière sur l'influence des IA sur la sphère cognitive [1].

Autres effets secondaires: Troubles musculosquelettiques et syndrome climatérique

Conséquences de modifications hormonales profondes, la période de ménopause s'accompagne classiquement d'une symptomatologie associant douleurs musculaires et articulaires pour laquelle la prévalence est maximale entre 50 et 59 ans. Ces symptômes ont tendance à régresser avec l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause [107].

De très nombreuses observations rapportent, chez ces patientes, une exacerbation de douleurs articulaires et musculosquelettiques dès les premières semaines d'instauration d'un IA [60].

Celle-ci semble être due à la chute brutale des taux plasmatiques résiduels d'oestradiol à l'action potentiellement anti-nociceptive et immunomodulatrice.

Même si la physiopathologie de ce phénomène n'est actuellement pas élucidée, le lien œstrogène/arthrite semble s'expliquer par l'action inhibitrice de l'oestradiol sur certains médiateurs de l'inflammation tels que le CD-16, TNF α 1 et IL1b [146].

De la même façon, alors que les symptômes du climatère n'était qu'un lointain souvenir, on décrit, après l'introduction d'un IA et ce parfois plus d'une vingtaine d'années après l'installation de la ménopause, un syndrome climatérique typique associant bouffées de

chaleur, sueurs diurnes et nocturnes. La chute d'œstradiol est également incriminée dans l'explication de la symptomatologie [74].

Contrairement aux effets secondaires sur le métabolisme osseux ou sur le système cardiovasculaire, il s'agit là d'effets indésirables cliniques, donc ressentis avec à court ou moyen terme un risque d'altération de la qualité de vie chez une population fragilisée par une séquence thérapeutique lourde et une maladie grave et chronique.

Comme nous l'avons largement évoqué, les IA font partie intégrante de la stratégie thérapeutique des patientes traitées pour un cancer du sein RH+ et ce, au même titre que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Il s'agit d'un traitement chronique dont l'efficacité s'établit sur le long terme et comme tout traitement de ce type, un des challenges est l'adhésion totale des patientes. Rappelons que selon l'OMS, seuls 50% des patients suivent correctement leur thérapeutique dans le cadre d'une maladie chronique.

Point clé de l'observance des traitements au long cours, leur tolérance doit être connue, anticipée et optimisée.

Le but du travail que nous allons maintenant développer est d'avoir une photographie, dans la dite « vraie vie » que représente la pratique clinique, de la fréquence d'effets indésirables rencontrés chez nos patientes sous inhibiteurs de l'aromatase, de leur qualité de vie et de leur adhésion au traitement.

CHAPITRE 2 : TOLERANCE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE -
ENQUETE TRANSVERSALE CHEZ 106 PATIENTES EN LORRAINE

MATERIEL ET METHODE

Schéma de l'étude

Type et lieu de l'étude

Nous avons mené une étude transversale à partir d'un questionnaire auto-administré chez des patientes prises en charge pour un cancer du sein dans les services de Gynécologie Obstétrique des Hôpitaux Maternité de Metz HMM et d'Oncologie Médicale du Centre Alexis Vautrin CAV.

Objectif principal de l'étude

Le principal objectif de l'étude est d'évaluer, sous inhibiteur de l'aromatase prescrit dans le cadre d'une hormonothérapie adjuvante, la fréquence des effets secondaires rhumatologiques à type de troubles musculosquelettiques (arthralgies et douleurs musculaires) et gynécologiques à type de syndrome climatérique.

Objectifs secondaires de l'étude

Les autres objectifs sont:

- L'évaluation de l'impact des effets secondaires rencontrés sur l'observance thérapeutique.
- La recherche de facteurs de risque au développement de ces effets secondaires.
- L'évaluation de l'impact de la symptomatologie sus-citée sur la qualité de vie des patientes.

Population étudiée

Critères d'inclusion

- Patientes ménopausées de plus de 50 ans.
- Cancer du sein invasif à un stade précoce.

- Tumeur mammaire exprimant des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et /ou à la progestérone en anatopathologie.
- Hormonothérapie adjuvante parmi : ARIMIDEX 1mg/j ou FEMARA 2,5mg/j ou AROMASINE 25mg/j.
- Absence de prise antérieure de Tamoxifène.
- Recul d'au moins un an après introduction de l'hormonothérapie adjuvante.

Le traitement initial pouvait associer chirurgie +/- chimiothérapie +/- radiothérapie.

La période d'une année après introduction de l'hormonothérapie a été choisie à partir de la durée d'installation des effets secondaires décrite dans la littérature.

Critères de non inclusion

- Cancer du sein à un stade avancé.
- Cancer du sein récidivant.
- Statut des récepteurs hormonaux non connu ou négatif (RH-).
- Antécédent d'une pathologie rhumatologique inflammatoire chronique (type polyarthrite rhumatoïde, pseudo polyarthrite rhizomélique) ou d'une pathologie systémique à traduction rhumatologique (lupus érythémateux disséminé, rhumatisme psoriasique) ou toute autre pathologie microcristalline, fibromyalgie ou douleurs chroniques non étiquetées.
- Inaptitude physique ou psychique à remplir le questionnaire.

Méthode d'observation

Procédure

Cette étude transversale a été réalisée par questionnaire auto-administré par envoi postal des mois de Mars à Juin 2010.

Le recueil des données a été fait de deux façons en fonction des sites de suivi:

- Les patientes prises en charge à HMM ont été sélectionnées à partir du site internet de réunion de concertation pluridisciplinaire « e-rcp ». Ce site permet l'accès au dossier médical informatisé de toutes les patientes prises en charge pour cancer gynécologique.
- Les patientes prises en charge au CAV ont été sélectionnées à partir de la liste de suivi ostéodensitométrique du service d'Endocrinologie Brabois du CHU de Nancy.

Les patientes du site HMM ont été contactées par mes soins par téléphone pour explication des objectifs et modalités de l'étude et obtention de leur accord oral.

Les patientes du CAV ont été rencontrées dans le cadre de leur suivi osseux lors de leur rendez-vous programmé en Endocrinologie.

Après accord, un questionnaire leur a été adressé par courrier ou remis en main propre. Chaque questionnaire était accompagné d'un courrier rappelant les objectifs de l'étude (Annexe 2) et d'une enveloppe affranchie pour la réponse.

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel version 97-2003.

L'analyse statistique des données recueillies a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.2, dans le service d' Épidémiologie et Évaluation Cliniques du CHU de Nancy.

Le questionnaire

Le questionnaire a été élaboré à partir de questionnaires standardisés utilisés dans la littérature actuelle abordant le thème de la qualité de vie des patientes sous IA.

Une première version dite « pilote » a été soumise à 3 personnes hors du milieu médical et ne disposant pas de connaissance précise sur le cancer du sein et à 1 patiente suivie pour cancer du sein sous Tamoxifène.

En fonction de leurs remarques, le questionnaire a été modifié afin de le rendre le plus compréhensible possible.

Le questionnaire comporte 5 parties (Annexes 3) :

- Un recueil de données personnelles et médicales générales:

Date de naissance, données auxologiques, antécédents médicaux généraux, traitement suivi.

- Un recueil de données médicales accès sur le cancer du sein:

Type de prise en charge chirurgicale, réalisation d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie, type d' hormonothérapie et date d'instauration.

Les patientes n'ayant pas bénéficié d'un curage axillaire ont été rappelées pour préciser si une procédure du ganglion sentinelle a été effectuée.

- Un recueil de données accès sur les troubles musculosquelettiques TMS.

Évaluation de l'intensité des TMS avant l'instauration de l'hormonothérapie, en cours de traitement et actuellement ; observance thérapeutique et cause de l'inobservance si elle a eu lieu.

Recours à un traitement antalgique et évaluation subjective de son efficacité.

L'intensité de la douleur a été évaluée à l'aide d'une Échelle Visuelle Analogique (EVA) correspondant à une ligne horizontale de 10cm orientée de gauche à droite avec aux extrémités respectives l'indication « *pas de douleur* » et « *douleurs insupportables* ». Des cases non chiffrées étaient placées tout au long de l'échelle pour faciliter la lecture des résultats.

Le calcul de l'EVA moyenne tient exclusivement compte des patientes algiques et non de la totalité des patientes de l'échantillon.

- Une évaluation de qualité de vie par une échelle générique: échelle SF-36 (Medical Outcome Short Form 36)

Il s'agit d'une échelle générique multidimensionnelle d'évaluation de la qualité de vie axée sur la perception par le patient de son état de santé, intégrant à la fois des données sur la

subjectivité des patients mais également des axes plus comportementalistes. Elle est la plus utilisée internationalement avec une large adaptation culturelle.

L'auto-questionnaire SF36 établit des profils à partir de 36 items.

Il explore 8 domaines différents permettant le calcul de huit scores génériques: activités physiques, limitations liées à l'état physique, douleurs physiques, vie sociale et relationnelle, santé psychique, limitations liées à la santé psychique, vitalité, santé générale.

Les huit scores sont standardisés de telle manière que 0 corresponde à la pire qualité de vie et 100 à la meilleure.

Il est possible de calculer, selon les références américaines, par combinaison linéaire des précédentes dimensions, un score résumé physique et un score résumé mental dont la moyenne attendue est de 50 et l'écart type attendu est de 10.

Les critères de cette population américaine de référence sont : âge moyen de 58 ans, entre de 18 à 98 ans et 57,2% de femmes.

- Une évaluation de qualité de vie par un instrument de mesure de l'incapacité fonctionnelle : échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Il s'agit d'un auto-questionnaire permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle et les capacités de réalisation des actes de la vie quotidienne au cours des huit derniers jours.

Il ne s'intéresse pas directement à la fonction d'un organe (par exemple la mobilité ou la force d'une articulation) mais aux interactions réelles du patient avec son environnement.

Il est composé de 20 questions principales, subdivisées en 8 questions sur la capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Chaque question se situe sur une échelle de 0 (aucune difficulté à la réalisation de l'activité) à 3 (impossibilité à la réalisation de l'activité). Si le patient signale qu'il doit utiliser un moyen auxiliaire dans l'une des questions, le score s'élève automatiquement à 3.

Le calcul du score simple et le temps moyen de remplissage de cinq minutes en font un instrument d'évaluation utilisable en pratique clinique quotidienne.

Le score HAQ est de type ordinal. S'il double, la limitation fonctionnelle ne double pas forcément. Par conséquent, l'interprétation se base en premier lieu sur l'évolution de la maladie: progression, régression ou stabilisation.

Son adaptation en français a été faite pour les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde; cependant il a été largement utilisé pour d'autres maladies [130].

- Une évaluation de la qualité de vie à partir d'une échelle spécifique : MENQOL (Menopause Specific Quality of Life)

Il s'agit d'un instrument validé évaluant à travers 29 items l'impact de la ménopause sur quatre sphères: physique, vasomotrice, psychosociale et sexuelle.

Le questionnaire est en anglais et aucune adaptation culturelle française n'existe. Il n'est donc pas valide tel qu'il est présenté dans ce travail.

Néanmoins, traiter de la qualité de vie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein sous hormonothérapie adjuvante sans aborder la sphère intime et les troubles vasomoteurs nous paraissait incomplet.

C'est pourquoi, nous avons sélectionné et traduit du MENQOL 7 items :

- 3 relevant de la sphère vasomotrice
- 1 relevant de la sphère physique
- 3 relevant de la sphère sexuelle

Cette adaptation directe et non validée ne nous autorise pas au calcul d'un score.

Méthode d'évaluation statistique

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur l'objectif principal de l'étude, à savoir, l'obtention d'une estimation de la fréquence des effets secondaires à +/-10 points par rapport à une moyenne de 50.

Nous avons basé notre calcul sur les résultats obtenus par l'étude ATAC, soit 35% de patientes ayant présenté des arthralgies ou douleurs musculaires sous IA.

Pour obtenir la précision annoncée, un effectif de 88 sujets était nécessaire.

Analyse descriptive

Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, leur écart-type et l'étendue des valeurs.

Les variables qualitatives ont été exprimées par les effectifs et les pourcentages correspondants pour chacune des modalités de réponse.

Cette analyse a comporté:

- ✗ Une description des caractéristiques cliniques des patientes incluses : âge, poids, taille, facteurs de risques, antécédents médico-chirurgicaux et traitement suivis .
- ✗ Une description des données spécifiques au cancer du sein et à sa prise en charge médicale et chirurgicale. Plus particulièrement, un calcul de la fréquence des douleurs secondaires à l'instauration du traitement par IA a été effectué afin de répondre à l'objectif principal de cette étude.
- ✗ Une description de la qualité de vie des patientes (SF-36 et HAQ) et de la survenue de symptômes climatériques.

Analyse comparative

Des analyses bivariées ont été menées pour répondre aux objectifs secondaires de cette étude :

- ✗ Analyse comparative de l'observance thérapeutique entre les patientes ayant signalé l'apparition de douleurs secondaires à l'instauration du traitement par anti-aromatases et celles n'en ayant pas signalé ;
- ✗ Analyse comparative des scores de qualité de vie (SF-36 et HAQ) entre les patientes ayant présenté des effets secondaires du traitement par inhibiteur de l'aromatase et celles n'en ayant pas présenté ;

- ✗ Analyse comparative du score de qualité de vie SF-36 entre les patientes de l'étude et la population générale sur la base des scores mesurés dans l'enquête décennale santé 2002-2003 de l'INSEE par classe d'âge (45-64 ans ; 64-74 ans ; >=75ans).
- ✗ Comparaison des caractéristiques cliniques des patientes ayant présenté des effets secondaires du traitement par inhibiteur de l'aromatase avec celles des patientes n'en ayant pas présenté afin d'identifier d'éventuels facteurs de risques de développer ces effets non souhaités.

La comparaison de la distribution des variables quantitatives entre 2 groupes a été effectuée à l'aide d'un test t de Student (comparaison des moyennes) lorsque les conditions d'application étaient respectées (distribution normale de la variable dans les deux groupes ; égalité des variances entre les deux groupes). Dans le cas contraire, un test de Wilcoxon (comparaison des médianes) a été effectué ou un test des rangs signés (comparaison de moyenne) pour les comparaisons de qualité de vie.

La comparaison des variables quantitatives lorsque le total des groupes était supérieur à 2 a été effectuée à l'aide de l'ANOVA (analyse de variance) lors des conditions d'application respectées. Sinon, un test de Kruskal-Wallis (comparaison de médiane) a été effectué.

La comparaison de la distribution des variables qualitatives entre 2 groupes a été effectuée à l'aide d'un test du Chi² (comparaison des pourcentages) lorsque les conditions d'application étaient respectées (effectifs théoriques tous supérieurs ou égaux à 5). Dans le cas contraire, un test exact de Fisher a été effectué.

Le seuil de significativité (p) retenu pour les tests effectués est de 5 %.

