



**HAL**  
open science

# Saignements vaginaux sous hormonothérapie dans le cancer du sein. Fréquence, étiologies et conséquences thérapeutiques chez des patientes de 45 à 52 ans

Hélène Klein

► **To cite this version:**

Hélène Klein. Saignements vaginaux sous hormonothérapie dans le cancer du sein. Fréquence, étiologies et conséquences thérapeutiques chez des patientes de 45 à 52 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01731944

**HAL Id: hal-01731944**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731944>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

# THESE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

en Gynécologie Médicale

par

**Hélène KLEIN**

Le Mardi 09 juillet 2013

**Saignements vaginaux sous hormonothérapie dans le cancer du sein.**

**Fréquence, étiologies et conséquences thérapeutiques**

**chez des patientes de 45 à 52 ans.**

Examineurs de la thèse :

M. Georges WERYHA	Professeur	Président
M. François GUILLEMIN	Professeur	} Juges
M. Philippe JUDLIN	Professeur	
M. Marc KLEIN	Professeur	
Mlle Danièle PERRIN	Docteur en Médecine	
Mme Anne SCHWANDER-LESUR	Docteur en Médecine	





**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de  
Lorraine : Professeur Pierre  
MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI**  
**Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD**  
**Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Assesseurs**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Commission de Prospective Universitaire :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- Vie Étudiante :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Étudiants :	<b>M. Xavier LEMARIE</b>

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean 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 - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE  
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX  
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET  
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET  
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT

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

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER  
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON  
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

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

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

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

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

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

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**  
**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**  
Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**  
**3<sup>ème</sup> sous-section :**  
Docteur Olivier MOREL  
**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**  
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Docteure Elisabeth STEYER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**  
Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**  
Madame Joëlle KIVITS

**40<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**  
Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**  
**Médecine Générale**  
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)  
Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

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



## **DEDICACES**

### **A notre Maître et Président de Thèse**

#### **Monsieur le Professeur Georges WERYHA**

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Responsable du DES d'endocrinologie et du DES de gynécologie médicale

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Au cours de mes études, j'ai pu bénéficier de votre encadrement. Vous m'avez enseigné la rigueur et la méthode de travail.

J'ai pu apprécier vos qualités d'écoute et de tolérance.

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

## **A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur François GUILLEMIN**

Professeur de Cancérologie (Option Clinique)

Je vous remercie, avec beaucoup de plaisir, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Dans l'élaboration de cette thèse et dans l'exercice de la profession, j'ai pu apprécier votre soutien.

Grâce à vous j'ai découvert le Robot du CHU de Brabois.

J'aurais aimé bénéficier davantage de votre enseignement.

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

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

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

J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours de mon diplôme universitaire de Gynécologie-Obstétrique lors de ma première année d'internat en médecine Générale.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez recevoir le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur KLEIN**

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

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

J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement au cours de mon semestre en Endocrinologie.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude

**A notre Juge**

**Mademoiselle le Docteur PERRIN**

Praticien Hospitalier Gynécologie Obstétrique

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

Vous avez fait preuve d'écoute et de soutien tout au long de mon cursus dans votre maternité.

J'aurais aimé bénéficier davantage de votre enseignement obstétrical.

J'étais heureuse de travailler au sein de cette maternité.

Veillez recevoir le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

## **A notre Juge et Directrice de Thèse**

### **Madame le Docteur Anne LESUR**

Médecin spécialiste des CRLCC – Onco-sénologie

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

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

Vous avez été l'initiatrice de ce travail et j'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés.

J'ai eu la chance de bénéficier de votre conviction et de votre enthousiasme pour la réalisation des projets nouveaux.

Votre exigence et votre confiance sont remarquables.

Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

## **Je remercie les personnes ayant participé à l'élaboration de ce projet :**

Je remercie particulièrement Valentin HARTNER. Ton implication et ta disponibilité m'ont aidée à réaliser ce travail.

Je remercie le docteur Léa LEUFFLEN pour sa présence et sa générosité.

Je remercie également Nathalie et Ingrid d'avoir été à mes côtés.

Je remercie l'équipe de la maternité de Briey: à toutes les sages-femmes et particulièrement Patricia, Maude et Véro. A Eliane et Marie, toujours de bonne humeur. A Isabelle, toujours souriante et prête à papoter...Aux secrétaires : Babeth, Mina, Delphine, Marie-Brigitte qui font un quatuor en or. Merci à Elias, Nelio, Anne Laure et toute l'équipe du bloc opératoire pour leur dynamisme et leur gentillesse. A Madame le Docteur DIETSCH pour sa formation et son accueil.

Je remercie l'équipe de la maternité de Metz où j'ai fait mes premiers pas dans le monde obstétrical entouré de sages-femmes toniques et agréables. Merci au Docteur Philippe LEMARIE avec qui j'ai fait ma première césarienne et à Lorette avec qui j'ai fait mon premier accouchement seule...quand tu es partie boire un coup... ?!

Merci à Bogdan pour ce que tu m'as enseigné, avec une profonde gentillesse et un grand savoir-faire.

Je remercie le Docteur Emmanuel DESANDES et toute l'équipe du Département d'Informations Médicales de l'Institut de Cancérologie de Lorraine grâce à laquelle mon recueil de données s'est fait dans la bonne humeur.

Je remercie l'équipe de PMA du CHR-Sud de la Réunion : Le Docteur Marc GABRIEL, le Docteur Nathalie FONTAINE, le Docteur Hélène LHEUREUX et le Docteur Martin FOURQUET. C'était une expérience difficile, mais j'ai compris beaucoup de choses personnelles et professionnelles.

Enfin, merci aux Docteurs Fabienne BINA et Catherine TERRIER pour leur accueil chaleureux dans le monde de la médecine libérale.

## **Je remercie mes proches et ma famille :**

A ma mère : Merci pour ton soutien et ta force. Tu m'as laissée faire mes expériences et tu as toujours su m'écouter. C'est grâce à toi si aujourd'hui je clôture ce parcours.

A mon père pour son encouragement et sa gentillesse. Tu nous as fait découvrir beaucoup de choses et nous t'en serons toujours reconnaissants.

A ma sœur que j'aime profondément. Je te souhaite d'être heureuse avec Yohan et Noémie.

A mon frère que j'aime profondément. Je te souhaite de poursuivre ton épanouissement avec Sara.

A Stéphane, merci pour ces bons moments passés ensemble.

A mes ancien(ne)s co-internes et ami(e)s : John, Mélanie, Julie, Marion, Rabia, Anais, Nelly, Mickael, Serban, Julien, Basile, Charlotte et ceux avec qui j'ai passé une très bonne année Normande : Raf, Sev, Nordine.

A Pascaline, ma meilleure amie, tu es dans mon cœur depuis 20 ans déjà.

A Juliette, merci pour ta gentillesse et ta gaieté sous le soleil de la Réunion.

A mes anciennes amies : Marion, Julie, Aude ....J'ai passé avec vous de très bons moments avant que les chemins ne nous séparent.

A l'équipe de l'étrier de Moselle : Mathieu, Etienne, Patrick, Sébastien...et les filles...Vous m'avez permis d'être en confiance avec Vizir et d'évoluer en toute sérénité. Vous m'avez accueillie avec une grande gentillesse et avez été pour moi d'un grand soutien.

A l'équipe de Padoue : Monsieur Albrecht, Annie, Céline, Angélique, Claire, Marie, Sarah.

Merci François de m'avoir confié un « Magic Horse », Vizir de Padoue né le 08 juillet 2009, que j'aime tellement. Grâce à lui j'ai surmonté des moments difficiles.

A Mickael, merci pour ta patience

A Gilles

A ma cousine Claire que nous regrettons...

## SERMENT

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

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

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

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

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



## TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION.....	26
II) PREMIERE PARTIE : THEORIE ET ETAT DES CONNAISSANCES.....	27
<b><u>II.1. Définitions et abréviations.....</u></b>	<b><u>27</u></b>
II.1.1 Définitions.....	27
II.1.2 Abréviations.....	28
<b><u>II .2 . Le cancer du sein.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
II.2.1. Généralités.....	29
II. 2.2. Epidémiologie.....	29
a. Données nationales.....	30
b. Données internationales.....	31
II.2.3.Modalités thérapeutiques.....	32
II.2.3. Hormonothérapie.....	33
a. Historique.....	34
b. Essais comparatifs .....	37
c.Bénéfice d'un switch du Tamoxifene aux IA .....	38
<b><u>II. 3. Ménopause et ménopause chimio-induite.....</u></b>	<b><u>40</u></b>
II. 3.1 La ménopause.....	40
a. Définition.....	41
b. Les marqueurs.....	42
b 1. Biologiques.....	42
b 2. Echographiques.....	44
b 3. Anatomopathologiques.....	45
c. Etiologies des métrorragies post-ménopausique.....	46
II.3. 2 Chimiothérapie dans le cancer du sein.....	47
a. Les drogues utilisées .....	47
b. L'impact sur la réserve ovarienne.....	48
c. Aménorrhée et ménopause chimio-induite.....	49
<b><u>II .4. Hormonothérapie dans le cancer du sein.....</u></b>	<b><u>51</u></b>
II.4.1 Les récepteurs hormonaux.....	51
II.4.2 Le Tamoxifene .....	53
a. Indication.....	53
b. Tamoxifene et aménorrhée chimio-induite.....	55
c. Tamoxifene et agonistes de la LHRH.....	56

II. 4.3 Les inhibiteurs de l'aromatase.....	57
a. Indication.....	57
b. Inhibiteurs de l'aromatase et ovulation.....	59
c. Inhibiteurs de l'aromatases et agoniste de la LHRH.....	60
II.4.4 Profil de tolérance.....	61
<b>III) DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE UNICENTRIQUE.....</b>	<b>63</b>
<b><u>III 1 Matériel et méthode .....</u></b>	<b><u>63</u></b>
III.1.1 Objectifs de l'étude.....	63
a) Objectif principal	
b) Objectif secondaire	
III.1.2 Hypothèse de travail.....	63
a) Critères d'inclusion	
b) Critères d'exclusion	
III.1.3. Moyens de l'étude.....	64
III.1.3.1 Dossiers non exploitables.....	65
III.1.3.2 Collecte des données.....	66
III.1.3.3 Répartition de la population en trois groupes.....	68
a) Groupe 1 : Hormonothérapie par Tamoxifene	
b) Groupe 2 : Hormonothérapie par Tamoxifene puis IA	
c) Groupe 3 : Hormonothérapie par IA	
<b><u>III.2.Résultats.....</u></b>	<b><u>69</u></b>
III.2. 1.Epidémiologie.....	69
a) Données d'ensemble.....	69
b) Répartition en fonction du statut hormonal.....	70
III.2. 2 Répartition des patientes selon les groupes.....	71
1. Patientes ayant reçu du Tamoxifene en hormonothérapie adjuvante initiale = Groupe 1 + 2.....	72
a) Caractéristique de la population	
b) Caractéristique du cancer	
c) Caractéristique de la chimiothérapie	

2. Patientes ayant reçu des IA en hormonothérapie adjuvante initiale = Groupe3.....	76
a)Caractéristique de la population	
b) Caractéristique du cancer	
c) Caractéristique de la chimiothérapie.	
III.2 3. Données au switch.....	79
III.2.4. Caractéristiques des patientes ayant présenté des saignements vaginaux sous hormonothérapie.....	81
a) Selon les trois groupes définis	
b) Légende des tableaux	
III .2.4. 1. Patientes appartenant au groupe 1.....	85
• Caractéristique de la population	
• Caractéristique des saignements	
• Examens complémentaires	
• Résultats anatomopathologiques	
• Diagnostics	
• Prise en charge thérapeutique	
• Récidive	
• Courbe de survie sans saignement sous Tamoxifene	
III.2.4.2. Patientes appartenant au groupe 2.....	90
➤ Groupe 2a.....	90
• Caractéristique de la population	
• Caractéristique des saignements	
• Examens complémentaires	
• Résultats anatomopathologiques	
• Diagnostics	
• Prise en charge thérapeutique	
• Récidive	
➤ Groupe 2b.....	93
• Caractéristique de la population.	
• Caractéristique des saignements	
• Examens complémentaires	
• Résultats anatomopathologiques	
• Diagnostics	
• Prise en charge thérapeutique	
• Récidive	
• Courbe de survie sans switch sous Tamoxifene	

➤ Groupe 2c.....	98
• Caractéristique de la population	
• Caractéristique des saignements	
• Examens complémentaires	
• Résultats anatomopathologiques	
• Diagnostics	
• Prise en charge thérapeutique	
• Récidive	
III.2.4.3 Patientes appartenant au groupe 3.....	101
• Caractéristique de la population	
• Caractéristique des saignements	
• Examens complémentaires	
• Résultats anatomopathologiques	
• Diagnostics	
• Prise en charge thérapeutique	
• Récidive	
• Courbe de survie sans saignement sous IA	
<b><u>III 3. Discussion.....</u></b>	<b>105</b>
III.3.1 Synthèse des résultats et comparaison aux données de la littérature.....	105
a) Synthèse des étiologies aux saignements vaginaux.....	106
b) Données de la littérature.....	107
III.3.2. Conséquences thérapeutiques et influence sur l'évolution de la maladie.....	110
III.3.3. Limites de cette étude.....	112
III.3.4 Intérêts de cette étude.....	113
III.3.5. Perspectives.....	114
<b>IV) CONCLUSION.....</b>	<b>116</b>
<b>V) ANNEXES.....</b>	<b>118</b>
<b>VI) BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>119</b>



## I. INTRODUCTION

L'hormonothérapie en tant que thérapeutique du cancer du sein s'oppose à l'action des hormones féminines au niveau des cellules cancéreuses mammaires.

Elle s'adresse aux tumeurs hormonosensibles, soit environ deux tiers des tumeurs malignes du sein.

L'hormonothérapie adjuvante des femmes ménopausées repose sur les inhibiteurs de l'aromatase (IA) de 3<sup>ème</sup> génération, et sur le Tamoxifène.

Pour les patientes non ménopausées au diagnostic, seul le Tamoxifène est autorisé et les IA ne peuvent être utilisés en raison d'un effet inducteur de l'ovulation.

Lorsque les patientes sont en aménorrhée chimio-induite (ACI), un relais par IA est fréquemment proposé après Tamoxifène en raison du bénéfice attendu sur la survie sans récurrence. Ce bénéfice a été démontré chez les patientes ménopausées, notamment dans l'essai IES et Ma-17. Par phénomène de « glissement », il s'est appliqué aux patientes en aménorrhée chimio-induite, principalement à partir des années 2005-2006.

Cependant chez ces femmes jeunes, une reprise de la fonction ovarienne résiduelle après introduction des inhibiteurs de l'aromatase est possible, ce qui signifie une inefficacité voire un effet délétère du traitement.

Nous nous sommes intéressés à la survenue de saignements vaginaux chez des patientes en « péri-ménopause » âgées de 45 à 52 ans, ayant bénéficié ou non d'une chimiothérapie et recevant une hormonothérapie par Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase.

Quelle est leur fréquence dans cette population de femmes en « péri-ménopause » ?

Peut-on comparer les saignements sous Tamoxifène et sous inhibiteurs de l'aromatase ? Quelles sont leurs étiologies et leurs conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein ? Ont-ils une influence sur l'évolution de la maladie ?

## II. PREMIERE PARTIE : THEORIE ET ETAT DES CONNAISSANCES

### II.1 Définitions et abréviations

#### II.1.1 Définitions

*Règles* : Ecoulement menstruel (Définition ROBERT 2010)

*Saignements vaginaux* : perte de sang d'origine génitale.

*Métrorragie* : perte de sang d'origine utérine entre deux épisodes de règles.

*Atrophie endométriale* : épaisseur endométriale inférieure à 5 millimètres

*Hyperplasie endométriale* : augmentation anormale de la taille des cellules de l'endomètre.

*Tumeur hormonosensible* : Tumeur présentant des récepteurs hormonaux

*Ki 67* : anticorps monoclonal spécifique d'un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération

*Aménorrhée chimio-induite* : absence de règles pendant plus de six mois suivant la chimiothérapie.

## II.1.2 Abréviations

DDR : date des dernières règles

IMC : Indice de masse corporelle

IA : inhibiteur de l'aromatase

RE : Récepteurs oestrogéniques

RP : Récepteurs progestéroniques

RH+ : Récepteurs hormonaux positifs

Her-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracil

FEC : 5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide

AC : Adriamycine , Cyclophosphamide

TAC : Taxanes, Adriamycine, Cyclophosphamide

FRANCIM : Réseau français des registres de Cancer

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

## **II. 2 Le cancer du sein**

### II.2.1 Généralités

Le cancer du sein est au premier rang de l'incidence et de la mortalité par cancer chez la femme en France et dans le Monde. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans.