RESULTATS

La population étudiée

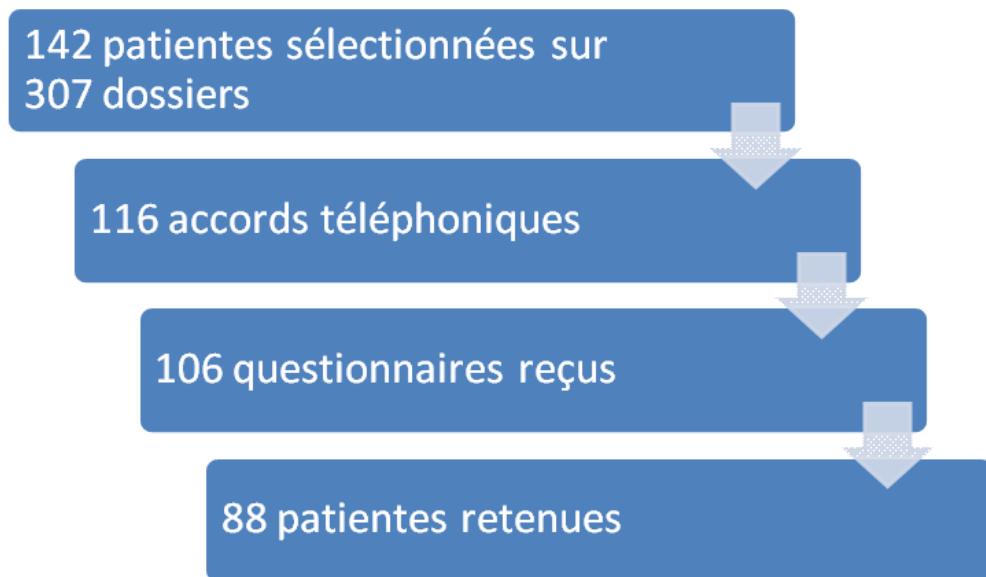


Illustration 7: Recrutement des patientes

Sur les 307 dossiers étudiés, 142 patientes ont été retenues pour l'étude.

Parmi elles, 118 ont pu être contactées par téléphone et 116 ont donné leur accord pour participer à l'étude.

Au total, 106 questionnaires ont été réceptionnés sur les 116 envoyés.

Douze questionnaires étaient incomplets et ont nécessité le rappel des patientes pour complément de réponse.

Dix-huit questionnaires ont été exclus de l'étude pour pathologie intercurrente entraînant une forte altération de la qualité de vie ou remplissage incomplet malgré le rappel : deux polyarthrites rhumatoïdes, une cirrhose hépatique, une maladie de parkinson, une dépression sévère, quatre arthroses sévères pré-existantes, un rhumatisme psoriasique, deux diabètes avec complications multiples.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Total n = 88</i>	<i>Minimal</i>	<i>Maximal</i>
<i>Age, en années, moyenne</i>	65,4	54,8	86,3
<i>55-64 ans</i>	47		
<i>65-74 ans</i>	32		
<i>>75 ans</i>	9		
<i>IMC, en kg/m², moyenne</i>	27,7	17,5	38,5
<i>< 30 kg/m²</i>	62		
<i>> 30 kg/m²</i>	26		
<i>Prise de THS</i>			
<i>Oui</i>	43		
<i>Non</i>	45		
<i>Comorbidités</i>	59		
<i>Diabète</i>	10		
<i>Dysthyroïdie</i>	16		
<i>HTA</i>	34		
<i>Arthrose</i>	40		
<i>Ostéoporose</i>	6		

IMC Indice de masse corporelle Poids/taille², THS Traitement hormonal substitutif, HTA: Hypertension artérielle

Tableau 9: Caractéristiques générales des patientes

Les caractéristiques générales des patientes sont répertoriées dans le tableau 9.

L'âge moyen est de 65,4 ans s'échelonnant de 54,8 à 86,3 ans.

Cinquante neuf patientes présentaient des comorbidités associées, quarante avaient un antécédent d'arthrose.

Vingt six patientes étaient obèses.

Quarante trois ont pris un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Les thérapeutiques anti-cancéreuses

<i>Type de traitement</i>	<i>n=88</i>
<i>Traitements chirurgicaux</i>	88
<i>Mastectomie partielle</i>	70
<i>Mastectomie totale</i>	18
<i>Curage axillaire</i>	76
<i>Procédure du ganglion sentinelle</i>	10
<i>Chimiothérapie adjuvante</i>	40
<i>Radiothérapie adjuvante</i>	83
<i>Hormonothérapie</i>	88
<i>Anastrozole</i>	55
<i>Létrozole</i>	29
<i>Aromasine</i>	4
<i>Inobservance de l'hormonothérapie</i>	10
<i>Arrêt occasionnel</i>	7
<i>Arrêt définitif</i>	3

Tableau 10: Données concernant le traitement du cancer du sein

Le tableau 10 récapitule la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical avec majoritairement une mastectomie partielle et un curage axillaire.

Quarante patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et 83 d'une radiothérapie.

L'hormonothérapie la plus prescrite dans l'étude est l'Anastrozole avec 55 patientes traitées.

Trois patientes ont définitivement arrêté tout traitement par IA et sept n'ont pas été parfaitement observantes.

Troubles musculosquelettiques et syndrome climatérique

Observation des TMS

Douleurs	n (%)	EVA moyenne	Palier I	Palier II ou autres
Avant IA	47 (53,4%)	3,3		
Pendant IA	75 (85,2%)	6		
• <i>Recours Antalgiques</i>	61		58	14
• <i>Efficacité Antalgiques</i>			32	10
Actuellement	64 (72,7%)	5,4		
• <i>Antalgiques</i>	50		44	13
• <i>Efficacité Antalgiques</i>			27	4
Apparition	28 (31,8%)	5,8		
• <i>Recours Antalgiques</i>	22		19	3
• <i>Efficacité Antalgiques</i>			12	NE

Palier I: Antalgique de palier I selon la classification OMS, Palier II: Antalgique de palier II selon la classification OMS, autres: méthodes physiques, corticothérapie. NE= non évaluabile.

Tableau 11: Troubles musculosquelettiques sous inhibiteurs de l'aromatase et recours aux antalgiques

Avant l'instauration de l'hormonothérapie, plus de la moitié des patientes décrivaient des TMS, soit 47 patientes sur 88 avec une EVA moyenne à 3,3.

Par la suite, 75 patientes ont présenté des TMS sous IA avec une apparition chez 28 et l'aggravation d'une symptomatologie préexistante chez 40 d'entre elles, soit une modification du tableau clinique initial chez 68 patientes. L'EVA moyenne était de 6.

Soixante et une patientes ont eu recours à des antalgiques, trente-deux ont été soulagées par un palier I, quatre l'ont été par l'association à un palier II.

Parmi les 28 patientes ayant vu des douleurs apparaître, l'EVA moyenne était de 5,6 ; 22 ont eu recours à un antalgique dont 19 qui ont pris un antalgique de palier I ; parmi celles-ci, 12 ont été calmées par ce traitement seul.

A l'heure actuelle et après plus de 12 mois de traitement, 64 patientes décrivent toujours des douleurs pour une EVA moyenne à 5,4.

Notons qu'aucune personne n'ayant développé des symptômes douloureux dans les premiers mois de traitement par hormonothérapie n'en a développé par la suite.

Par ailleurs, aucune patiente n'a eu recours aux morphiniques.

Impact des TMS sur l'observance thérapeutique

	<i>TTT H Reg*</i>	<i>TTT H Irreg**</i>	<i>p</i>
<i>Apparition TMS</i>	25	3	0,74
<i>TMS pendant IA</i>	76	12	
<i>EVA, moyenne</i>	4,8	7,16	0,0049
<i>Delta EVA, moyenne</i>	3,17	4,66	0,0749

Abréviations: *TTT H Reg: Prise régulière de l'IA; ** TTT H irreg : Prise irrégulière de l'IA., Delta EVA= Variation de l'EVA,

Tableau 12: Troubles musculosquelettiques et observance thérapeutique

Plus que l'apparition des douleurs, c'est l'intensité des TMS qui est significativement liée à la non observance thérapeutique , p=0,0049.

La variation de l'intensité moyenne des douleurs semble être corrélée à l'inobservance mais cette donnée n'est pas significative, p=0,07.

Observation de la symptomatologie climatérique

<i>Troubles climatériques</i>	<i>n=85</i>	<i>EVA moyenne/6</i>	<i>Écart type</i>
<i>Total</i>	80		
<i>Bouffées de chaleur</i>	50	3,8	1,1
<i>Sueurs nocturnes</i>	42	3,2	1,4
<i>Transpiration</i>	41	3,2	1,4
<i>Insomnies</i>	63	3,9	1,4
<i>Sécheresse vaginale</i>	53	4,7	1,3
<i>Altération désir sexuel</i>	46	4,6	1,4
<i>Évitement des relations intimes</i>	31	4,7	1,4
<i>Climatérique + TMS</i>	60		

Climatérique: Symptômes climatériques

Tableau 13: Symptômes climatériques sous inhibiteurs de l'aromatase

Au total, 80 patientes présentent des troubles du climatère.

La majorité de ces femmes se plaint de troubles du sommeil. Les deux autres symptômes les plus fréquents sont les bouffées de chaleur pour 50 d'entre elles et la sécheresse vaginale pour 53.

Concernant les autres troubles vasomoteurs, 42 patientes déclarent avoir des symptômes à type de sueurs nocturnes et 41 de transpiration.

L'altération du désir sexuel et l'évitement des rapports intimes sont rapportés chez respectivement 46 et 31 femmes.

Dans l'échantillon étudié, on retrouve chez 60 patientes l'association TMS et symptômes climatériques.

Facteurs de risque potentiels

Facteurs impliqués dans l'apparition de TMS

De façon significative, seule la chimiothérapie adjuvante est corrélée à l'apparition de TMS, $p=0,02$.

On ne retrouve aucun lien statistique entre l'apparition de TMS et la classe d'âge ou l'âge d'introduction de l'hormonothérapie, l'IMC, le tabagisme, la prise de vitamine D, le curage axillaire ou la procédure du ganglion sentinelle.

	<i>Pas d'apparition de TMS</i> <i>n=60</i>	<i>Apparition de TMS</i> <i>n=28</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>			0,42
<i>55-64</i> n=29		n=18	
<i>65-74</i> n=24		n=8	
<i>>75</i> n=7		n=2	
<i>Age moyen début IA</i>	64,1	62,4	0,28
<i>IMC</i>			0,71
<i><30kg/m²</i> n=43		n=19	
<i>>30kg/m²</i> n=17		n=9	
<i>Tabagisme</i>			0,46
<i>Oui</i> n=5		n=4	
<i>Non</i> n=55		n=24	
<i>Alcool</i>			0,66
<i>Oui</i> n=33		n=14	
<i>Non</i> n=27		n=14	
<i>THS</i>			0,75
<i>Oui</i> n=30		n=13	
<i>Non</i> n=30		n=15	
<i>Chirurgie</i>			0,88
<i>MT</i> n=12		n=6	
<i>MP</i> n=48		n=22	
<i>Curage axillaire</i>			0,32
<i>Oui</i> n=50		n=26	
<i>Non</i> n=10		n=2	
<i>Procédure sentinel</i>	n=8	n=2	0,49
<i>Chimiothérapie</i>			0,02
<i>Oui</i> n=22		n=18	
<i>Non</i> n=38		n=10	
<i>Radiothérapie</i>			0,65
<i>Oui</i> n=57		n=26	
<i>Non</i> n=3		n=2	
<i>Supplémentation Vitamine D</i>			0,65
<i>Oui</i> n=3		n=2	
<i>Non</i> n=57		n=26	

Tableau 14: Facteurs de risque des Troubles musculosquelettiques

Facteurs impliqués dans l'apparition d'un symptôme climatérique spécifique: bouffées de chaleur

	<i>Pas de Symptôme</i> <i>n=38</i>	<i>Symptômes</i> <i>n=50</i>	<i>p</i>
<i>Age</i>			0,06
	55-64 n=15	n=32	
	65-74 n=17	n=15	
	<75 n=6	n=3	
<i>Age moyen début IA</i>	65,6 ans	62,1 ans	0,02
<i>IMC</i>			0,72
	<30kg/m² n=26	n=36	
	>30kg/m² n=12	n=14	
<i>Tabagisme</i>			0,49
	Oui n=5	n=4	
	Non n=33	n=46	
<i>Alcool</i>			0,58
	Oui n=19	n=28	
	Non n=19	n=22	
<i>THS</i>			0,27
	Oui n=16	n=27	
	Non n=22	n=23	
<i>Chimiothérapie</i>			0,75
	Oui n=18	n=22	
	Non n=20	n=28	

Tableau 15: Facteurs de risque des symptômes climatériques

En ne tenant compte que du symptôme « bouffées de chaleur », on retrouve un lien statistique à la limite de la significativité entre la répartition par classe d'âge et la présence de ce symptôme, p=0,06. La tendance serait une diminution des symptômes quand l'âge augmente.

Notons toutefois la répartition inhomogène avec peu de patientes âgées de plus de 75 ans.

On retrouve cette tendance avec une corrélation significative entre les bouffées de chaleur et l'âge d'introduction de l'IA ; les patientes les plus jeunes sont celles ayant présenté majoritairement ces symptômes, p=0,02.

Description de la qualité de vie

Score de qualité de vie HAQ

	<i>Échantillon (moyenne)</i>	<i>Écart-type</i>	<i>Médiane</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>Minimale</i>	<i>Maximale</i>
HAQ	0,5	0,5	0,4	0	0,6	0	2,1

Tableau 16: Score HAQ des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase

Le score HAQ des patientes de l'échantillon se situe à une moyenne de 0,5+/- 0,5 sur une échelle de 0 à 3. La distribution est très variable et s'échelonne de 0 à 2,1.

On note que le score moyen pour 25% des patientes est de 0,0 (Q1) et pour 75% d'entre elles de 0,6 (Q3).