Environ deux tiers des cancers du sein sont hormonosensibles, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses expriment des récepteurs hormonaux : récepteurs aux oestrogènes (RE) et/ ou récepteurs à la progestérone (RP).

Le traitement par hormonothérapie consiste à bloquer ces récepteurs afin de ne pas alimenter les cellules cancéreuses.

Quatre-vingts pour-cent des tumeurs malignes hormonosensibles répondent à l'hormonothérapie, avec un taux plus faible pour les tumeurs à récepteurs oestrogéniques positifs et progestéroniques négatifs. (RE+ / RP -) [1]

### II.2.2 Epidémiologie

Les premières observations épidémiologiques sur les cancers datent du début du XVIII<sup>ème</sup> Siècle, époque à laquelle Ramazzini remarque la fréquence significative du cancer du sein chez les religieuses (1713).

Bernardino Ramazzini (1633-1714) était Professeur de médecine à Padoue, et fut le père de la médecine du travail.

Au XX<sup>ème</sup> siècle, la collecte des données épidémiologiques commence à s'organiser en France et il faudra attendre la fin des deux guerres mondiales pour que naissent la santé publique et la mise en œuvre d'actions de prévention.

De nombreux facteurs sont étudiés afin de comprendre les mécanismes de survenue des cancers.

Le principal facteur de risque pour le cancer du sein en dehors du sexe est l'âge.

TRICHOPOULOS en 1972 (Professeur aux universités d'Athènes et Harvard, spécialiste de l'hygiène et de l'épidémiologie) et BRINTON en 1988 (Professeur de médecine préventive à Denver), ont retrouvé un rôle protecteur de l'ovariectomie chez les femmes âgées de moins de 40 dans la survenue du cancer du sein, ce qui témoigne de l'influence des hormones féminines dans l'évolution naturelle de ce cancer. [2]

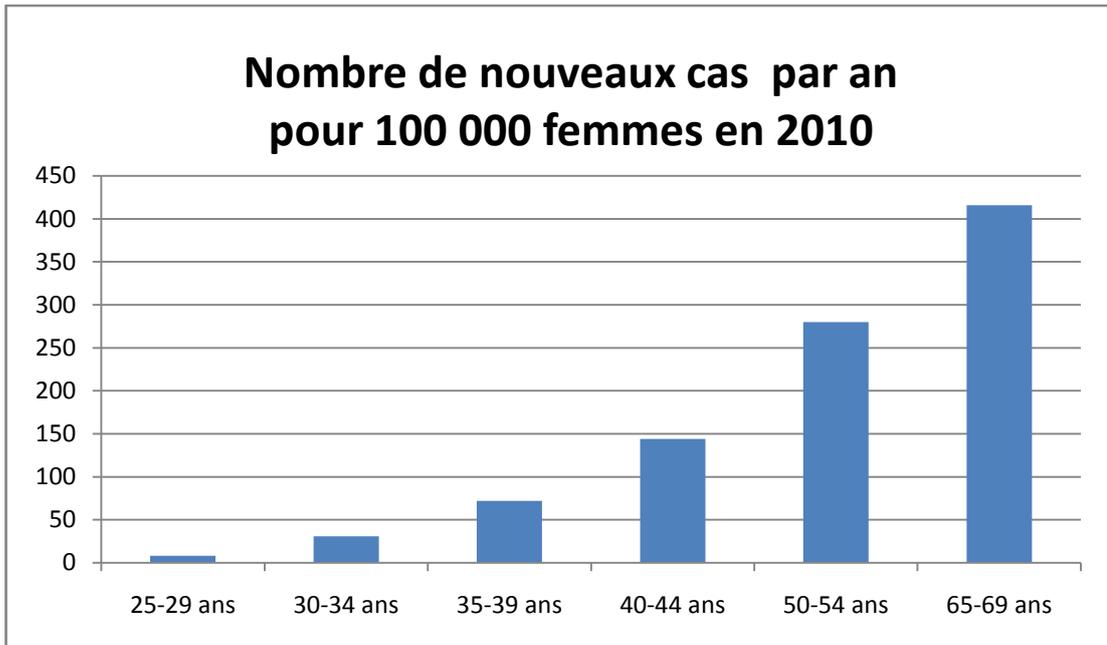
#### a) Données Nationales

En France, l'incidence nationale des cancers est estimée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM). Les données nationales de mortalité sont recueillies à partir des certificats de décès et étaient publiées chaque année par l'INSEE jusqu'en 1967, puis par l'INSERM à partir de 1968.

Les données de morbidité par cancer ne sont pas enregistrées en France au niveau national mais il existe plusieurs registres départementaux. A partir des données de morbidité et de mortalité dans ces départements et à partir des données de mortalité nationale, on estime la morbidité nationale par cancer.

En 2011, le nombre de cancers du sein invasifs était estimé à 53 000 nouveaux cas, ce qui représente 33,4% de l'ensemble des cancers et le place au premier rang de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, et dans le monde.

Le taux d'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge dès 30 ans, culmine à 65 ans puis diminue. Le nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 femmes en 2010 est représenté sur le diagramme ci-dessous. [3]



#### b) Données Internationales

Les taux les plus élevés de cancer du sein sont davantage observés aux Etats-Unis et en Europe, et sont aussi fréquents dans certains pays d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Afrique (Brésil, Argentine, Pakistan, Koweït, Egypte).

Les taux les plus faibles sont observés en Asie (Thaïlande, Chine, Inde) et en Amérique du Sud (Equateur, Costa Rica, Chili), et aussi dans certains pays Européens (Norvège, Pologne, Croatie, Suède, Allemagne). [3]

Ces données sont toutefois à nuancer avec l'évolution actuelle des pays développés et des pays en voie de développement.

Tendance des taux de mortalité par cancer du sein chez la femme selon la race et l'ethnie, de 1975 à 2007.

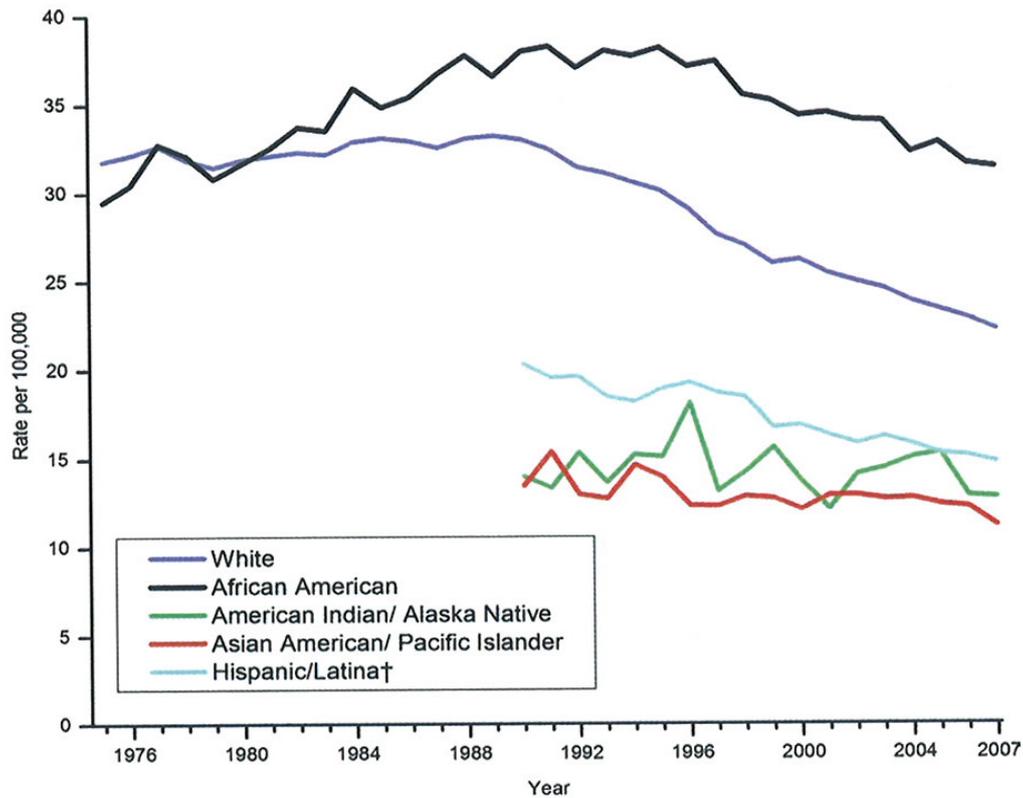


FIGURE 3. Trends in Female Breast Cancer Death Rates\* by Race and Ethnicity, 1975 to 2007.

\*Rates are age adjusted to the 2000 US standard population.

†Information is included for all states except Connecticut, Louisiana, Maine, Maryland, Minnesota, Mississippi, New Hampshire, New York, North Dakota, Oklahoma, Vermont, and Virginia, as well as the District of Columbia. Source: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, as provided by the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute.

DESANTIS C, SIEGEL R, BANDI P, JEMAL A. Breast Cancer Statistics, 2011. CA CANCER J CLIN 2011; 61: 409-418.

### c) Modalités thérapeutiques

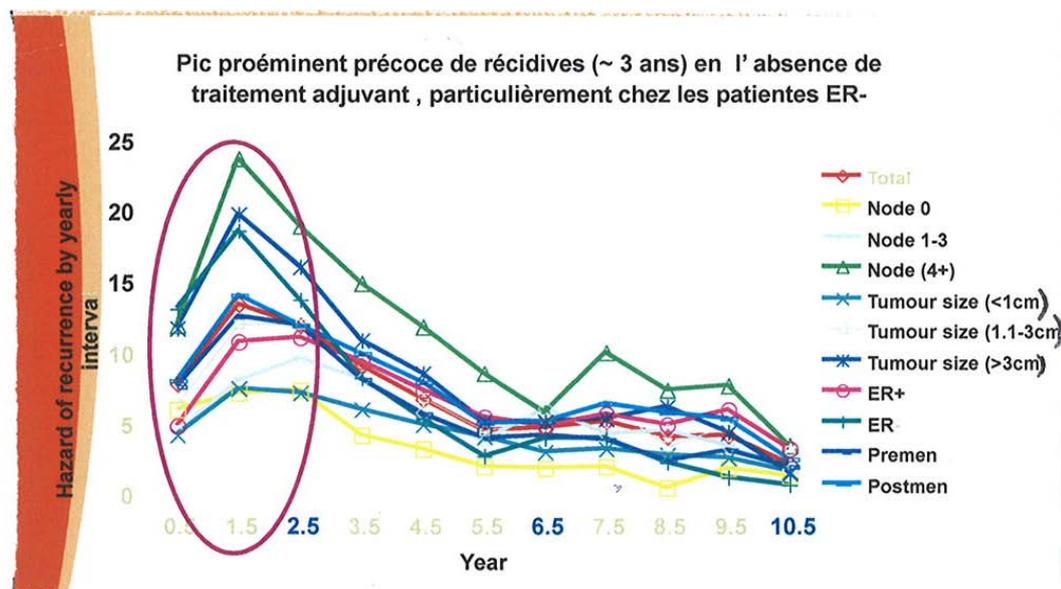
Le risque de récurrence du cancer du sein est maximal un à deux ans après la chirurgie puis diminue dans les années qui suivent. [4]

Le risque de récurrence est fonction de l'âge de la patiente, de l'envahissement ganglionnaire, de la taille tumorale, des signes inflammatoires, des récepteurs hormonaux, du grade histopronostique, des embolies vasculaires, du Ki 67.

Le Ki 67 indique le pourcentage de cellules en phase S et donc le degré de prolifération tumorale.

D'après les courbes de SAPHNER, il existe deux principaux pics de fréquence des récurrences en l'absence de traitement adjuvant, principalement chez les patientes aux récepteurs hormonaux négatifs. Le premier apparaît avant la 3<sup>ème</sup> année, et le deuxième vers la 7<sup>ème</sup> année. [5]

### Fréquence de récurrence selon des facteurs pronostics connus



*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998; 351:1451.*

Les facteurs de risque déterminent le choix du traitement adjuvant lorsque la tumeur est opérable d'emblée. La chimiothérapie est débutée 3 à 6 semaines après la chirurgie et comprend généralement 6 cures d'anthracyclines et de taxanes en association, espacées de 21 jours. (cf II.3.2 Chimiothérapie dans le cancer du sein)

La radiothérapie mammaire est recommandée après chirurgie conservatrice car elle permet une réduction de deux tiers du risque de récurrence locale. Après mastectomie totale, l'irradiation de la paroi thoracique en cas de tumeur infiltrante dépend des facteurs de mauvais pronostic associés. [6]

L'hormonothérapie est indiquée pour la majorité des tumeurs infiltrantes avec récepteurs hormonaux, oestrogéniques et/ou progestéroniques positifs.

L'objectif de l'hormonothérapie est de couvrir les deux pics de récurrence décrits dans les courbes de SAPHNER.

Lorsque la taille tumorale est inférieure à 10mm, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire l'indication d'hormonothérapie adjuvante peut ne pas être retenue.

### II.2.3 Hormonothérapie

#### a) Historique

En 1895, BEATSON réalise la première ovariectomie bilatérale pour les cancers du sein et observe une régression des lésions thoraciques développées après mastectomie chez une jeune patiente.

Georges Thomas BEATSON était Chirurgien de Glasgow 1848-1933, pionnier de l'oncologie, fils de George Stewart BEATSON, médecin honoraire de la Reine Victoria et chirurgien général de l'armée indienne. Il décrivit ensuite une série de 54 patientes traitées par ovariectomie bilatérale avec une amélioration des lésions chez un tiers d'entre elles.[7]

Ces observations et celles de RAMAZZINI furent les premières à évoquer le rôle des estrogènes dans le cancer du sein et permirent la naissance de l'hormonothérapie.

Le développement des traitements modernes parti des travaux de Charles DODDS, biochimiste Britannique de renom, dans les années 1930 et de la découverte d'un œstrogène non stéroïdien le Diéthylstilbestrol( DES).

Les années suivantes sont marquées par l'apparition d'un des premiers anti-oestrogènes non stéroïdien : le citrate de Clomiphène plus connu sous le nom de CLOMID®.

Paradoxalement, cet anti-oestrogène était capable d'induire des ovulations chez les femmes infertiles.[8]

Le CLOMID® appartient à la famille des SERMSs, modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes dont l'action peut avoir un effet œstrogène like ou anti-oestrogénique en fonction du type de récepteur et de sa localisation tissulaire.

En 1966 une deuxième molécule de la famille des SERMs est synthétisée : il s'agit du Tamoxifène, agoniste et antagoniste oestrogénique non stéroïdien, proposé pour la première fois comme inducteur de l'ovulation.

Après avoir été comparé au Diéthylstilbestrol, le Tamoxifène, par son action inhibitrice des oestrogènes sur les récepteurs spécifiques du tissu mammaire, devient le traitement hormonal de référence, en phase métastatique puis adjuvante, des cancers du sein hormonosensibles.

En 1986 il reçoit l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement adjuvant des cancers du sein chez les femmes ménopausées avec des ganglions atteints.

En 1990, il est autorisé dans la même indication pour des femmes ménopausées et non ménopausées sans atteinte ganglionnaire. [9]

Les premiers inhibiteurs de l'aromatase sont apparus dès les années 1970, comme l'Aminogluthétimide. Leur tolérance était médiocre laissant la première place au Tamoxifène.

Mais quelques décennies plus tard, de nouvelles molécules sont apparues et ont remplacé les anciennes. Ce sont les inhibiteurs actuels « de troisième génération » : le Létrozole FEMARA, l'Anastrozole ARIMIDEX et l'Exemestane AROMASINE.

Ils apparaissent cette fois mieux tolérés, car plus sélectifs, occasionnant moins de bouffées de chaleur, moins d'évènements thromboemboliques et pas d'adénocarcinome utérin.

Leur emploi permet d'effondrer les taux circulants d'œstradiol à des valeurs de l'ordre de 0,05 pg/ml, alors que les taux circulants en post-ménopause sont généralement de l'ordre de 2 à 5 pg/ml. [10]

Cette hypo oestrogénie peut aboutir à une stimulation ovarienne sur des ovaires actifs, par effet feed back positif ; c'est pourquoi ils sont contre indiqués chez les femmes non ménopausées. [11].