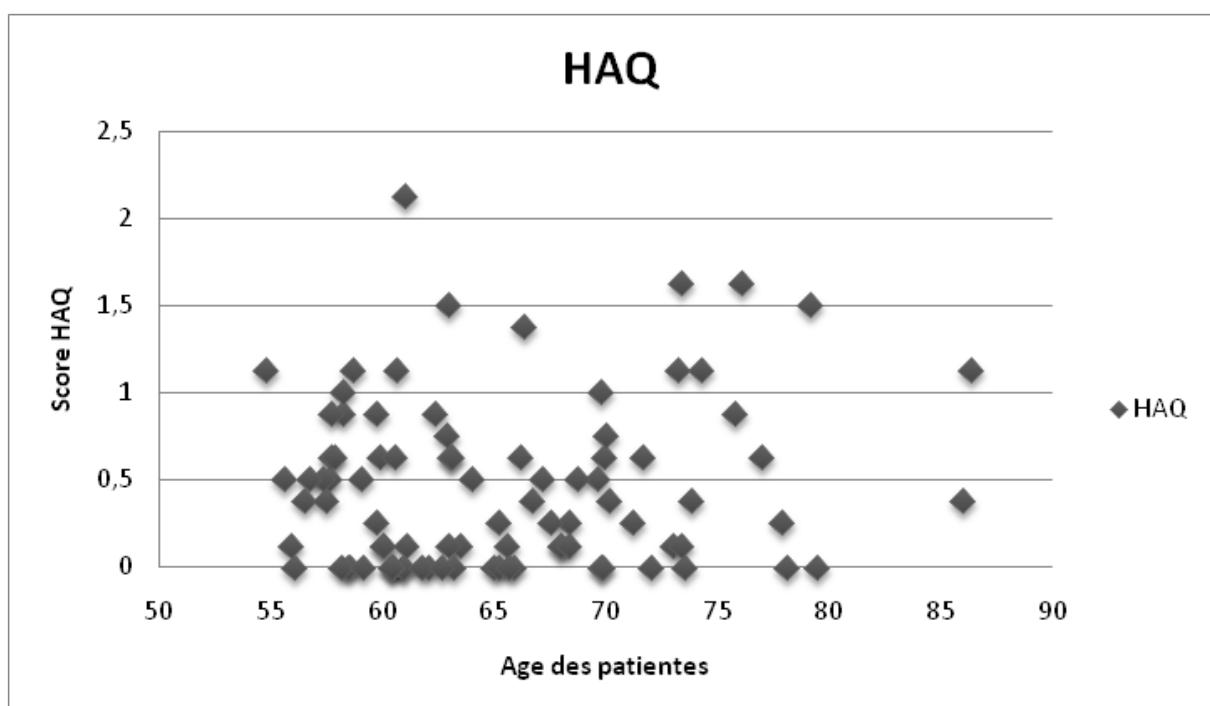


Illustration 8: Répartition du score HAQ dans l'échantillon

Score de qualité de vie SF-36 et comparaison à la population générale

<i>Scores de qualité de vie</i>	<i>Échantillon (moy +/- ET)</i>	<i>Différence avec le score mesuré en population générale *</i>	<i>p **</i>
SF36			
• Fonctionnement physique PF	68,5 +/- 22,1	-4,8	ns
• Limitations dues à l'état physique RP	51,7 +/- 43,4	-20,8	<0,001
• Douleurs physiques BP	57 +/- 24,4	-5,9	<0,04
• Santé mentale MH	58,3 +/- 18,6	-4,7	<0,03
• Limitations dues à l'état mental RE	55,3 +/- 44,9	-19,3	<0,001
• Vie et relation avec les autres SF	73,6 +/- 24,5	-3,7	ns
• Vitalité VT	48,8 +/- 16,7	-4,5	<0,02
• Santé générale GH	54,4 +/- 19,1	-6,5	<0,01
• Évolution de la santé perçue HT	57,7 +/- 17,1	Absence de données	
• Score résumé physique PCS	42,7 +/- 9,0	0,5	ns
• Score résumé mental MCS	43,1 +/- 10,7	-3,2	<0,01

Moy= moyenne ; ET= écart-type ; ns= non significatif. *Différence calculée sur la base des scores mesurés dans l'enquête décennale santé 2002-2003 de l'INSEE par classe d'âge (45-64 ans ; 65-74 ans ; >=75 ans). **Degré de significativité du test t de Student ou test des rangs signés

Tableau 17: Comparaison de la qualité de vie (SF-36) des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein avec celle de la population générale française par tranche d'âge.

Les scores moyens de qualité de vie des patientes sous IA varient de 48,8 pour la dimension vitalité à 73,6 pour la dimension vie et relation avec les autres.

On remarque que le score « douleurs physiques » à 57 ne fait pas partie des scores les plus faibles au sein de l'échantillon.

Comparativement à la population américaine, les scores résumés physique et mental sont inférieurs de près de 7 points à la moyenne observée de 50.

L'enquête décennale Santé et soins médicaux de l'INSEE réalisée en 2002-2003 nous permet également de comparer nos résultats de qualité de vie avec ceux obtenus en population générale française par tranche d'âge.

Alors qu'il existe une différence nette et significative des scores « limitation due à l'état physique » et « douleur physique », respectivement de -20,8 points, $p>0,001$ et -5,9, $p<0,04$, le score résumé physique global tend à se rapprocher de la population générale pour ne différer que de 0,5 points (p non significatif).

Le score résumé mental lui, est inférieur de 3,2 points avec une différence significative, $p=0,01$. Ces écarts sont retrouvés dans les détails de ce score : limitation due à l'état mental et santé mentale avec des différences respectives de -19,3 et -4,7; $p<0,001$ et $p<0,03$.

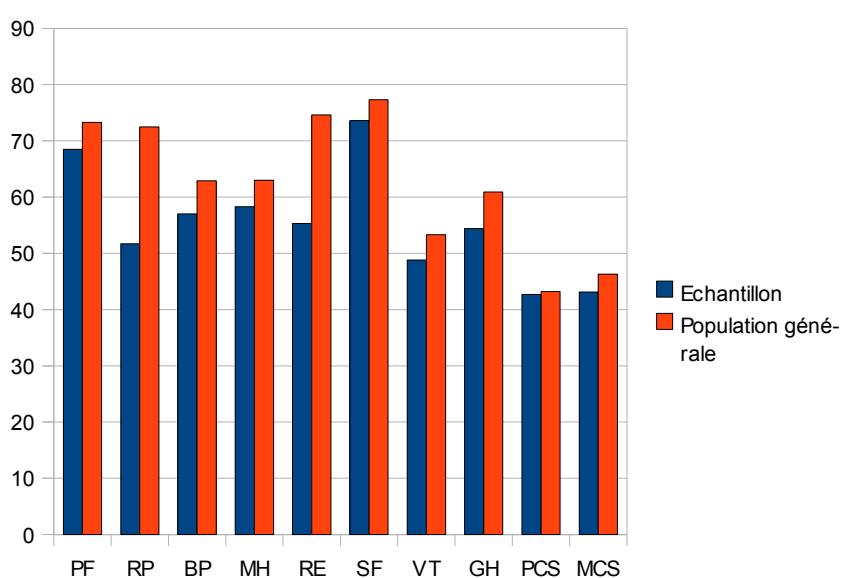


Illustration 9: Comparaison de la qualité de vie (SF-36) des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein avec celle de la population générale française par tranche d'âge.

L'illustration 9 montre les différences avec la population générale qui sont marquées sur les scores de limitations dues aux états physique et mental $p<0,001$ pour ces deux scores.

Échantillon (moy +/- ET)			<i>Différence avec le score mesuré en population générale* (moy +/- ET) (Valeur observée - Norme)</i>				
45-64 ans	65-74 ans	≥ 75 ans	45-64 ans	65-74 ans	≥ 75 ans	p**	
RP	50,5 +/- 44,1	52,3 +/- 43,2	55,6 +/- 44,7	-30,8	-12,5	1,3	<0,02
BP	52,9 +/- 24,3	61,4 +/- 22,2	62,8 +/- 30,9	-15,5	3,3	11	<0,001
MH	56,9 +/- 20,5	58,9 +/- 16,2	63,6 +/- 16,3	-7	-4	4,5	ns
RE	52,5 +/- 46,0	58,3 +/- 44,8	59,3 +/- 43,4	-27,9	-11	-4,1	<0,01
VT	49,4 +/- 17,7	48,1 +/- 15,3	48,3 +/- 18,0	-6,7	-3,5	3,5	ns
GH	55,6 +/- 20,8	52,2 +/- 17,9	56,1 +/- 14,8	-9,6	-5	4,5	ns
MCS	42,1 +/- 12,0	43,7 +/- 9,1	46,4 +/- 8,7	-4,3	-2,8	0,8	ns

moy = moyenne ; ET= écart-type; ns= non significatif.*Différence calculée sur la base des scores mesurés dans l'enquête décennale santé 2002-2003 de l'INSEE par classe d'âge (45-64 ans;65-74 ans;>=75 ans). **Degré de significativité de l'ANOVA ou test de Kruskal-Wallis.

Tableau 18: Recherche d'un effet de la classe d'âge sur la différence de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein et la population générale féminine.

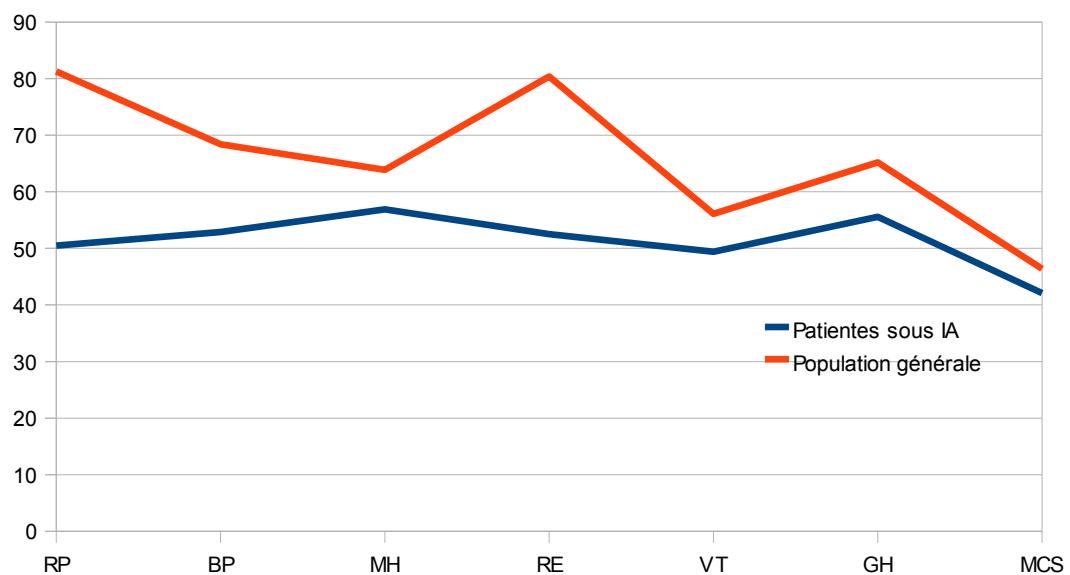


Illustration 10: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=47 et la population générale française féminine, n=3588 ; tranche 45-64 ans

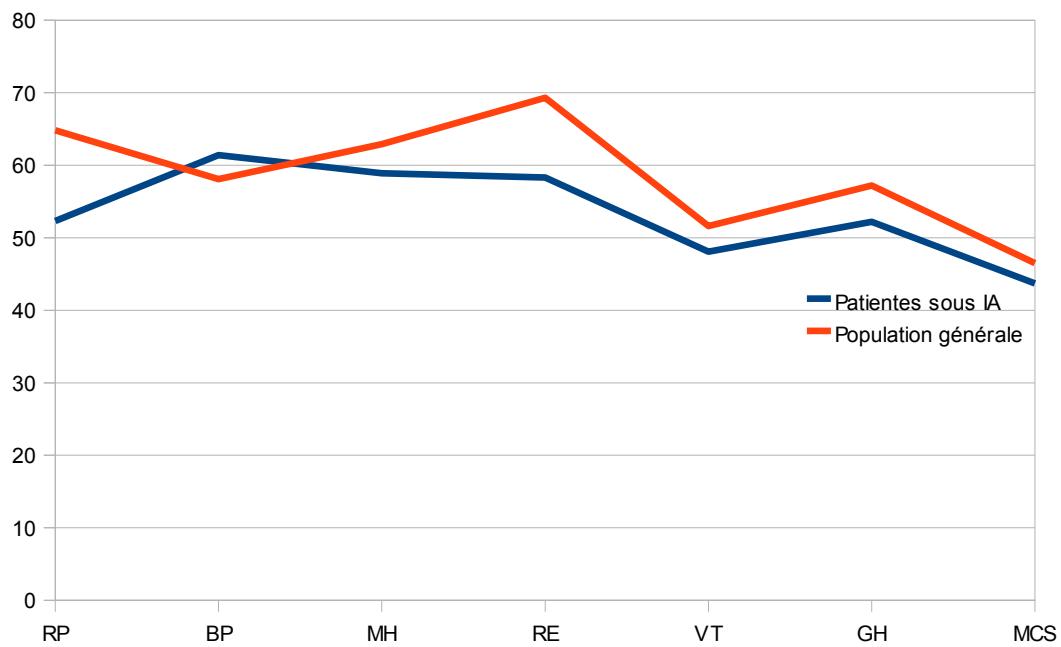


Illustration 11: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=32 et la population générale féminine, n=1039 ; tranche 65-74 ans

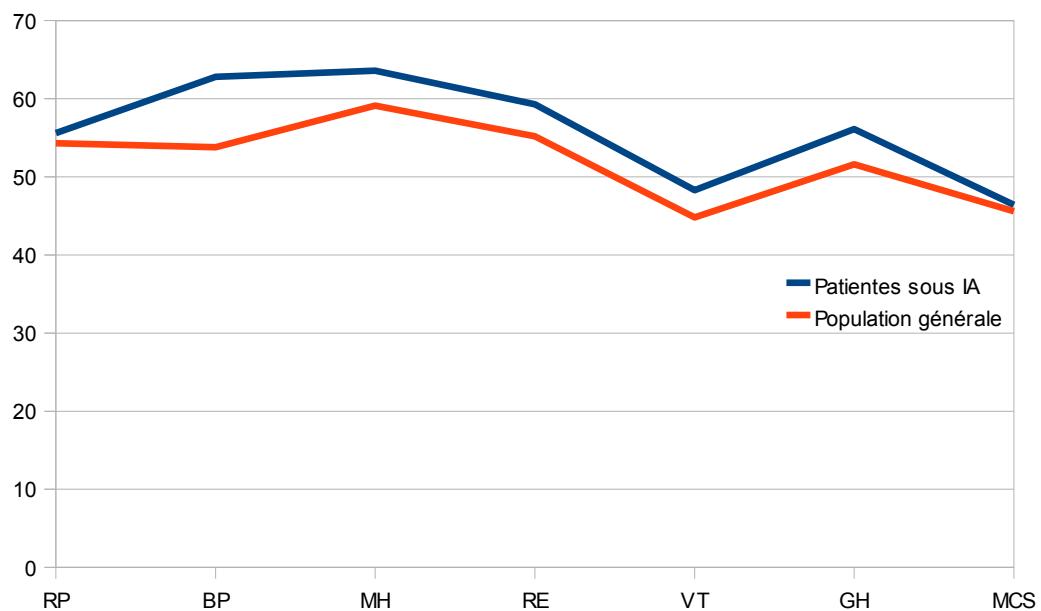


Illustration 12: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=9 et la population générale féminine, n=629 ; tranche >=75ans

Les données du tableau 18 détaillées par les illustrations 10,11 et 12 comparent les scores précédemment significatifs du SF-36 de notre échantillon à la population générale française par classe d'âge.

Globalement et pour toutes les dimensions, on note dans notre échantillon des scores relativement stables quelque soit la tranche d'âge étudiée. On retiendra toutefois la différence du score « douleurs physiques BP» entre les tranches 45-64 et ≥ 75 ans qui passe de 52,9 à 62,8.

Les différences de qualité de vie avec la population générale sont surtout marquées dans les tranches d'âge les plus jeunes et tendent à diminuer jusqu'à s'inverser lorsque l'âge augmente. Ces données sont statistiquement significatives pour les scores « limitation due à l'état physique », « douleurs physiques » et « limitation due à l'état mental », respectivement $p<0,02$, $p<0,001$ et $p<0,01$.

Corrélation effets secondaires / Qualité de vie

	HAQ	PCS	MCS
TMS (n=64)	0,54 p<0,0053	39,79 p<0,0001	41,38 p=0,0365
Bouffées de chaleur (n=50)	0,5 p=0,0875	42 p=0,3502	41,43 p=0,0126
Climatérique (n=80)	0,48 p=0,1621	42,15 p=0,6275	42,26 p=0,1610

Tableau 19: Impact des effets secondaires sur les scores de qualité de vie

Le tableau 19 reflète les corrélations établies entre la qualité de vie selon les scores globaux du HAQ et du SF36 et les effets secondaires relevés.