Après avoir prouvé leur supériorité en première ligne métastatique, plusieurs essais internationaux entre 1998 et 2003 ont démontré le bénéfice apporté par les inhibiteurs de l'aromatase sur la survie sans récurrence chez les patientes ménopausées en comparaison avec le Tamoxifène. Les essais ATAC (Arimidex, Tamoxifene Alone or in Combination) et BIG 1-98 ( Breast International Group ) ont étudié les bénéfices des IA en remplacement du Tamoxifène, en situation adjuvante.( Cf p 21).

D'autres essais ont étudié leur prescription en relais d'un traitement par Tamoxifene comme l'essai IES (International Exemestane Study) et MA-17. (Cf. p 22).

La prescription d'IA en relais d'un traitement par Tamoxifene est ce que l'on appelle un « switch thérapeutique ».

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology autorise leur prescription en première intention en situation métastatique et en situation adjuvante chez les femmes ménopausées, notamment celles avec un haut risque de récurrence. Cette indication est confirmée en 2009 par les experts Européens lors de la conférence de Saint Gallen. [12]

En dix ans, les inhibiteurs de l'aromatase ont donc acquis une place prépondérante dans l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein des femmes ménopausées.

Par phénomène de glissement, leur utilisation s'est étendue aux femmes en aménorrhée chimio-induite en relais d'un traitement par Tamoxifene.

Cependant, il convient de réfléchir sur les limites du « switch thérapeutique » chez les femmes non ménopausées au diagnostic compte tenu de l'absence d'étude propre à cette population de femmes dans la littérature.

Est-il encore possible d'envisager des limites ? Pour quelles raisons ?

#### b) Essais comparatifs

Plusieurs études randomisées en double aveugle ont été menées à la fin des années 1990 pour évaluer les bénéfices des inhibiteurs de l'aromatase sur la survie sans récurrence et la survie globale des femmes ménopausées en situation adjuvante.

La moyenne d'âge des patientes dans ces études est comprise entre 60 et 65 ans.

La première étude menée a été l'étude ATAC (Anastrozole Tamoxifen alone or in combination) publiée en 2002. L'objectif de l'étude ATAC était de comparer l'emploi d'anastrozole seul ou en association au Tamoxifène, au Tamoxifène. [13]

L'étude BIG 1-98 (Breast International Group) a comparé l'efficacité du Letrozole au Tamoxifène [14] et l'étude IES (International exemestane study) en 2003 a comparé l'exemestane au Tamoxifène. [15]

Dans l'essai IES la randomisation est effectuée après 2,5 ans de prise de Tamoxifène en comparant un bras « poursuite du Tamoxifène » à un bras « IA » ce qui permet d'étudier les bénéfices d'une thérapie séquentielle contrairement aux essais ATAC et BIG1-98 où la randomisation est faite d'emblée.

L'essai MA-17 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG] Ma-17 Trial) s'est intéressé à la prolongation de l'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase après 5 années de Tamoxifène et les premiers résultats intermédiaires ont été en faveur de la poursuite de l'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase. [16]

En dehors de l'essai MA-17 mené principalement aux Etats-Unis et au Canada, les trois autres essais ont inclus des patientes dans plus d'une vingtaine de pays.

### c) Bénéfice d'un « switch » du Tamoxifene aux IA

L'essai IES a été le premier essai à promouvoir l'intérêt d'introduire un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées même après plusieurs mois de prise de Tamoxifene. D'autres essais sont venus conforter ces données et prescrire un inhibiteur de l'aromatase est devenu légitime lorsqu'il n'avait pas été prescrit d'emblée. [17]

Une analyse combinée de l'essai 8 de l'Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) et de l'essai Arimidex-Nolvadex 95 (ARNO-95) a étudié le bénéfice apporté par la prise d'anastrozole après deux ans de Tamoxifene : au total, 3224 patientes ont été incluses et après un suivi médian de 28 mois, la durée de survie sans maladie a été augmentée de façon significative dans le bras anastrozole. [18]

L'essai ITA (Italian Tamoxifen Anastrozole ) a également étudié le bénéfice du switch pour l'anastrozole après deux ans après de Tamoxifene chez 448 patientes sans atteinte ganglionnaire. [19]

Dans l'ensemble, le relais d'une hormonothérapie par IA apporte une diminution du risque absolu de récurrence de 3,5% en comparaison avec la poursuite du Tamoxifene pendant 5 années consécutives. Aucun résultat sur la survie globale n'apparaît clairement. Ce résultat est la synthèse de plusieurs méta-analyses parues en 2008 au San Antonio Breast Cancer Symposium. (Les données de ces méta-analyses ne comprennent pas les résultats de l'étude BIG1-98 et TEAM) [20, 21 ,22].

L'emploi des inhibiteurs de l'aromatase pendant deux à trois ans en relais de deux à trois années de Tamoxifene semble aussi être le meilleur compromis entre l'efficacité attendue et la toxicité engendrée de ces deux types d'hormonothérapie. [23].

Etudes	Année	Molécules	Nombre de sujet	Augmentation SSR
--------	-------	-----------	-----------------	------------------

**ATAC**                    **2000**                    **Anastrozole**    **9366**                    **3,3% à 5 ans**

1 comprimé d'anastrozole en comparaison avec 1 comprimé de Tamoxifene par jour pendant 5 ans

**BIG**                    **1998-2003**                    **Letrozole**                    **8028**                    **3,4% à 5 ans**

Deux essais : - 1 comprimé de Letrozole par jour en comparaison avec 1 comprimé de Tamoxifene par jour pendant 5 ans

- 1 comprimé de Tamoxifene par jour pendant 2 ans puis 1 comprimé de Letrozole par jour pendant 3 ans

**IES(Etude séquentielle)**    **2003**                    **Exemestane**    **4742**                    **4,7% à 3 ans**

1 comprimé de Tamoxifene par jour pendant 2 à 3 ans puis 1 comprimé d'exemestane par jour pendant 2 à 3 ans en comparaison avec 1 comprimé de Tamoxifene par jour pendant 5 ans

**MA-17**                    **2002**                    **Letrozole**                    **5187**                    **Arrêt de l'étude**

L'étude portait sur la comparaison entre un comprimé par jour de Letrozole pendant 5 ans et un comprimé par jour de placebo après avoir pris un comprimé de Tamoxifene par jour pendant 5 ans.

A la première analyse intermédiaire, après une durée médiane de 2,4 ans, le nombre d'évènements rapportés était significativement inférieur dans le groupe Letrozole et l'étude a été arrêtée afin que toutes les patientes puissent bénéficier du traitement. (bénéfice en survie globale pour le sous-groupe défini initialement de N+).

## **II.3. Ménopause et ménopause chimio-induite**

### II.3.1 La ménopause

En péri-ménopause les cycles se raccourcissent progressivement (18 à 21 jours), la phase folliculaire devient plus courte, l'ovulation est plus précoce et la durée du corps jaune diminue.

Une élévation modérée de la FSH est observée à ce stade. L'élévation de la FSH a pour effet d'accélérer la maturation des follicules restants et d'élever le taux circulant d'œstradiol.

Les corps jaunes obtenus à partir des follicules vieillissants sécrètent rapidement des quantités moindres de progestérone, expliquant le déséquilibre Oestroprogestatif d'aggravation progressive. Une fois la ménopause confirmée, les ovaires ne sécrètent plus d'oestrogènes ni d'androgènes et l'aménorrhée est définitive. [24]

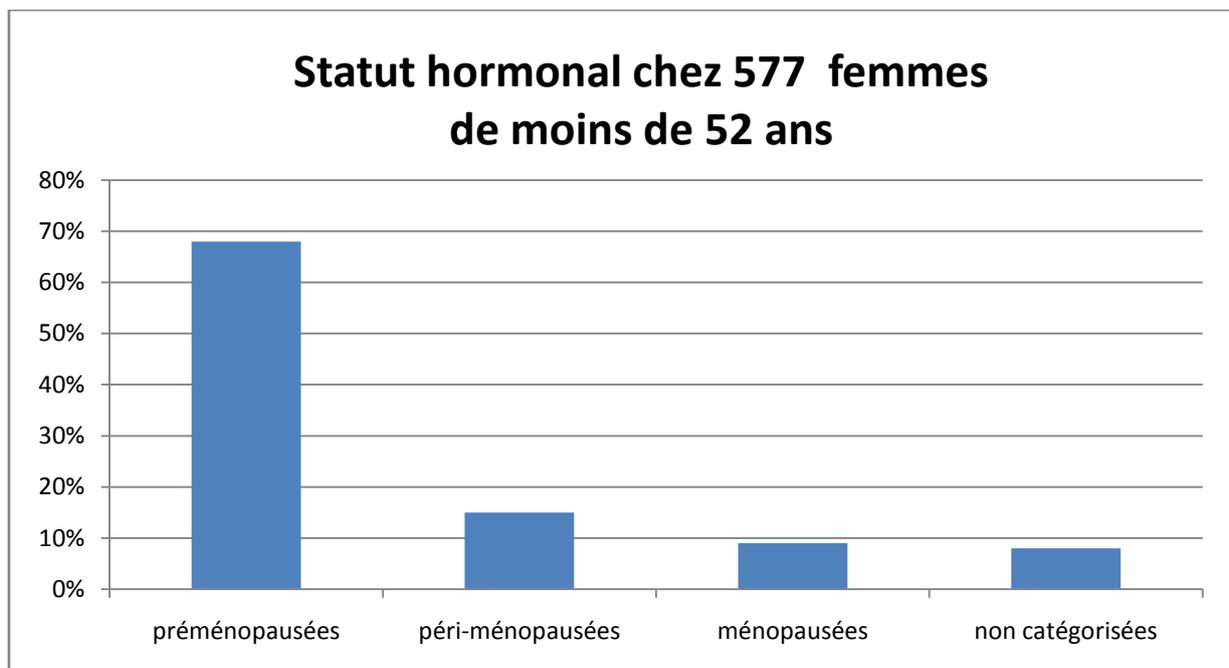
Avant 40 ans, on considère que la ménopause est prématurée et cela concerne approximativement un pourcent des femmes. [25]

L'âge moyen de la ménopause en France est estimé à 51 ans. La période de péri-ménopause est pour une majorité de femmes comprise entre 45 et 52 ans.

Compte tenu des possibilités thérapeutiques en hormonothérapie adjuvante, le statut hormonal est particulièrement important à considérer au diagnostic de cancer du sein. [26]

Dans son étude, portant sur les facteurs à prendre en compte chez les femmes préménopausées avant l'introduction d'un IA, ORTMANN cite l'étude de Patricia GANZ au sujet du statut hormonal de 577 femmes de moins de 52 ans. Ces femmes sont réparties comme indiqué ci-après. [27]

- \_ 68% des femmes étaient considérées comme « pré ménopausées »
- \_ 15% péri ménopausées
- \_ 9 % ménopausées.
- \_ 8% non catégorisées



#### a) Définition

En 1981, la World Health Organization définit la ménopause comme une aménorrhée d'au moins 12 mois. [28]

Cette définition est toujours d'actualité puisqu'en France, une aménorrhée de 12 mois associée ou non à des bouffées de chaleur chez une femme dont l'âge est compatible avec la ménopause fait le diagnostic. C'est un diagnostic clinique, mais qui nécessite parfois des examens complémentaires.

D'après le National Comprehensive Cancer Network Guidelines, la ménopause est définie selon les conditions suivantes [29]:

- Age supérieur à 60 ans
- Age inférieur à 60 ans avec plus de 12 mois d'aménorrhée en l'absence de chimiothérapie et d'hormonothérapie avec des taux hormonaux dans les normes post-ménopausiques
- Présence d'une ovariectomie bilatérale.

D'autres études considèrent seulement l'âge de 50 ans comme un facteur approximatif de la ménopause [30].

Une comparaison de plusieurs approches dans la définition de la ménopause a été faite aux Etats-Unis. L'étude a regroupé 227000 femmes de 40 à 64 ans ayant effectué une mammographie. L'objectif était d'étudier les variations d'incidence et de répartition du cancer du sein en fonction de différentes définitions du statut de ménopause utilisé par le Breast Cancer Surveillance Consortium.

Il a été mis en évidence des différences notables dans la répartition des femmes en fonction de la définition du statut de ménopause mais cela n'a pas d'impact réel sur le taux d'incidence et de détection du cancer du sein. [31]

## b ) Les marqueurs de la ménopause

### b 1. Biologiques

Le taux de FSH et du 17 Boestradiol peuvent être utilisés pour confirmer le statut de ménopause.

Sur le plan biologique, il n'existe pas clairement de « cutoff point » mais le taux de FSH supérieur à 40 UI/L est généralement admis comme marqueur d'un statut post-ménopausique. [32] La valeur attendue du 17 Boestradiol mesurée par méthode directe est inférieure à 10 pg/ml.

La mesure de référence du taux de 17 Boestradiol devrait être faite par spectrophotométrie de masse. Cette technique n'est pas réalisable en pratique en raison du temps et du coût accordé à cette technique.

La méthode classique ou « directe » de dosage manque en réalité de précision et de sensibilité.

La méthode radio-immunologique ou « indirecte » est une autre méthode plus sensible que la méthode directe et serait préférable à utiliser mais son coût est également plus élevé [33]

Le taux d'oestradiol sous Tamoxifene n'est pas modifié chez les femmes ménopausées contrairement aux femmes non ménopausées où il est augmenté. [34] Evaluer le statut hormonal chez une patiente en aménorrhée persistante sous Tamoxifene est donc particulièrement délicat.

L'hormone anti-mullerienne (AMH) a suscité de nombreuses interrogations dans l'évaluation du statut hormonal car il semble exister un lien entre l'AMH et l'âge de survenue de la ménopause. [35, 36,37]

L'AMH est utilisée dans l'évaluation de la réserve ovarienne chez des jeunes patientes atteintes de lymphome de Hodgkin. [38]

L'AMH est une glycoprotéine de 560 acides aminés, codée par un gène situé sur le chromosome 19 et produite par les cellules somatiques des gonades : cellules de Sertoli et cellules de la granulosa.Chez l'homme elle est essentiellement produite pendant la vie in utéro et permet la régression des canaux de Muller avant la huitième semaine de gestation. Chez la femme, la production d'AMH augmente après la naissance, produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux.[39]La production d' AMH est indépendante de la FSH et son rôle est d'inhiber le recrutement des follicules primordiaux et de diminuer la sensibilité des follicules primordiaux à l'action de la FSH.[40]

Son taux est stable au cours d'un cycle contrairement aux dosages de la FSH et du 17 Boestradiol. [41]Néanmoins, la mesure du taux d'AMH n'est pas réalisée en pratique pour confirmer le statut ménopausique. Après chimiothérapie, les taux d'AMH sont indétectables chez les femmes de plus de 40 ans. De plus, des taux indétectables d'AMH ne peuvent exclure une reprise du fonctionnement ovarien résiduel.[42]

## b 2. Echographiques

L'épaisseur de l'endomètre varie sous influence hormonale. La carence oestrogénique entraîne une atrophie endométriale progressive. En ménopause tardive l'épaisseur de l'utérus devient généralement inférieure à 25 mm. La muqueuse utérine n'est plus mesurable ou tout au plus peut elle apparaître sous forme d'une fine bande hypoechogène dont l'épaisseur totale ne doit pas excéder 4 à 5 mm.

Elle est en moyenne chez les femmes non utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif de 2,9 millimètres [IC 95 % : 2,6 - 3,3]. [43]

Tout comme le bilan biologique, la mesure de l'épaisseur endométriale n'est pas clairement interprétable sous Tamoxifène. [44]

L'épaississement cavitaire avec présence de kystes, quasiment toujours bénins, peut correspondre à une hypertrophie glandulokystique ou à une atrophie kystique de l'endomètre. Dans notre étude, 47% des patientes ont un endomètre glandulokystiques à l'échographie.

Chez la femme ménopausée on admet une valeur seuil de cinq millimètres pour définir l'atrophie de l'endomètre avec une valeur prédictive positive de l'échographie vaginale de 87% et une sensibilité de 100% [45]. L'épaississement de l'endomètre peut correspondre à une hyperplasie simple ou complexe avec ou sans atypie, ou très atypique, précurseur du cancer de l'endomètre.

L'image échographique ne saurait remplacer le diagnostic histologique qui est indispensable même lorsque l'image évoque un polype ou un fibrome intra cavitaire.