Il en ressort que la présence de TMS est liée de façon significative à une altération du score HAQ et de la composante du score résumé physique du SF36, p=0,0053 et p<0,0001.

Le score résumé mental diminue également significativement avec la présence de TMS, p=0,0365.

Les troubles climatériques globaux ne sont pas liés à une altération des différents scores étudiés.

Néanmoins, l'analyse de symptômes plus spécifiques tels que la présence de bouffées de chaleur retrouve une corrélation significative avec la composante mentale du SF36, p=0,0126.

DISCUSSION

Les troubles musculosquelettiques sous inhibiteurs de l'aromatase

Que dit la littérature?

Comme nous l'avons vu, qu'il s'agisse de l'apparition ou de l'aggravation d'une symptomatologie préexistante, les TMS concernent à ce jour dans notre étude, toutes patientes confondues et après au moins une année de traitement, 64 patientes, soit 72% de l'échantillon total.

Pour notre échantillon, le pic de fréquence maximal fut de 85,7% soit 75 patientes sur 88. Il est de 77% si l'on ne tient compte que des patientes dont la symptomatologie s'est modifiée, ce qui correspond à 68 patientes sur 88.

L'étude étant transversale, aucune prévalence ni chronologie exacte ne peut être précisée. Cependant, la fréquence actuelle est établie avec un recul d'au moins une année sous inhibiteur de l'aromatase.

Ces données contrastent avec la majorité des essais thérapeutiques princeps où la fréquence maximale retrouvée de douleurs articulaires et osseuses était de 35,6% pour l'étude ATAC par exemple.

Le pic de ces douleurs se trouve à 6 mois de prise thérapeutique avec une résolution de la symptomatologie dans les 18 mois suivant pour 75% des patientes symptomatiques [26].

Notons qu'il s'agit, dans 46% des cas, de l'exacerbation transitoire d'arthralgies préexistantes expliquant l'interruption du traitement que chez 2% des patientes.

Les autres essais thérapeutiques sont reportés dans le tableau 20.

Étude	<i>n</i>	Suivi (mois)	IA	Tamoxifène	<i>p</i>
ATAC [83]	6241	68	1100 (35,6%)	911 (29,4%)	<0,001
BIG 1-98 [32]	8028	51	489 (20%)	331 (13,5%)	<0,001
ARNO95/ ABCSG8 [87]	2237	28	213 (19%)	177 (16%)	0,05
IES [38]	4724	56	596 (25,7%)	474 (20,3%)	<0,0001
				Placebo	
MA.17 [67]	5149	30	651 (25%)	532 (21%)	<0,001

Abréviations: ATAC : Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, BIG 1-98: Breast International Group 1-98, ABCSG 8: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8, ARNO 95: Arimidex-Nolvadex essais 95, IES : Intergroup Exemestane Study, ITA : Italian Tamoxifen Anastrozole

Tableau 20: Troubles musculosquelettiques observés dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase

Ces données contrastent avec le vécu des praticiens, oncologues, gynécologues, médecins traitants etc... qui ont mené des études de terrain sur la population qu'ils soignaient.

L'étude prospective de Presant et al portant sur 56 patientes retrouve une fréquence de TMS à 61% [128].

Celle de Crew et al constate de façon transversale un taux de 47% de TMS sur 200 patientes interrogées [39].

Plus récemment, une étude en cross-over portant sur 300 patientes sous IA a retrouvé 47% de TMS attribués à la prise du traitement. Ces douleurs étaient localisées aux mains et poignets dans 60,4% des cas, aux genoux dans 59,7% , au dos dans 54%, aux chevilles dans 51,8% et au bassin dans 42,5% [112].

Les disparités entre ces données et celles des essais thérapeutiques peuvent être liées à deux facteurs:

- Le manque de précision dans la description de la symptomatologie douloureuse.
- Le biais de sélection des grands essais avec des patientes souvent en meilleure santé, plus jeunes, moins propices à la plainte par crainte d'être exclues des protocoles d'étude [128].

Lorsqu'un examen rhumatologique est réalisé, les diagnostics les plus fréquemment posés sont la tendinite, la ténosynovite, l'ostéoarthrite et le syndrome du canal carpien.

En échographie et IRM, Morales et al ont retrouvé de typiques lésions de la synoviale chez douze patientes sous IA [79,117].

Enfin, si la fréquence des symptômes varie selon les essais, leur survenue semble indépendante de l'inhibiteur utilisé mais plutôt liée à un effet classe [22].

Quelles conséquences sur l'observance thérapeutique?

Comme nous l'avons vu dans nos résultats, l'intensité des TMS et la variation de l'intensité moyenne des douleurs semblent, significativement pour la première variable, être liées à la non observance thérapeutique, $p=0,0049$ et $p=0,07$.

Notons qu'à la question « Quelle a été la cause de cet arrêt? », les 3 patientes concernées par cet arrêt définitif ont répondu « effets secondaires intolérables » et les EVA « avant traitement » et « pendant traitement » sont passées de 0 à 10 pour la première, de 2 à 10 pour la seconde et de 0 à 6 pour la dernière.

Cependant les effectifs sont extrêmement faibles avec seulement trois patientes ayant définitivement interrompu leur traitement et le recueil de données s'est fait sur des déclarations concernant des événements passés et lointains.

Même si la tolérance à un traitement est un facteur d'observance admis et un lien statistique a été établi dans notre étude, notre méthodologie ne nous permet pas de retenir un lien de causalité entre l'apparition de douleurs et l'interruption thérapeutique dans notre échantillon.

Quelques études ont évalué l'adhésion aux IA.

Patridge et al ont suivi 1498 patientes lors de la première année d'instauration de l'Anastrozole; 20% des femmes ne prenaient pas de façon optimal leur traitement [122].

L'équipe de Presant et al ont conclut que les TMS avaient été responsables d'une inobservance thérapeutique chez 20% des 56 patientes sous IA [128].

Dans leur étude prospective portant sur la qualité de vie de 100 patientes sous IA, Henry et al ont retrouvé un arrêt thérapeutique définitif chez 23 patientes. La raison retenue pour 13 d'entre elles est bien la toxicité des IA et les TMS induits [79].

Peut-on incriminer des facteurs de risque ?

L'analyse rétrospective de Sestak et al sur les données des 9366 patientes incluses dans l'étude ATAC a permis de dégager des hypothèses quant aux facteurs de risque pouvant être incriminés dans le développement de TMS [138].

Dans la description des TMS, étaient comptabilisés l'arthrose, les arthralgies, l'arthrite et des troubles articulaires incluant douleurs cervicales, ostéoarthrite et hernie discale ; la symptomatologie est donc large et peu précise.

Seules étaient incluses les femmes qui n'avaient aucune symptomatologie à l'initiation de l'hormonothérapie, soit 2698 sous Anastrozole et 2375 sous Tamoxifène.

Les facteurs de risque retenus ayant montré une corrélation significative avec l'apparition de TMS sont:

- La prise de THS à la ménopause (OR=1,72 [IC 95% 1,53-1,96])
- La chimiothérapie adjuvante (OR 1,34 [IC 95% 1,17-1,53])
- L'obésité avec un IMC>30kg/m² (OR 1,01 [IC 95% 0,88-1,16])

La négativité des récepteurs hormonaux en anatomopathologie semble être un facteur protecteur contre les TMS (OR= 0,71 [IC 95% 0,57-0,88]).

Dans notre étude, aucun lien statistique n'a pu être établi entre l'apparition de TMS et l'obésité ou la prise de THS. Néanmoins, on a pu établir une relation statistiquement significative entre la chimiothérapie adjuvante et l'apparition de TMS, p=0,0154.

Cependant, toute conclusion sur le rôle de la chimiothérapie sur le développement des TMS serait hâtive.

En effet, non seulement il s'agit de résultats sur des études rétrospectives, dont la notre basées sur un mode déclaratif, mais, point capital, la chimiothérapie seule sans hormonothérapie associée est aussi largement incriminée dans le développement de TMS par la déplétion œstrogénique induite sur la sécrétion ovarienne résiduelle [90].

L'effet additif chimiothérapie et hormonothérapie a donc été envisagé ; ainsi, les patientes sous Anastrozole après chimiothérapie adjuvante ont développé 12,4% de TMS en plus que les patientes sous Tamoxifène sans chimiothérapie. Mais souvenons nous que chimiothérapie ou pas, les femmes sous IA ont présenté dans tous les essais et de façon significative une symptomatologie musculosquelettique plus marquée que sous Tamoxifène (tableau 20). On doit donc tenir compte du potentiel rôle « protecteur » du Tamoxifène et l'idéal serait de comparer Anastrozole et chimiothérapie contre Anastrozole sans chimiothérapie.

Enfin, que les patientes aient bénéficié d'une mastectomie partielle ou totale, d'un curage axillaire ou d'une procédure par ganglion sentinelle, aucun lien n'a été établi entre la prise en charge chirurgicale et l'apparition ou l'aggravation déclarée de douleurs.

Notons que pour les quelques patientes jointes par téléphone pour questionnaire incomplet ou précision de la technique chirurgicale, à la question « Avez-vous eu des douleurs musculaires et/ou articulaires pendant votre traitement hormonal? », la réponse a principalement été : « J'ai mal au bras du fait du curage mais ça n'a rien à voir ».

Peut-être, peut-on supposer que les douleurs déclarées étaient bien distinguées par les patientes de la gêne potentielle induite par le curage axillaire.

Sur sa série de 300 patientes, Mao a retrouvé pour seul facteur prédictif le temps écoulé entre l'installation de la ménopause et le délai d'instauration de l'IA. Ainsi, il conclut que les patientes ménopausées depuis moins de 5 ans sont trois fois plus à risque de développer des arthralgies que les patientes ménopausées depuis plus de 10ans (73% contre 35%, p=0,02) [112].

Dans notre étude, nous n'avons pas établi de lien entre l'âge d'introduction d'un IA et l'apparition et /ou l'aggravation de TMS.

Enfin, notons que dans leur étude, Henry et al n'ont retrouvé aucun facteur prédictif au développement de TMS [79].

Quelle prise en charge proposer?

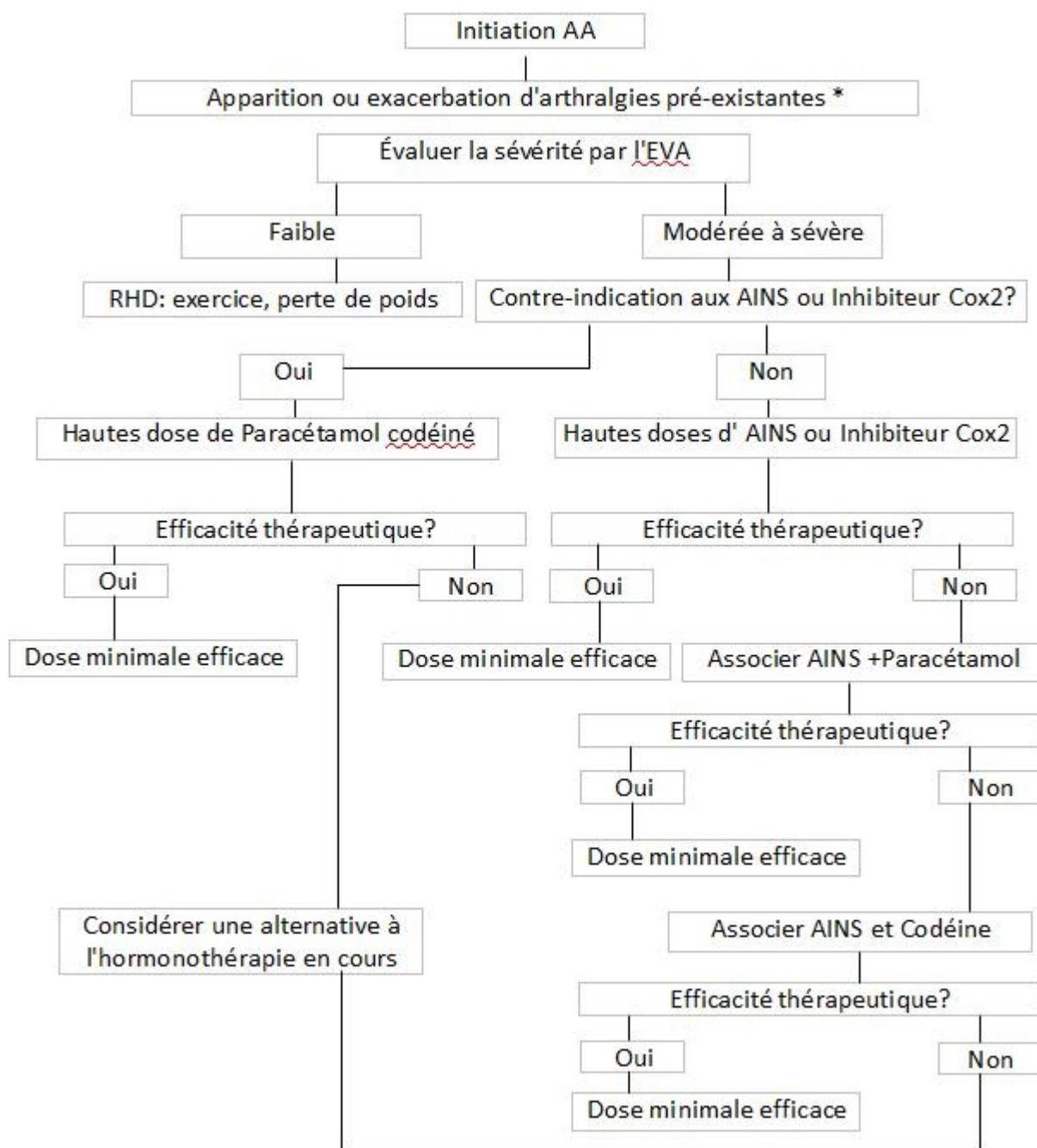
Étant donnée la fréquence de la symptomatologie douloureuse associée à un risque d'interruption thérapeutique, il est important, lors de la prescription des IA, de prévenir les patientes de la probabilité élevée de survenue de ces douleurs et d'aggravation de douleurs préexistantes.

Comme nous l'avons vu, en période de pic douloureux, sur les 61 patientes ayant eu recours à des antalgiques, 32 ont été calmées par un antalgique de palier I seul.

Concernant les patientes sans symptomatologie initiale, sur les 22 ayant utilisé un palier I, 12 ont été soulagées par ce même traitement.

Ces données sont en accord avec la littérature qui préconise une prise en charge initiale simple lorsque la symptomatologie est modérée associant un traitement antalgique de palier I type Paracétamol ou un Anti-inflammatoire non stéroïdien avec prise au coucher pour atténuer les manifestations inflammatoires du réveil.

En cas de symptômes plus sévères, on y associera un antalgique de palier II voir III.