L'observation des ovaires à l'échographie peut apporter une aide pour évaluer le statut hormonal et notamment par le compte des follicules antraux mais ils ne sont pas toujours mis en évidence du fait de leur petite taille. Il s'agit donc d'une observation subjective et ceci ne peut être qu'un reflet du vieillissement ovarien. [46]

### b 3. Anatomopathologiques

La biopsie d'endomètre est un geste simple réalisable au cabinet de gynécologie.

Lorsque le col est sténosé, un traitement court oestrogénique permet un cathétérisme du col. En présence d'une atrophie endométriale, le prélèvement est parfois insuffisant et l'hystérocopie devient nécessaire.

En hystérocopie, la cavité utérine est vue de manière panoramique depuis l'isthme, l'endomètre est à peine visible, parcouru de fins vaisseaux et l'instrument crisse sur le myomètre.

Le taux de faux négatif est très faible en hystérocopie. Le taux de faux positif est plus élevé, d'où l'importance du prélèvement anatomopathologique.

La biopsie ovarienne a une faible valeur prédictive négative pour l'évaluation de la réserve ovarienne folliculaire [47]

### c) Etiologies des métrorragies post ménopausique

Toute perte de sang vaginal après la ménopause est inquiétante et les étiologies sont nombreuses.

Lorsqu'un traitement hormonal substitutif est institué, il peut entraîner des pertes de sang iatrogènes du fait de la prise d'oestrogènes. Le contexte, l'exploration échographique et la mesure de l'épaisseur de l'endomètre sont une aide au diagnostic.

Les prévalences cumulées du cancer de l'endomètre et de l'hyperplasie endométriale atypique chez des patientes ménopausées sans traitement hormonal substitutif sont respectivement de 0,62 % ( IC à 95% : 0,42- 0,82 % ) et de 0,59 % ( IC à 95% : 0,22-0,96%)[48]

Le cancer du col de l'utérus, moins fréquent après 50 ans peut être caché dans l'endocol où il faudra savoir le rechercher.

Les néoplasies intraépithéliales vulvaires et les néoplasies intraépithéliales vaginales, précurseurs des cancers invasifs de la vulve et du vagin doivent également être recherchées.

Le sarcome de l'utérus est une tumeur rare d'origine mésenchymateuse, qui représente 2 à 6 % des cancers utérins et surviennent dans 70% des cas en post ménopause. Le sarcome se présente comme un fibrome dont la manifestation se poursuit après la ménopause par des hémorragies ou une augmentation de volume [49]

Les tumeurs de l'ovaire et des trompes peuvent métastaser à l'endomètre et provoquer des métrorragies.

Enfin les hémorragies par atrophie endométriale sont les plus fréquentes mais doivent rester un diagnostic d'élimination.

## II.3.2 Chimiothérapie dans le cancer du sein

### a) Les drogues utilisées

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960.

Les schémas thérapeutiques utilisés à cette époque étaient la combinaison de Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracil (CMF) [50]

Ils ont été comparés à la simple surveillance clinique après prise en charge chirurgicale du cancer du sein. La réduction du risque de rechute et de décès après chimiothérapie était respectivement de 24% (+/- 3%) et de 14% (+/- 4%). [51]

Les anthracyclines, découvertes en 1963, ont été isolées à partir de microorganismes : les actinobactéries. La Doxorubicine ADRIAMYCINE et l'Epirubicine FARMORUBICINE appartiennent à cette famille. Ce sont des agents « intercalants » car ils s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN et participent à la formation de radicaux libres oxygénés.

Elles sont respectivement présentes dans les protocoles FAC (composé de 5 fluoro-uracile, Adriamycine et Cyclophosphamide) et FEC (composé de 5 Fluoro uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide). Plusieurs essais ont démontré l'intérêt des anthracyclines dans la réduction du risque de rechute et de décès et un consensus a émergé dans les années 1990 privilégiant six cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines en remplacement du méthotrexate pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. [52,53]

Les taxanes ont été découvertes au début des années 1960 aux Etats Unis. Ces agents anticancéreux sont d'abord utilisés dans le cancer de l'ovaire puis dans le cancer du sein. Cette classe comprend le Paclitaxel (Taxol) et le Docétaxel (Taxotère)

Le taxol a été isolé à partir d'extraits d'écorce d'if de l'Ouest (Taxus brevifolia) et le Taxotère commercialisé quelques années après le Taxol est issu de l'if européen (Taxus Baccata).

Le principal mécanisme d'action des taxanes est l'inhibition de la fonction des microtubules essentiels pour la division cellulaire. Les taxanes sont donc des poisons du fuseau.

L'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu de 5% en termes de survie sans récurrence et de 3% en survie globale. [54]

L'utilisation d'anthracyclines et de Taxanes est donc un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

En France, les patientes reçoivent le plus souvent comme chimiothérapie adjuvante trois cures du protocole FEC : 5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide suivi de trois cures de Taxotere. La chimiothérapie néoadjuvante était limitée aux patientes avec une tumeur non opérable d'emblée, mais tend à trouver de nouvelles indications. [55]

Aux Etats Unis, c'est l'usage du Taxol qui est retenu sous forme de perfusions hebdomadaires.[56]

#### b) L'impact sur la réserve ovarienne

La chimiothérapie utilisée dans le cancer du sein conduit à une aménorrhée transitoire ou permanente chez les femmes non ménopausées et l'âge est le principal facteur qui influence la reprise de cycles menstruels. [57, 58]

Sur des coupes histologiques de patientes exposées à des traitements de chimiothérapie, les lésions vont d'une diminution de la densité des follicules à leur disparition complète avec présence d'une fibrose ovarienne [59]. Le nombre de follicules primordiaux est diminué et le stroma altéré. [60]

Les agents alkylants comme le Cyclophosphamide et l'addition de taxanes aux anthracyclines augmentent la toxicité pour les cellules ovariennes. [61]

La probabilité de reprise des cycles menstruels en fonction du type de chimiothérapie a été évaluée[62]

### **Incidence du retour de règles en fonction de la chimiothérapie**

Classe de chimiothérapie	Incidence de retour de règles
CMF	39% (< 40 ans)
	5% (> 40 ans)
AC	66%
FAC	67%
TAC	48%
FEC	28%
FEC-D	32%
AC-Taxanes	85% (< 40 ans)
	50% (> 40 ans)

*AMIR E et al. Defining ovarian failure in amenorrheic young breast cancer patients, The Breast, 2010, p.558*

La contribution individuelle relative de chaque substance dans l'altération de la réserve ovarienne n'est pas clairement identifiée mais le degré de gonado-toxicité peut être classé comme suit [63]:

\_ Haut degré de toxicité : Cyclophosphamide

\_ Risque modéré : Cisplatine, Adriamycine

\_ Risque faible : 5-Fluoro-uracile, Actinomycine, Bléomycine, Vincristine

### c)Aménorrhée et ménopause chimio-induite

L'objectif est de différencier une ménopause chimio induite transitoire d'une ménopause chimio-induite permanente afin d'autoriser l'emploi des inhibiteurs de l'aromatase en relais du Tamoxifène.

L'insuffisance ovarienne chimio induite est une accélération du processus naturel de destruction des cellules de la granulosa et de la thèque et de l'apoptose des follicules primordiaux, et ceci varie considérablement en fonction des drogues de chimiothérapie et des doses administrées.

L' American College of Obstetricians and Gynecologists définit l'aménorrhée chimio-induite comme une absence de règles pendant plus de six mois après la dernière cure de chimiothérapie. [64].

La valeur pronostique de l'aménorrhée dans le cancer du sein n'est pas clairement définie [65] ; il est possible qu'il existe un bénéfice en terme de survie sans récurrence et de survie globale chez les patientes dont l'aménorrhée persiste après chimiothérapie, mais ce n'est pas démontré. [66, 67,68]. L'intérêt de cette question persiste principalement pour les patientes ne bénéficiant pas d'une hormonothérapie adjuvante.

Le principal facteur permettant d'envisager la persistance d'une aménorrhée chimio-induite est l'âge. Avoir plus de 40 ans augmente de façon significative la probabilité d'aménorrhée définitive, comme l'avait déjà décrit Bines en 1996 et rappelé dans l'étude de Pamela GOODWIN.