Doses recommandées à l'initiation des AINS ou inhibiteurs de la Cox2: Ibuprofen 1600-2400 mg/jour; Diclofenac 150 mg/jour; Naproxene 1000 mg/jour; Celecoxib 400 mg/jour. *S'il s'agit d'une exacerbation et non d'une apparition, reprendre d'abord la thérapeutique utilisée habituellement par la patiente. **En l'absence d'efficacité thérapeutique, discuter d'un switch vers un autre IA ou Tamoxifène

Illustration 13: Stratégie thérapeutique devant des troubles musculosquelettiques sous inhibiteur de l'aromatase

Un algorithme décisionnel (illustration 13) a été proposé par l'« Arthralgia Working Group »; il s'agit d'une stratégie thérapeutique basée sur les standards de prise en charge des douleurs articulaires périphériques [36].

En cas d'échec, on pourra proposer un « switch » pour un autre IA ou pour le Tamoxifène dans le but d'atténuer les symptômes et prolonger le traitement.

Renshaw et al ont conclu dans leur étude à une réduction de sévérité des TMS après switch de l'Anastrozole pour le Létrozole. Ainsi, plus de la moitié des patientes ayant développé des arthralgies ont été soulagées après switch. Ces résultats furent par la suite confirmés par l'étude de Briot et al qui a porté sur 179 patientes, ce qui remet en question la théorie de l'«effet classe» [23,131].

En cas d'interruption nécessaire de l'hormonothérapie pour algies difficiles à contrôler, un avis rhumatologique s'imposera de façon à distinguer une arthrose évolutive d'allure inflammatoire d'une éventuelle polyarthrite débutante [22,23].

Enfin, il est intéressant de noter que certaines études ont établi un lien entre l'apparition des TMS via la déplétion œstrogénique engendrée et l'efficacité des IA. En effet, dans l'essai ATAC, les femmes ayant présenté une symptomatologie dans les trois mois suivant l'instauration du traitement sont celles qui ont significativement présenté le plus faible taux de récidive (HR 0,6 ; p<0,0001) [40].

Le syndrome climatérique sous inhibiteurs de l'aromatase

Que dit la littérature?

Dans notre étude, sur les 85 patientes sous IA au moment du questionnaire, 80 ont présenté un syndrome climatérique si l'on inclut tous les symptômes suivants: insomnie et/ou bouffées de chaleur et/ou sueurs nocturnes et/ou transpiration et/ou sécheresse vaginale et/ou altération du désir sexuel et/ou évitement des relations intimes.

Cependant, certains symptômes nous sont apparus peu pertinents en période de ménopause dans un contexte de pathologie néoplasique et peuvent surestimer les effets attribuables aux IA. Par exemple, dans ce contexte, il est évident que des facteurs autres que celui d'être sous hormonothérapie peuvent influer sur la qualité du sommeil de nos patientes.

Dans la population générale, la durée moyenne des troubles vasomoteurs de la ménopause a été estimée sur des études longitudinales à 5,2 ans pour les patientes n'ayant pas bénéficié d'une hysterectomie et de 5,5 ans pour les autres (les médianes pour les deux groupes sont identiques et de 4 ans). Néanmoins, il arrive chez certaines patientes que cette symptomatologie se prolonge jusqu'à 60 voir 70ans [33].

L'âge moyen de notre effectif étant de 65,4 ans pour un âge moyen de ménopause spontanée ou induite à 49,8 ans, il nous a semblé plus pertinent de nous centrer sur les symptômes vasomoteurs et en particulier les bouffées de chaleur du fait de leur traduction clinique évidente.

Ainsi, 50 patientes déclaraient au moment du questionnaire présenter des bouffées de chaleur, avec une EVA moyenne à 3,8 sur 6 +/- 1,1, conformément à la cotation du MENQOL.

Les essais thérapeutiques précédemment cités ont également recensé certains symptômes climatériques sous IA. Ceux-ci sont reportés dans le tableau 21.

<i>Études</i>	<i>Suivi (mois)</i>	<i>BDC</i>	<i>Transpiration</i>	<i>Sécheresse vaginale</i>	<i>Dyspareunie</i>	<i>Altération désir sexuel</i>
<i>ATAC [83]</i>	68					
<i>Anastrozole</i>		35,7%	-	18,5%	17,3%	34%
<i>Tamoxifène</i>		49,9%	-	9,1%	8,1%	26%
<i>p</i>		<0,0001				
<i>BIG 1-98 [32]</i>	51					
<i>Létrozole</i>		32,8%	14,2%			
<i>Tamoxifène</i>		37,4%	17%			
<i>p</i>		<0,001	0,007			
<i>IES [38]</i>	56					
<i>Exemestane</i>		42,4%	19%	23,5%	14,9%	41,2%
<i>Tamoxifène</i>		39,9%	18%	26,3%	15%	45,4%
<i>p</i>		0,08				
<i>MA.17 [67]</i>	30					
<i>Létrozole</i>		58%	22%	22%		
<i>Placebo</i>		54%	21%	19%		
<i>p</i>		0,003				

Abréviations: ATAC : Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, BIG 1-98 : Breast International Group, ITA : Italian Tamoxifen Anastrozole, IES : Intergroup Exemestane Study, BDC: Bouffées de chaleur

Tableau 21: Symptômes climatériques sous inhibiteurs de l'aromatase

De façon globale pour les troubles climatériques, notamment pour les bouffées de chaleur, on peut conclure que, contrairement à ce que nous avons pu constater pour les TMS, les IA ont une tolérance similaire ou meilleure en fonction de la molécule utilisée comparativement au Tamoxifène.

Cependant, cette donnée est à relativiser pour l'Exemestane dans l'étude IES bien que les résultats soient à la limite de la significativité, $p=0,08$.

Notons que dans l'étude MA.17, les patientes ont significativement présenté plus de symptômes sous Létrazole que sous placebo.

Peut-on incriminer des facteurs de risque ?

Avant tout, il est établi que la prévalence et la sévérité du syndrome climatérique et notamment des troubles vasomoteurs sont, avant même toute intervention thérapeutique, supérieures chez les patientes présentant un cancer du sein comparativement aux femmes du même âge en bonne santé au sein de la population générale. Ceci suggère que d'autres facteurs non encore connus et non liés à la prise en charge thérapeutique soient impliqués dans cette symptomatologie [28].

Dans la littérature, les facteurs de risque retrouvés sont assez similaires à ceux incriminés pour les TMS, à savoir l'âge jeune, la courte durée entre l'âge de la ménopause et l'introduction de l'IA, le tabac et la chimiothérapie adjuvante.

On retrouve également une exacerbation des symptômes chez les patientes qui ont bénéficié d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Un IMC faible semble aussi être corrélé à ce phénomène ; on peut l'expliquer par la faible conversion périphérique des androgènes en œstrogène dans le tissu graisseux accentuée par l'IA [135].

Dans notre étude, on ne retrouve pas de corrélation significative entre la présence de troubles vasomoteurs et en particulier les bouffées de chaleur et l'ancienne prise de THS, la consommation de tabac, la chimiothérapie et le poids.

Par contre, on note une tendance à la limite de la significativité concernant une relation entre les symptômes et l'âge des patientes ; on voit en effet une décroissance symptomatique de la tranche d'âge 55-64 ans vers les plus hautes, $p=0,06$. Cependant, les effectifs sont faibles et la répartition trop hétérogène pour conclure.

Dans la même optique, l'âge d'introduction de l'IA est significativement corrélé à la présence des symptômes, $p=0,02$. En effet, plus cette moyenne d'âge est élevée, moins la symptomatologie est marquée.

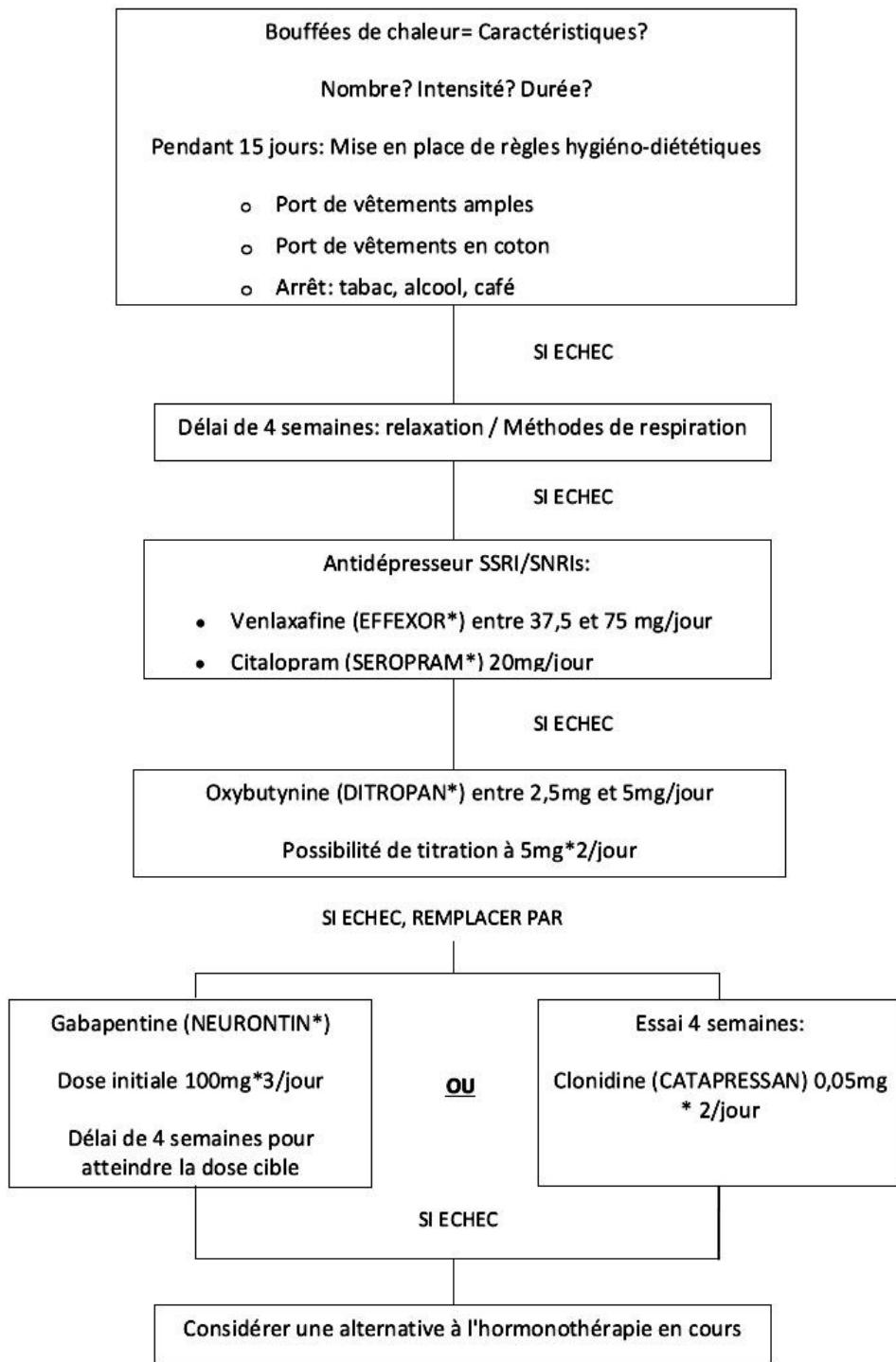
Quelle prise en charge proposer?

Là encore, il semble que l'exacerbation de troubles vasomoteurs pré-existants ou leur apparition puissent traduire une efficacité thérapeutique ; les patientes présentant ces symptômes auraient moins de récidive néoplasique que les autres (HR 0,84 ; 95% IC ; 0.71-1 ; $p=0,04$) [40].

La prise en charge de ces symptômes est délicate du fait de la contre-indication théorique d'une œstrogénothérapie car antagoniste de l'effet recherché par l'utilisation des IA.

- Prise en charge des troubles urogénitaux, sécheresse vaginale et dyspareunie :
 - Utilisation en première intention de lubrifiants locaux
 - En cas d'échec, l'utilisation locale d'œstrogène pourra être discutée. Leur place est très débattue avec des résultats contradictoires sur de petites séries (entre 7 et 12 patientes) sur l'élévation du taux plasmatique potentiel d'œstradiol et le risque de récurrence possible [46].
- Prise en charge des troubles vasomoteurs, bouffées de chaleur, sueurs diurnes et nocturnes: cf illustration 14 [95]
 - Recours en première intention à des méthodes non pharmacologiques.
 - L'étude Tibolone contre placebo qui avait montré l'efficacité de la molécule sur les troubles vasomoteurs fut interrompue du fait d'une récurrence de cancer du sein plus élevée dans le bras Tibolone [93].

- L'acupuncture a été proposée mais son efficacité n'a pas été prouvée [100].



Abréviations : SSRI = Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; SNRIs = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine - noradrénaline

Illustration 14: Stratégie thérapeutique devant des troubles vasomoteurs sous inhibiteurs de l'aromatase

Là encore, l'alternative en cas de troubles sévères se fera en collaboration avec l'oncologue pour discuter d'un switch vers un autre IA.

Qualité de vie des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase

Qualité de vie et qualité de vie relative à la santé

L' Organisation Mondiale de la Santé a défini en 1994 la qualité de la vie comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* ».

De cette définition, découle celle de la qualité de vie relative à la santé, concept multidimensionnel incluant au minimum les domaines physiques, psychiques et sociaux ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements.

Cette notion trouve sa place lors de l'évaluation d'un nouveau traitement dans un essai clinique en cancérologie. Dans ces études, le critère clinique de jugement de référence est la survie globale. Mais, en l'absence d'effet sur ce principal critère, la « qualité de vie relative à la santé » devient, selon l'American Society of Clinical Oncology et la Food and Drug Administration, le second critère clinique de jugement principal [18].

Interprétation et analyse de la qualité de vie

Procéder à l'interprétation des résultats de scores signifie être confronté à une référence normative, autrement dit, une note seuil utilisée à partir de laquelle on peut estimer qu'une personne présente ou non une altération de sa qualité de vie.

Certains auteurs considèrent que l'une des raisons pour refuser la norme est sa prétention uniformisante et négatrice des diversités alors que le concept de qualité de vie implique une approche singularisée, sans référence extérieure et multidimensionnelle [113].

Toutefois, en pratique clinique, où l'amélioration de la qualité de vie devient partie intégrante et un enjeu de la prise en charge thérapeutique pour nos patients, un score moyen général nous paraît nécessaire pour situer nos patientes par rapport à nous mêmes et par rapport à l'autre, cet autre étant la population générale.

C'est la raison pour laquelle, et avec tout le recul nécessaire et la prudence dans l'interprétation de nos résultats, il nous a semblé important de confronter les données de nos patientes à la norme retrouvée dans la population générale pour les scores SF-36 et HAQ.

Qualité de vie des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase: données de la littérature

L'impact des IA sur la qualité de vie a été abordé dans trois grandes études reportées dans le tableau 22.

Études	n	Suivi (mois)	Questionnaires	Résultats
<i>ATAC postmenopausal Anastrozole vs Tamoxifène [29]</i>	1021	24	FACT-B +Endocrine Subscale ES	Pas de différence Amélioration pour les 3 groupes
<i>IES postmenopausal Exemestane vs Tamoxifène [59]</i>	582	36	FACT-B +Endocrine Subscale ES	Pas de différence
<i>MA-17 Létrozole vs placebo [155]</i>	3612	36	SF 36 + MENQOL	Pas de différence PCS et MCS Différences minimes fonctionnement physique, douleur physique et vitalité

Tableau 22: Études prospectives et randomisées de qualité de vie de patientes ménopausées sous inhibiteurs de l'aromatase

Dans l'essai ATAC, 1021 femmes ont participé au sous-protocole « HRQoL » dont le but était la comparaison de la qualité de vie des patientes sous Anastrozole versus Tamoxifène ou combinaison des deux molécules. Sur la base des questionnaires validés FACT-B et Endocrine Subscale ES remplis à 3, 6, 12, 36 et 24 mois, aucune différence n'est apparue entre les trois

bras sur deux années de suivi. L'évolution fut identique avec une dégradation des scores sur les trois premiers mois suivi d'une normalisation puis d'une amélioration à terme [29].

De façon similaire avec les mêmes questionnaires, aucune différence n'a pu être établie par l'étude IES entre les bras Exemestane et Tamoxifène à 3, 6, 12, 18 et 24 mois de suivi [59].

L'étude MA-17 qui s'est basée sur des questionnaires différents, le SF-36 et le MENQOL à 0, 6, 12, 24 et 36 mois, a conclu que l'utilisation du Létrozole n'a pas, contre placebo, plus d'impact délétère sur la qualité de vie globale.

Néanmoins, des différences en défaveur du Létrozole sont à noter sur les douleurs physiques à 6 mois, le fonctionnement physique à 12 mois, et la vitalité à 6 et 12 mois ainsi que dans les domaines physiques du MENQOL. Elles sont toutes minimes mais significatives, respectivement, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,005$ et $p=0,004$ [155].

La comparaison entre ses trois études et la notre est difficile du fait de méthodologies variées portant sur des molécules différentes, des délais d'instauration du traitement variables (traitement adjuvant de première intention ou switch), des groupes de patientes non comparables et des instruments de mesure utilisés multiples.

Cependant, après plus d'une année de traitement par IA, on constate de façon globale, sur les données du SF-36 une qualité de vie conservée à l'exception des limitations physiques et mentales.

Les deux scores globaux, résumés physique et mental restent eux inférieurs à la moyenne américaine.

Les résultats en comparaison à la population générale sont ceux attendus chez un échantillon de femmes traitées pour cancer du sein avec des scores toujours inférieurs pour la tranche d'âge la plus jeune, 45-64 ans.

On s'étonne de l'inversion des tendances pour les âges les plus élevés : notre échantillon, surtout pour ce dernier groupe, étant très largement insuffisant, cette donnée est à prendre avec précaution ; elle reste à confirmer et n'est pas significative sur la majorité des scores calculés.

Toutefois, il est intéressant de souligner que malgré la diversité des études, les conclusions sont en accord quant à l'absence d'effet délétère majeur des IA sur la qualité de vie de manière globale calculée sur la base du SF-36.

Les données sont différentes pour le score HAQ qui semble s'altérer avec la prise des IA.

L'étude de Henry et al, qui a d'emblée exclu les patientes avec un HAQ élevé, retrouve une augmentation significative de ce score dès les trois premiers mois passant d'une moyenne de 0/3 (0-1,0) à 0,375/3 (0-1,625) soit une augmentation en valeur absolue de 0,3125 (-0,375 à 1,375) , p=0,044 [79].

Dans notre étude, la moyenne HAQ est de 0,5 après une prise minimale d'une année avec des extrêmes de 0 à 2,1.

Cependant, en l'absence d'évaluation initiale, il ne nous est pas possible de nous prononcer sur une évolution du score sous traitement.

Le score HAQ moyen en population générale féminine regroupant 1124 participantes âgées de 30 à plus de 80 ans a été évalué à 0,28 (IC 95% 0,24-0,31) et augmente avec l'âge (0,23 pour la tranche 55-59 ans, 0,20 pour les 60-64 ans, 0,33 pour les 65-69 ans , 0,34 pour les 70-74 ans, 0,77 pour les 75-79 ans et 1,49 pour les plus de 80 ans) [97].

Notre répartition par âge étant différente de celle utilisée pour le score HAQ en population générale, des comparatifs n'ont pu être réalisés comme pour le SF-36. Nous nous contenterons simplement de rendre compte de la différence défavorable de +0,22 dans notre échantillon sans calcul de significativité possible.

Impact des TMS sur la qualité de vie

Dans notre étude, la corrélation statistique est significative entre la présence de TMS et l'altération des scores de qualité de vie (p=0,0053 pour le HAQ, p<0,0001 pour la composante physique du SF36 et p=0,036 pour sa composante mentale).

L'analyse prospective de Whelan et al portant sur la qualité de vie de 3612 patientes sous Létrozole (n=1813) contre placebo (n=1179) retrouve une altération significative du score

SF36 chez 4% des patientes qui ont présenté des TMS, notamment dans les domaines « vitalité », « douleurs physiques » et « fonctionnement physique » [155].

L'étude de Henry et al retrouve une corrélation statistiquement significative entre la sévérité des TMS constatés sous Létrozole ou Exemestane et l'altération du score HAQ. En effet, ce score était plus élevé chez les patientes ayant présenté sous IA des douleurs modérées à sévères comparativement à celles aux douleurs légères, $p=0,0285$ [79].

On peut donc à partir de ces données suggérer un lien entre l'apparition d'effets indésirables à type de douleurs musculosquelettiques et la dégradation des scores de qualité de vie du SF-36 et du HAQ.

Impact du syndrome climatérique sur la qualité de vie

Lorsque l'on regarde dans nos résultats la corrélation entre un éventuel impact sur la qualité de vie et le syndrome climatérique tout venant, rien n'est significatif.

Cependant, concernant les 50 patientes ayant présenté des bouffées de chaleur, on note une diminution significative du score résumé mentale MCS du score SF36 avec une moyenne de 41,43 ; $p=0,0126$.

Pour Mom et al, les bouffées de chaleur sont associées à une altération de la qualité de vie des femmes et ce, indépendamment de leur état de santé [116].

L'étude de qualité de vie de Carpenter et al portant sur 114 patientes traitées pour cancer du sein a retrouvé, chez les 74 patientes symptomatiques, une dégradation des composantes mentales et physiques du questionnaire de qualité de vie SF-12 ; ces résultats n'étaient cependant pas significatifs $p<0,10$ [27].

Dans l'essai MA-17, Whelan retrouve une altération significative de la qualité de vie chez 7% des patientes ayant présenté des troubles vasomoteurs sévères sous Létrozole, $p<0,001$. Signalons que ces données ne concernent qu'une faible part de l'échantillon et dans la majorité des cas, il n'y avait pas de différence avec les patientes sous placebo [155].

Limites d'interprétation et biais de notre étude

Notre étude trouve de nombreuses limites nous incitant à une certaine prudence quant à l'interprétation de nos résultats:

- Étude transversale autorisant surtout une analyse descriptive.
- La méthodologie employée ne nous permet pas d'établir un lien de cause à effet entre les facteurs étudiés et la maladie (par exemple, nous ne nous autorisons pas à conclure sur un lien de causalité entre la chimiothérapie adjuvante et le développement de TMS malgré la corrélation statistique significative). Une telle affirmation nécessiterait une étude épidémiologique de cohorte « exposés-non exposés ».
- Biais de sélection: Même si l'objectif principal de l'étude était clairement défini pour les patientes, ce biais reste limité au vu du peu de réponses négatives obtenues par téléphone et au taux de retour très satisfaisant.
- Échantillon de patientes non homogènes : âge, antécédents, parcours thérapeutiques différents.
- Faiblesse de l'échantillon: seules 88 patientes au total ont été retenues ce qui limite la puissance statistique de nos résultats.
- Échantillon non aléatoire mais file active de patientes de deux services d'une région donnée avec un effectif modeste peu représentatif de la population cible rendant la comparaison à la population générale, en termes de qualité de vie, délicate.
- Données liées à une symptomatologie (bouffées de chaleur et TMS) et à l'efficacité ressentie des thérapeutiques relevées sur un mode purement déclaratif des patientes, il s'agit donc de données subjectives.
- Biais de mémorisation : Interrogations basées sur des expériences de douleur avec un effort de mémorisation sur un ressenti datant de plus d'une année. Cependant, le

souvenir d'un événement douloureux unique semble être sujet à étude. Ceci est possible si ce souvenir appartient à la mémoire épisodique en comparant son rappel à distance à la description initiale dans toutes les composantes de la douleur (physique, contextuelle ou émotionnelle). Mais ce rappel concerne d'avantage le contexte verbal et émotionnel que la description sensori-discriminative comme nous l'avons traité dans notre étude par la mesure de l'EVA [99].

- Biais de questionnement: Imprécision des douleurs musculaires et/ou articulaires expérimentées (siège et irradiations, type, évolution et rythme). Seule l'intensité est relevée.
- Absence d'examen clinique rhumatologique précis de ces douleurs éliminant un diagnostic différentiel.
- Phénomène de « response-shift »: Nous travaillons sur un échantillon de patientes traitées depuis au moins une année pour néoplasie mammaire avec une expression de qualité de vie potentiellement évolutive et modifiée par rapport au moment où le diagnostic n'était pas encore posé. Un changement de référentiel de ces patientes est possible avec une adaptation autre au stress, aux effets secondaires des thérapeutiques utilisées et aux symptômes de la pathologie même. Tout ceci constitue un biais à l'interprétation des scores de qualité de vie [140].

Toutes les patientes ménopausées doivent-elles recevoir un inhibiteur de l'aromatase d'emblée?

Nous l'avons vu, le but d'une thérapeutique en oncologie est double: l'amélioration de la durée de la vie et la non altération de sa qualité.

Comme déjà évoqué, le bénéfice absolu des IA a été prouvé sur la survie sans récidive, critère de jugement intermédiaire potentiellement substitutif, mais il reste hypothétique quant à la survie globale.

Concernant la qualité de vie, on pourrait supposer de son amélioration sous IA devant le délai de récidive augmenté, mais c'est sans compter sur la toxicité de ces molécules et les effets secondaires décrits.

Le Tamoxifène est ainsi relégué au second plan mais reste précieux lors de situations discutables pour la prescription d'un IA : ménopause non certaine, hypercholestérolémie, insuffisance cardiaque.

L'idéal serait l'identification la plus précise possible de sous groupes à haut ou faible risque de rechute précoce selon des critères connus ou à préciser : la masse et l'envahissement tumoral, la surexpression de Cerb2, les récepteurs à la progestérone, l'index de prolifération Ki67 [150].

Ainsi, les patientes à faible risque de rechute bénéficieraient de la molécule la mieux tolérée dans le but d'obtenir la meilleure observance possible et minimiser l'impact du traitement sur la qualité de vie.

Est-il possible de passer des grandes études de cohorte à la prise en charge individualisée?

La question reste toujours d'actualité.

CONCLUSION

L'amélioration de l'efficacité thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein a amené les praticiens à prendre en compte non seulement les troubles spécifiques liés à cette maladie chronique mais aussi la qualité de vie des patientes en tenant compte des effets iatrogènes de la thérapeutique.

Depuis plus d'une dizaine d'années, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération ont fait leur apparition et grâce à leur meilleure efficacité sur le taux de récidive, ont détrôné le Tamoxifène, jusque là hormonothérapie de référence de la femme ménopausée.

Cependant, des questions restent en suspens: quels sont leurs effets toxiques à long terme? Quelle est la meilleure modalité d'administration? Quelle est le meilleur inhibiteur de l'aromatase? Quelle est la durée de prescription optimale?

Leur profil de toxicité diffère de celui du Tamoxifène. Leur utilisation a limité les risques thromboemboliques, d'accidents vasculaires cérébraux et de cancer de l'utérus mais qu'en est-il des risques cardiovasculaires et osseux?

De plus, quel est également le profil de tolérance de ces molécules dont l'efficacité s'inscrit sur le long cours? Quel est le retentissement de leurs effets sur la qualité de vie de patientes qui viennent d'achever un lourd parcours thérapeutique?

Nous avons observé, de manière transversale, l'apparition et l'aggravation de ces effets secondaires dans une population de 106 femmes traitées pour un cancer du sein.

Cette étude nous a permis d'établir une fréquence élevée de patientes déclarant avoir présenté des troubles musculosquelettiques associés à un syndrome climatérique marqué pour leur âge.

Nos données, contradictoires des essais thérapeutiques princeps, sont en accord avec les études cliniques de petite envergure réalisées dans les centres hospitaliers et reflètent une réalité de terrain communément admise et vraisemblablement sous-estimée.

Ces symptômes sont statistiquement corrélés à une altération du HAQ et du SF-36, notamment dans sa composante physique et mentale pour les TMS et mentale uniquement pour les troubles du climatère.

Certains facteurs ont été corrélés au développement des TMS, il s'agit de la chimiothérapie adjuvante, la prise de THS en période ménopausique, le traitement par Anastrozole, l'obésité, la positivité des récepteurs hormonaux . Dans notre étude, seul un lien significatif avec la chimiothérapie adjuvante a pu être établi.

Ces effets secondaires doivent être étudiés à plus large échelle par des essais spécifiques et une prise en charge adaptée doit être développée.

En pratique, tout acteur du suivi de ces patientes doit être alerté afin de proposer d'abord l'hormonothérapie la plus adaptée, savoir anticiper les effets toxiques de ces molécules, les prévenir et optimiser les traitements souvent simples à disposition.

N'aggravons pas leur pathologie et essayons de réduire les arrêts précoces d'une hormonothérapie adjuvante dont l'efficacité est dépendante de l'adhésion thérapeutique sur le long terme. Rappelons-nous que la thérapie optimale n'est pas uniquement celle qui prolonge la vie mais aussi celle qui n'en altère pas la qualité.

ANNEXES

Annexe 1 : Score d'Allred

Le score d'Allred ajoute le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage.

Classement des pourcentages de cellules marquées:

- 0: Absence de marquage
- 1: 1% des cellules marquées
- 2: 1/10ème de cellules marquées
- 3: 1/3 des cellules marquées
- 4: 2/3 des cellules marquées
- 5: 100% des cellules marquées

Classement de l'intensité du marquage des cellules:

- 0: absence de marquage
- 1: intensité faible
- 2: intensité moyenne
- 3: intensité forte

Les scores des deux classements s'ajoutent.

Un score d'Allred ≥ 3 est prédictif d'une réponse à l'hormonothérapie (avec l'anticorps 6F11).

Annexe 2: Courrier explicatif adressé aux patientes

Madame,

Actuellement en dernière année d'Internat en Gynécologie Médicale, je réalise une thèse de Docteur en Médecine sur les effets secondaires des traitements hormonaux prescrits dans le cadre du cancer du sein (Femara, Arimidex, Aromasine).

Vous m'avez donné votre accord par téléphone afin de participer à cette étude, je me permets donc de vous adresser ce courrier dans le cadre de ce travail. Je vous serais reconnaissante de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint, cela dure environ 20 minutes.

Toutes les informations que vous donnerez resteront strictement confidentielles, vos coordonnées ne seront utilisées que pour vous adresser le résultat de cette étude en fin d'année 2010.

Ce travail permettra, nous l'espérons, de mieux adapter le suivi à long terme des patientes traitées par anti-aromatases et de mieux prendre en charge les effets secondaires de ceux-ci.