### Probabilité de ménopause dans la première année suivant le diagnostic

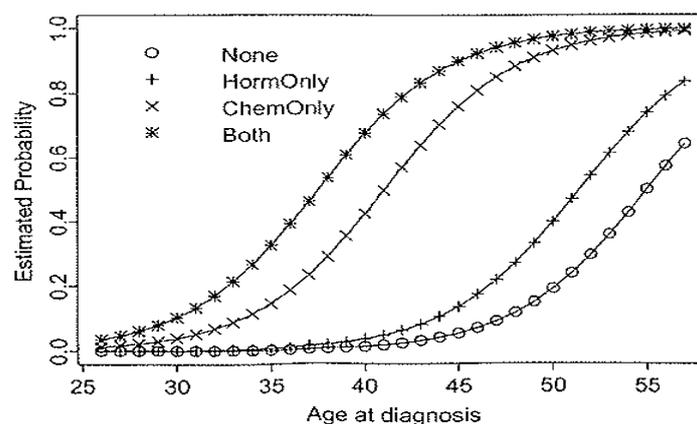


Fig 1. Probability of menopause during the first year after diagnosis (from model shown in Table 3).

GOODWIN P, ENNIS M, PRITCHARD K et al. Risk of Menopause during the first year after Breast Cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 17, 1999, 2365-2370.

Le taux de « ménopause chimio-induite » peut varier de 22 à 61% chez les femmes de moins de 40 ans et de 61 à 97% chez celles de plus de 40 ans.[69]

Mais contrairement à la définition classique de la ménopause, douze mois d'aménorrhée chimio-induite ne sont pas suffisants pour affirmer le statut de ménopause chimio-induite. [70].La gestité, l'âge des premières règles, le tabagisme, le poids contribuent à la présence d'une ménopause chimio-induite mais des études complémentaires sont encore nécessaires pour établir un lien. [68]

Il n'existe pas à ce jour de moyen biologique ou paraclinique permettant de confirmer à un « instant T » la présence d'une aménorrhée définitive après chimiothérapie.

#### **II.4. Hormonothérapie dans le cancer du sein**

L'association en situation adjuvante d'une hormonothérapie à une chimiothérapie chez des patientes prises en charge pour cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs est un standard confirmé lors de la 7<sup>ème</sup> conférence internationale de Saint-Gallen en février 2001. [72]

##### II.4.1.Les récepteurs hormonaux

Découvert en 1971, les récepteurs hormonaux œstrogéniques ont été rapidement reliés à l'efficacité de l'hormonothérapie [73].Les trois principaux récepteurs présents dans le cancer du sein sont les récepteurs oestrogéniques (RE), les récepteurs progestéroniques (RP) les récepteurs des facteurs de croissance HER2.

La présence de récepteurs hormonaux est définie par technique d'immuno-histochimie.

Environ trois quarts des cancers du sein ont des récepteurs hormonaux positifs [73] :

- 65% sont RE+ / RP+
- 10% sont RE+ / RP -
- 5% sont RE- / RP +
- Les autres 25% sont RE-/ RP- ou de statut inconnu.

Les quatre études principales comparant l'efficacité des IA au Tamoxifene ont été réalisées chez des patientes ayant en majorité des récepteurs hormonaux positifs, mais environ 15% d'entre elles n'ont pas de récepteurs hormonaux positifs, ce qui paraît étonnant pour des études dédiées à l'hormonothérapie.

<b>Etude</b>	<b>ATAC</b>	<b>BIG 1-98</b>	<b>IES</b>	<b>MA.17</b>
N =	9366	8010	4724	5187
RE+/ RP+	60,9%	63,1%	56,5%	73,4%
RE+/ RP -	14,6%	20,4%	29,1%	12,3%
TOTAL	75,5%	83,5%	85,6%	85,7%

Les cancers métastatiques qui expriment en même temps les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone ont un taux de réponse plus élevé à l'hormonothérapie en comparaison aux tumeurs qui n'expriment qu'un des deux récepteurs. De même, en situation adjuvante, les patientes ayant une tumeur RE+, RP+ ont une meilleure réponse au Tamoxifene comparativement aux patientes RE+, RP-. [74]

Le manque d'expression des récepteurs progéstéroniques dans les tumeurs aux récepteurs oestrogéniques positifs pourraient aussi être associé à une augmentation du nombre des récepteurs HER2, à un phénotype de tumeur plus agressive et à une résistance au Tamoxifene.

Dans ce type de tumeur, l'emploi des inhibiteurs de l'aromatase serait plus approprié, mais les études sur l'efficacité de l'hormonothérapie en fonction du statut des récepteurs RP et HER2 sont actuellement insuffisantes. [75]

#### II.4.2. le Tamoxifène

##### a) Indication

Le Tamoxifène appartient à la famille des SERMs : modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes. Les SERMS ont une structure chimique permettant une liaison spécifique aux récepteurs des oestrogènes. Les plus connus d'entre eux sont le Tamoxifène, le Torémifène, le citrate de Clomiphène et le Raloxifène.

Le Tamoxifène est métabolisé par le foie en différents métabolites dont le 4-hydroxy-tamoxifène qui possède une affinité largement supérieure à celle du 17 Bœstradiol au niveau du récepteur aux oestrogènes. [76]

Le Tamoxifène est un dérivé triphenyléthylénique. Il possède des effets œstrogènes like et anti-œstrogénique en fonction des tissus cibles. C'est un inhibiteur compétitif de la liaison des oestrogènes à leur récepteur. A titre d'exemple, le Tamoxifène bloque l'activité des oestrogènes dans le tissu mammaire alors qu'il a des effets agonistes sur d'autres tissus tels que l'endomètre et l'os.

En présence d'un axe gonadotrope fonctionnel, même s'il induit une hyperœstrogénie réactionnelle, le Tamoxifène reste efficace sur le tissu mammaire. [77]

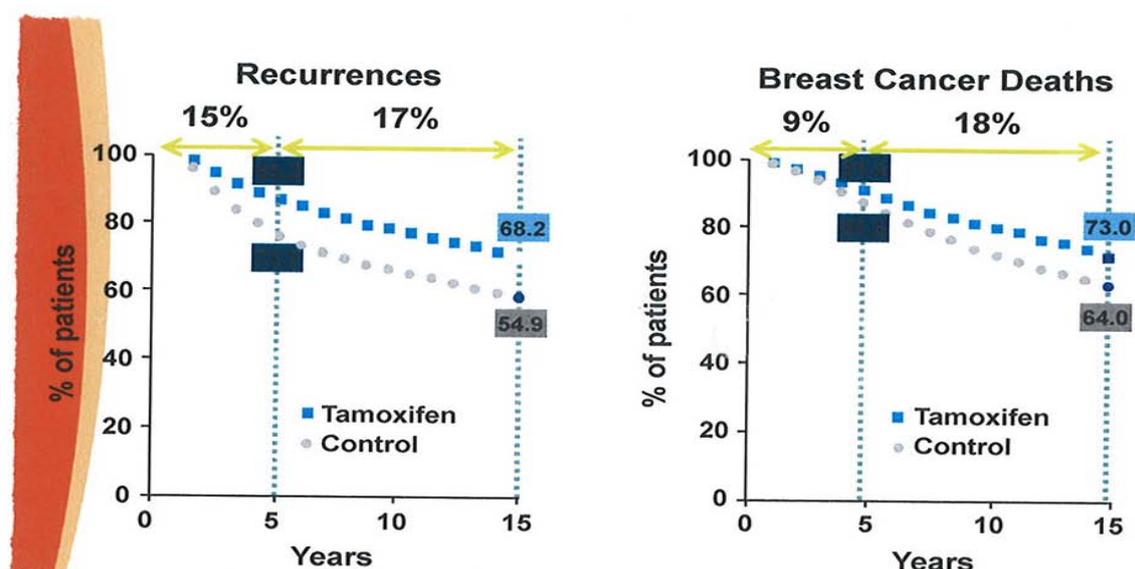
Le Tamoxifène est le traitement hormonal adjuvant de référence chez les patientes non ménopausées porteuses d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs.

La posologie optimale recommandée est de 20 mg par jour pendant 5 ans et le traitement est débuté après la chimiothérapie et la radiothérapie.

La méta-analyse effectuée par le Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) en 2000 et en 2005 rappelle le bénéfice apporté par ce traitement hormonal adjuvant. La prise de Tamoxifène à 20 mg par jour pendant 5 ans permet une diminution du risque relatif de récurrence de 41% et une diminution du risque relatif de décès de 34 %.

Cela correspond à une diminution du risque absolu de récurrence de 12% à 15 ans (33% versus 45 %) et de 9 % du