Je vous remercie par avance du temps que vous voudrez bien consacrer à cette étude.

Restant à votre entière disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les plus respectueuses.

Mes coordonnées :

Tel : 06-28-05-45-30

Mail : ifatfouta@gmail.com

Professeur G.Weryha

Dr Manini

Docteur F.Gallon

Dr Del Piano

I.Fatfouta-Interne

Dr Lemarié

Annexe 3: Questionnaire adressé aux patientes

ID : ___/___/___

QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE et HORMONOTHERAPIE

Thèse Mlle I- FATFOUTA – Interne de Gynécologie Médicale des Hôpitaux de Nancy/Metz

A-DONNEES GENERALES

1-Date de naissance : ___/___/___

2-Poids : ___ kg

3-Taille : ___ m ___

4-Avez-vous pris un traitement hormonal substitutif de la ménopause : oui non

Si oui, de quel âge à quel âge : ___ à ___

5-Consommez-vous du tabac ? oui non

Si oui, combien de cigarettes par jour :

Et depuis combien de temps :

6-Consommez-vous de l'alcool ? oui non

Si oui : occasionnellement 1 à 2 verres par jour Plus de 2 verres par jour

7-Avez-vous des problèmes de santé sans rapport avec votre cancer du sein ? (exemple :

hypertension artérielle, diabète) : oui non

Si oui, lesquels : _____

8-Avez-vous avant le diagnostic de cancer une maladie rhumatismale connue? (exemple :

arthrose, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, lupus etc....) : oui non

Si oui, laquelle: _____

9-Prenez-vous des médicaments sans rapport avec votre cancer du sein ? oui non

Si oui, veuillez en noter la liste complète :

-

-

-

-

10-Date du diagnostic du cancer du sein: ___/___/___

B-DONNEES CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT

1-Type de traitement

- Ablation uniquement de la tumeur : oui/non
- Ablation totale du sein : oui/non
- Ablation des ganglions axillaires : oui/non
- Chimiothérapie : oui/non
- Radiothérapie : oui/non

2-De quel traitement hormonal avez-vous bénéficié

- Nolvadex Arimidex
- Femara Aromasine

3-Date de début de ce traitement : Mois : _____ Année : _____

4-Avez-vous des douleurs musculaires et/ou articulaires avant de débuter votre traitement hormonal ? oui non

Si oui, veuillez indiquer la sévérité de ces douleurs sur l'échelle suivante :

Pas de Douleur ----->Douleur insupportable

5-Avez-vous eu des douleurs musculaires et/ou articulaires pendant votre traitement hormonal? oui non

-Si oui, veuillez indiquer la sévérité de ces douleurs sur l'échelle suivante :

Pas de Douleur ----->Douleur insupportable

-Si oui, avez-vous pris des antalgiques : oui non

-Si oui, quels antalgiques avez-vous pris :

- Paracétamol (Dafalgan, Doliprane, Efferalgan)
- Anti-inflammatoires (Ibuprofen, Profenid, Advil...)
- Autres (à préciser) :

-Ces antalgiques vous ont-ils soulagée ? oui non

6-Actuellement, avez-vous des douleurs articulaires ou musculaires ? oui non

-Si oui, veuillez indiquer la sévérité de ces douleurs sur l'échelle suivante :

Pas de Douleur ----->Douleur insupportable

-Si oui, avez-vous pris des antalgiques : oui non

-Si oui, quels antalgiques avez-vous pris :

- Paracétamol (Dafalgan, Doliprane, Efferalgan)
- Anti-inflammatoires (Ibuprofen, Profenid, ...)
- Autres (à préciser) :

-Ces antalgiques vous ont-ils soulagée ? oui non

7-Avez-vous toujours pris votre traitement de façon régulière (tous les jours) :

oui non

-Si non, combien de temps l'avez-vous arrêté :

Occasionnellement

1 semaine

1 mois

Plus d'un mois

Définitivement

-Si l'arrêt a été définitif, au bout de combien de temps de prise est-il survenu ? _____

-Quelle a été la cause de cet arrêt (même provisoire) :

Oubli effets secondaires intolérables autres : _____

C-QUALITE DE VIE

1-Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (cochez ce que vous ressentez)

- Excellente Très bonne Bonne Satisfaisante Mauvaise

2-Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- Bien meilleur que l'an dernier
 Plutôt meilleur
 A peu près pareil
 Plutôt moins bon
 Beaucoup moins bon

3-Au cours des 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

- a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou vos activités habituelles ? oui non
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaitées ? oui non
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ? oui non
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) oui non

4-Au cours des 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveuse ou déprimée)

- a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou vos activités habituelles? oui non
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaitées ? oui non
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? oui non

5-Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé physique ou émotionnel, vous a-t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément

6-Au cours des 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

- Nulle Très faible Faible Moyenne Très grande

7-Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément

8-Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel, vous a gênée dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- En permanence Une bonne partie du temps De temps en temps Rarement
 Jamais

9-Voici une liste d'activité que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limitée en raison de votre état de santé actuel.

	Oui très limitée	Oui un peu limitée	Non, pas du tout limitée
a.Efforts physiques importants tels que courir, soulever des objets lourds, faire du sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Soulever et porter les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.Monter plusieurs étages par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e.Monter un étage par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f.Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g.Marcher plus d'un kilomètre à pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h.Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i.Marcher une centaine de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j.Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10-Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senties au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a.Vous vous êtes sentie dynamique ?	<input type="checkbox"/>					
b.Vous vous êtes sentie très nerveuse ?	<input type="checkbox"/>					
c.Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	<input type="checkbox"/>					
d.Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	<input type="checkbox"/>					
e.Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	<input type="checkbox"/>					
f.Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	<input type="checkbox"/>					
g.Vous vous êtes senti(e) épuisée?	<input type="checkbox"/>					
h.Vous vous êtes sentie heureuse?	<input type="checkbox"/>					
i.Vous vous êtes sentie fatiguée?	<input type="checkbox"/>					

11-Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totallement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totallement fausse
a.Je tombe malade plus facilement que les autres	<input type="checkbox"/>				
b.Je me porte aussi bien que n'importe qui	<input type="checkbox"/>				
c.Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	<input type="checkbox"/>				
d.Je suis en excellente santé	<input type="checkbox"/>				

D-IMPACT RHUMATOLOGIQUE

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours :

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	Incapable de le faire
1-Habillement/soins corporels : Etes-vous capables de :				
a.Vous habiller, y compris nouer vos lacets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Boutonner vos vêtements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Vous laver les cheveux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Se lever : Etes-vous capables de :				
a.Vous levez d'une chaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Vous mettre au lit et vous lever du lit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Les repas : Etes-vous capables de :				
a.Couper votre viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-La marche : Etes-vous capable de :				
a.Marcher en terrain plat à l'extérieur :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Monter 5 marches :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Hygiène :Etes-vous capable de :				
a.Vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Prendre un bain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Vous asseoir et vous relever des toilettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Attraper : Etes-vous capable de :				
a.Prendre un objet pesant 2.5kg situé au dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Préhension : Etes-vous capable de :				
a.Ouvrir une porte de voiture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Autres activités : Etes-vous capable de :				
a.Faire vos courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Monter et descendre de voiture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9-Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Cannes		Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture éclair, chausse-pied à long manche,...)	
Déambulateur		Ustensiles spécialement adaptés	
Béquilles		Chaise spécialement adaptée	
Fauteuil roulant			
Autres, précisez.....	Autres, précisez.....		

10-Cocher toutes les catégories pour lesquelles vous avez besoin d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer		Manger	
Se lever		Marcher	

11-Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surelevé		Poignée ou barre de baignoire	
Siège et baignoire		Instrument à long manche pour attraper les objets	
Ouvre pot (pour les pots déjà ouverts)		Instrument à long manche	
Autres, précisez			

12-Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène		Saisir et ouvrir des objets	
Atteindre et attraper		Courses et tâches ménagères	

E-SYMPOTMES CLIMATERIQUES

Pour chaque question, il faudra répondre oui (je suis gênée) ou non (je ne suis pas gênée). Si vous l'êtes, veuillez mettre une note à votre gêne entre 0 et 6 (La note 6 signifie que vous êtes très gênée par le symptôme en question).

Si la réponse est non, cochez « non » et passez à la question suivante sans attribuer de note.

Veillez indiquer si durant le dernier mois passé, vous avez expérimenté les problèmes suivants :

1-Bouffées de chaleur : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

2-Sueurs nocturnes : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

3-Transpirations : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

4-Insomnies : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

5-Diminution du désir sexuel : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

6-Sécheresse vaginale : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

7-Eviter les relations intimes : non oui
 0 1 2 3 4 5 6

COMMENTAIRES LIBRES :

Annexe 4 : Classification TNM (version 1997, révisée en 2002) : actualisation en attente

Tumeur primitive (T)

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique)

- **Tx** Détermination de la tumeur primitive impossible
- **T0** Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
- **Tis** Carcinome *in situ* : carcinome intracanalaire, ou carcinome lobulaire *in situ*, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
 - Tis (DCIS)** Carcinome canalaire *in situ*
 - Tis (LCIS)** Carcinome lobulaire *in situ*
 - Tis (Paget)** Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
 - Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
- **T1** Tumeur <= 2 cm dans sa plus grande dimension
 - T1mic** Micro-invasion <= 0,1 cm dans sa plus grande dimension ⁽¹⁾
 - T1a** Tumeur > 0,1 cm et <= 0,5 cm dans sa plus grande dimension
 - T1b** Tumeur > 0,5 cm et <= 1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1c** Tumeur > 1 cm et <= 2 cm dans sa plus grande dimension
- **T2** Tumeur > 2 cm et <= 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T3** Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T4** Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
 - Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral
 - T4a** Extension à la paroi thoracique
 - T4b** Cédème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
 - T4c** A la fois 4a et 4b
 - T4d** Carcinome inflammatoire⁽²⁾

(1) La **micro-invasion** est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand

pour la classification. La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.

(2) Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influer sur le classement.

Adénopathies régionales (N) (détectées à l'examen clinique ou radiologique)

- **Nx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
- **N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- **N1** Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
- **N2** Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
 - N2a** Ganglions axillaires homolatéraux fixés
 - N2b** Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
- **N3** Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)
 - N3a** Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
 - N3b** Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
 - N3c** Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Métastases (M)

- **Mx** Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- **M0** Absence de métastases à distance
- **M1** Présence de métastase(s) à distance

La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :

Pulmonaire	PULM	Médullaire	MAR
Osseuse	OSS	Pleurale	PLE
Hépatique	HEP	Péritonéale	PER
Surrénalienne	ADR	Cutanée	SKI
Cérébrale	BRA	Lymphatiques (ganglions)	LYM
Autres	OTH		

Adénopathies régionales (étude anatomo-pathologique pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases.

- **pNx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
- **pN0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
 - pN0(i-)** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
 - pN0(i+)** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\leq 0,2$ mm
 - pN0(mol-)** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
 - pN0(mol+)** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
- **pN1Mi** Présence de micrométastases ($> 0,2$ mm, aucune > 2 mm)
- **pN1** Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
 - pN1a** Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
 - pN1b** Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
 - pN1c** Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
- **pN2** Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
 - pN2a** Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
 - pN2b** Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
- **pN3** Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi
 - pN3a** Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire

- pN3b** Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
- pN3c** Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Classification par stade

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Tous	N3	M0
IV	Tous	Tous N	M1

Bibliographie

1. Agrawal K et al. Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas* 2010;3
2. Ahn PH, Vu HT, Lannin D et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin oncol* 2005;23:17-23
3. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005-2006 en France: un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008;95:11-15
4. Allen B, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and actions in test animals. *JAMA* 1923;81:819-821
5. Alonso-Muñoz MC, Ojeda-González MB, Beltran-Fabregat et al. Randomized trial of tamoxifen versus aminoglutethimide and versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in advanced postmenopausal breast cancer. *Oncology* 1988;45:350-353
6. Anker G, Lonning PE, Ueland PM, Refsum H, Lien EA. Plasma levels of the atherogenic amino acid homocysteine in post-menopausal women with breast cancer treated with tamoxifen. *Int J Cancer* 1995;60:365-368
7. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, 'Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. *Ann Oncol* 2004;15:211-217
8. Atkins HJB. Adrenalectomy and hypophysectomy for advanced cancer of the breast. *Lancet* 1960;1:1148-1153
9. Atkins HJB. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1966;38:133-153
10. Auvray P, Bichat F, Genne P. Evaluation préclinique de l'activité antitumorale des inhibiteurs de l'aromatase. *Bull Cancer* 2000;87:1-16
11. Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination). *Cancer* 2003;98:1802-1810
12. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J et al.. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139
13. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-107

14. Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-175
15. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centers'ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-887
16. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielminin P et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17:10-14
17. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147
18. Bonnetaud F. Qualité de vie relative à la santé et critères de jugement en cancérologie. *Cancer Radiother* 2010;29
19. Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *BMJ* 1900;2:1161-1167
20. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, Jick SS. Tamoxifen-treated breast carcinoma patients and the risk of acute myocardial infarction and newly-diagnosed angina. *Cancer* 2005;103:1114-1121
21. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-947
22. Briot K, Roux C. Musculoskeletal complications of hormonal deprivation therapies. *Revue du Rhumatisme* 2008;75:546-551
23. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effects on switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat* 1996;120:127-134
24. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology* 2004;63:1230-1233
25. Buzdar A, Howell A, Cuzick J et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006;7:633-643
26. Buzdar AU. Clinical features of joint symptoms observed in the Arimidex-Tamoxifen-alone or in combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006;24:551
27. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management and relation to quality of life. *Cancer* 1998;82:1682-1691

28. Carpenter JS, Elam J, Ridner S et al. Sleep, fatigue and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:591-598
29. Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life in postmenopausal women in the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for early breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2006;100:273-284
30. Chien AJ, Goss PE. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5305-5312
31. Chlebowski R, Cuzick J, Amakye D. Clinical perspectives on the utility of aromatase inhibitors for the adjuvant treatment of breast cancer. *The Breast* 2009;18:1-11
32. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492
33. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009;16:453-457
34. Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-ostrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971;25:270-275
35. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study(IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119-127
36. Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 2008;34:275-282
37. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092
38. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570
39. Crew KD, Greenlee H, Capodice J. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877-3883
40. 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;9:1143-1148

41. De Courmelles. La radiothérapie combinée du sein et des ovaires contre les tumeurs du sein. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 1922;174:503
42. De Cremoux P. Aromatase inhibitors: pharmacological aspects. *Bull Cancer* 2000;87:23-29
43. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101:439-449
44. Del Mastro L, Dozin B, Aitini E. Timing of adjuvant chemotherapy and tamoxifen in women with breast cancer : findings from two consecutive trials of Gruppo Oncologico Nord-Ovest-Mammella Intergruppo (GONO-MIG) Group. *Ann Oncol* 2008;19:299-307
45. Delozier T, Switsers O, Genot JY et al. Delayed adjuvant tamoxifen: ten year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). *Ann Oncol* 2000;11:515-519
46. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007;14:20-40
47. Ding H, Field TS. Bone health in postmenopausal women with early breast cancer: how protective is tamoxifen? *Cancer Treat Rev* 2007;33:506-513
48. Dowsett M, Cantwell B, Lal A, Jeffcoate SL, Harris AL. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:672-677
49. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al.. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518
50. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination)adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21:545-553
51. Dutta AS, Furr BJ, Giles MB, Morley JS. Synthesis and biological activity of alpha-azapeptides: alpha-aza-analogues of luteinizing hormone releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1976;5:291-298
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immunotherapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:71-85
53. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15

54. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467
55. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681-1692
56. Early Breast Cancer Trialists'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;365:1687-1717
57. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-years results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1057
58. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-1388
59. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:910-917
60. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2594-2598
61. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C et Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;17
62. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL 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;97:1652-1662
63. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph-node-negative breast cancer: updates findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690
64. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53
65. Geisler J, Haynes B, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-757

66. Geisler J, King N, Anker G et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:2089-2093
67. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802
68. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271
69. Goss PE, Muss HB, Ingle JN, Whelan TJ, Wu M. Extended adjuvant endocrinotherapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin Breast Cancer* 2008;8:411-417
70. Gray RG, Rea DW, Handley K et al. ATTOM (adjuvant Tamoxifen-To offer more ?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive or ER untested breast cancer-Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008;26:10
71. Guerin S, Hill C. L'épidémiologie des cancers en France en 2010: comparaison avec les Etats-Unis.. *Bull Cancer* 2010;97:47-54
72. Guetta V, Lush RM, Figg WD, Waclawiw MA, Cannon RO. Effects of the antioestrogen tamoxifen on low-density lipoprotein concentrations and oxidation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995;76:1072-1073
73. Haddow AL, Watkinson JM, Paterson E. Influence of synthetic oestrogens on advanced malignant disease. *Br Med J* 1944;2:393-398
74. Hadji P. Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:73-90
75. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407-1416
76. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-396
77. Hamilton A, Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:377-384
78. Hayward J. Cancer of the breast. Treatment of the advances disease. *Br Med J* 1970;1:469-471
79. Henry NL, Giles JT, Mohan M et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:365-372

80. Herold CI, Blackwell KL. The impact of adjuvant endocrine therapy on reducing the risk of distant metastases in hormone-responsive breast cancer. *Breast* 2008;17:15-24
81. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH et al. Comprehensive CancerCenters TAMARISK-group. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:99-108
82. Horwitz KB, McGuire WL. Specific progesterone receptors in human breast cancer. *Steroids* 1975;25:497-505
83. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62
84. Hughes S. Aminoglutethimide. A "side effect" turned to therapeutic advantage. *Postgrad Med* 1970;46:409-416
85. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:16-21
86. Jakesz R, Greil R, Gnant M et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853
87. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-462
88. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971;34:55-70
89. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analyse. *Lancet Oncol* 2006;7:991-996
90. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-5387
91. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-70
92. Kelly CM, Buzdar AU. Aromatase inhibitors alone or in sequence with tamoxifen - clinical evaluation of the BIG 1-98 trial. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:489-492

93. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms : a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146
94. Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H et al. A comparison of letrozole compared and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757
95. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol* 2010;17:81-86
96. Komm BS, Terpening C, Benz DJ et al. Estrogen binding, receptor mRNA and biological responses in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988;241:81-84
97. Krishnan E, Sokka T, Häkkinen A, Hubert H, Hannonen P. Normative values for the Health Assessment Questionnaire disability index: benchmarking disability in the general population. *Arthritis Rheum* 2004;50:953-960
98. Lacassagne A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1936;27:217-228
99. Laurent B, Navez M. Comprendre la mémorisation de la douleur. *Oxymag* 2010;23:4-8
100. Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernt E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:497-503
101. Lerner HJ, Band PR, Israel L, Leung BS. Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1431-1435
102. Lesur A, Cutuli B, Teissier M-P. 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* 2000;35:327-340
103. Lipton A, Harvey HA, Santen RJ et al. Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1982;42:3434-3436
104. Lonning P, Pfister C, Martoni A. Pharmacokinetics of third generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2003;30:23-32
105. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, Newcomb PA, Chappell RJ. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1534-1539
106. Luft R, Olivecrona H. Experiences with hypophysectomy in man. *J Neurosurg* 1953;10:301-316
107. Magliaono M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas* 2010;67:29-33
108. Mamounas EP. Adjuvant exemestane therapy after 5 years of tamoxifen : rationale for the BSABP B-33 trial. *Oncology* 2001;15:35-39

109. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971
110. Mamounas EP, Lembersky B, Jeong F et al. NSABP B-42 : a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006;7:416-421
111. Manni A, Trujillo J, Marshall JS, Pearson OH. Antioestrogen-induced remissions in stage IV breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1445-1450
112. Mao JJ, Stricker C, Bruner D et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009;115:3631-3639
113. Martin P, Ferreri M, Depression et...le concept de qualité de vie. Nanterre : Arrix Medical, 1997, 56p.
114. Mc Guire WL. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973;52:73-77
115. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-center study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2007;43:2523-2531
116. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG et al. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57:63-77
117. Morales M, Santana N, Soria A et al. Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer. *Lancet* 1996;346:265-270
118. Mouridsen H, Gershmanovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:33-45
119. Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006;29:785-801
120. Namer M, Gligorov J, Luporsi E, Serin D. Recommandations pour la pratique clinique Saint Paul de Vence "Cancers du sein", 2007. Disponible sur : <http://cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
121. Neven P, Vernaeve H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000;22:1-11

122. Patridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556-562
123. Pelucchi C, Levi F, La Vecchia Carlo. The rise and fall in menopausal hormone therapy and breast cancer incidence. *The Breast* 2010;19:198-201
124. Pertschuk LP, Axiotis CA. Steroid Hormone Receptor Immunohistochemistry in Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast J* 1999;5:3-12
125. Peto R, Davies C, ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women – preliminary results. Resented at: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, TX. Abstract 48. Disponible sur : http://www.abstracts2view.com/sabcs07/view.php?nu=SABC07L_1167
126. Pick R, Stamler J, Rodboard S, Katz LN. Estrogen-induced regression of coronary atherosclerosis in cholesterol-fed chicks. *Circulation* 1952;6:858-861
127. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008;8:135-145
128. Presant CA, Bosserman L, Young T et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Cancer Update* 2007;7:775-778
129. Rahman M, Lax SF, Sutter CH. CYP1B1 is not a major determinant of the disposition of aromatase inhibitors in epithelial cells of invasive ductal carcinoma. *Drug Metab Dispos* 2008;36:963-970
130. Rat AC, Baumann C, Guillemin F, Pouchot J. Qualité de vie en rhumatologie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris) 2010;Appareil Locomoteur:15-908-A-10
131. Renshaw L, McHugh M, Williams L, et al. Comparison of joint problems as reported by patients in a randomised adjuvant trial of anastrozole and letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:108-109
132. Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H. Evidence that tamoxifen preserves bone density in late postmenopausal women with breast cancer. *Acta Oncol* 1998;37:661-664
133. Ribot C, Trémollières F, Pouillès JM. Aromatase and regulation of bone. *Joint Bone Spine* 2006;73:37-42
134. Santen RJ, Harvey HA. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:75-92
135. Savard MH, Savard J, Quesnel C, Ivers H. The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:687-697
136. Schinzinger A. Ueber carcinoma mamma. *Verh Dtsch Ces Chir* 1889;18:28-29

137. Seruga B, Tannock IF. Up-Front use of Aromatase Inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: the emperor has no clothes. *J Clin Oncol* 2009;27:840-842
138. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F et al. Risk factors for joints symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:866-872
139. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-2442
140. Sprangers MA. Response-shift bias: a challenge to the assessment of patients' quality of life in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1996;22:55-62
141. Stoll BA. Endocrine adjuvant therapy in breast cancer british medical journal. *Br Med J* 1976;30:1075
142. Stuart-Harris R, Davis A. Optimal adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Women's Health. Womens Health* 2010;6:383-398
143. Suzuki T, Miki Y, Ohuchi N, Sasano H. Intratumoral estrogen production in breast carcinoma: significance of aromatase. *Breast Cancer* 2008;15:270-277
144. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal easrl stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1543-1549
145. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:375-384
146. Tan AL, Emery P. Role of oestrogen in the development of joint symptoms ? *Lancet Oncol* 2008;9:817-818
147. Taylor CW, Green S, Dalton WS et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:994-999
148. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for oestrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;55:1574-1581
149. Venturini M, Del Maestro L. Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32:548-556
150. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan M.M et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labelling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-5575
151. Viale G, Regan MM, Maiorano E et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen therapy for postmenopausal easrly breast cancer: BIG 1-98. *Clin Oncol* 2007;25:3846-3852

152. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-3258
153. Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:689-696
154. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005;16:707-715
155. Whelan TJ, Boss PE, Ingle JN et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of Tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940
156. Wilson JM, Jungner J. Principles practise of screening for disease. *Public Health Rep* 1986;34:1
157. Wiseman H, Paganga G, Rice-Evans C, Halliwell B. Protective actions of tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen against oxidative damage to human low-density lipoproteins: a mechanism accounting for the cardioprotective action of tamoxifen ? *Biochem J* 1993;292:635-638
158. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952
159. Zidan J, Keidar Z, Basher W, Israel O. Effects of tamoxifen on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Med Oncol* 2004;21:117-121

Index des tables

Tableau 1: Classification des inhibiteurs de l'aromatase en fonction de leur date de mise sur le marché.....	22
Tableau 2: Survie sans récidive et survie globale dans les essais de phase III des IA.....	28
Tableau 3: AMM des inhibiteurs de l'aromatase en France en 2010	31
Tableau 4: Incidence des fractures chez des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase selon différentes études.....	33
Tableau 5: Incidence des événements cardiovasculaires dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase.....	39
Tableau 6: Incidence des événements thromboemboliques dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase.....	40
Tableau 7: Incidence des accidents vasculaires cérébraux ou transitoires dans les essais de phases III des inhibiteurs de l'aromatase.....	40
Tableau 8: Cancers de l'utérus observés dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase.....	41
Tableau 9: Caractéristiques générales des patientes.....	54
Tableau 10: Données concernant le traitement du cancer du sein.....	55
Tableau 11: Troubles musculosquelettiques sous inhibiteurs de l'aromatase et recours aux antalgiques.....	56
Tableau 12: Troubles musculosquelettiques et observance thérapeutique.....	57
Tableau 13: Symptômes climatériques sous inhibiteurs de l'aromatase.....	57
Tableau 14: Facteurs de risque des Troubles musculosquelettiques.....	59
Tableau 15: Facteurs de risque des symptômes climatériques.....	60
Tableau 16: Score HAQ des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase.....	61
Tableau 17: Comparaison de la qualité de vie (SF-36) des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein avec celle de la population générale française par tranche d'âge.....	62
Tableau 18: Recherche d'un effet de la classe d'âge sur la différence de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein et la population générale féminine.....	64
Tableau 19: Impact des effets secondaires sur les scores de qualité de vie.....	67

Tableau 20: Troubles musculosquelettiques observés dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase.....	69
Tableau 21: Symptômes climatériques sous inhibiteurs de l'aromatase.....	76
Tableau 22: Études prospectives et randomisées de qualité de vie de patientes ménopausées sous inhibiteurs de l'aromatase.....	81

Index des illustrations

Illustration 1: Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'Aromatase d'après Smith et al [139]	21
Illustration 2: Suppression oestrogénique par les inhibiteurs de l'aromatase.....	23
Illustration 3: Schéma de l'étude ATAC	25
Illustration 4: Schéma de l'étude BIG 1-98	26
Illustration 5: Nombre de décès sans (gauche) et avec récurrence (droite) du cancer du sein à 33, 68 et 100 mois de l'essai ATAC.....	29
Illustration 6: Évolution du taux annuel de fracture en fonction du temps d'après l'essai ATAC	35
Illustration 7: Recrutement des patientes.....	53
Illustration 8: Répartition du score HAQ dans l'échantillon.....	61
Illustration 9: Comparaison de la qualité de vie (SF-36) des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase pour cancer du sein avec celle de la population générale française par tranche d'âge.....	63
Illustration 10: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=47 et la population générale française féminine, n=3588 ; tranche 45-64 ans.....	64
Illustration 11: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=32 et la population générale féminine, n=1039 ; tranche 65-74 ans.....	65
Illustration 12: Comparaison de qualité de vie (SF-36) observée entre les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, n=9 et la population générale féminine, n=629 ; tranche >=75ans.....	65
Illustration 13: Stratégie thérapeutique devant des troubles musculosquelettiques sous inhibiteur de l'aromatase.....	74
Illustration 14: Stratégie thérapeutique devant des troubles vasomoteurs sous inhibiteurs de l'aromatase.....	79

VU

NANCY, le 31 août 2010	NANCY, le 2 septembre 2010
Le Président de Thèse	Le Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur G. WERYHA	Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 7 septembre 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

Introduction : Depuis bientôt une décennie, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération ont détrôné le Tamoxifène, jusqu'alors hormonothérapie de référence, dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible de la femme ménopausée. Le surcroît de déplétion œstrogénique induit, à la base du succès thérapeutique sur les taux de survie sans récidive, expose cependant à des effets secondaires notables avec un surrisque cardiovasculaire et fracturaire. D'autres effets iatrogènes, plus cliniques et subjectifs à type d'arthralgies et de symptômes du climatère, se font également ressentir et peuvent conduire à des difficultés d'observance, voire d'interruption d'une thérapeutique dont l'efficacité est dépendante d'une prise au long cours.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une enquête transversale chez 106 patientes ménopausées traitées depuis au moins un an par inhibiteurs de l'aromatase. Le but était de déterminer la fréquence des troubles musculosquelettiques et climatériques rencontrés. La qualité de vie de notre échantillon a également été analysée sur la base des questionnaires SF-36 et HAQ.

Résultats : Sur un total de 88 patientes retenues, 75 ont déclaré avoir des troubles musculosquelettiques, aggravés chez 40 d'entre elles et apparus chez 28, et 50 ont présenté des bouffées de chaleur. L'observance thérapeutique était satisfaisante puisque seules trois patientes ont définitivement interrompu leur traitement pour effets secondaires mal tolérés. La présence de TMS était statistiquement corrélée à l'association d'une chimiothérapie adjuvante et les bouffées de chaleur à l'âge jeune des patientes. L'analyse des scores de qualité de vie retrouvait des corrélations significatives entre la présence de TMS et l'altération des scores HAQ et des composantes physiques et mentales du SF-36. De même, une corrélation a pu être établie entre les bouffées de chaleur et le score résumé mental du SF-36.

Conclusion : Nos résultats, différents des essais thérapeutiques princeps mais conformes aux données des études cliniques, doivent nous sensibiliser à l'intérêt de la prise en charge plus globale de ces patientes au lourd parcours médico-chirurgical. L'avenir dans ce domaine est l'adaptation des thérapeutiques, inhibiteurs de l'aromatase ou anti-œstrogènes, afin de passer des grandes études de cohorte à la prise en charge individualisée. Rappelons-nous que la thérapie optimale n'est pas uniquement celle qui prolonge la vie mais aussi celle qui n'en altère pas la qualité.

TITRE EN ANGLAIS

Tolerance of aromatase inhibitors : A cross-sectional study over 106 patients in Lorraine

THESE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010

MOTS CLEFS

Inhibiteurs de l'aromatase, Cancer du sein, Qualité de vie, Troubles musculosquelettiques, Troubles climatériques.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex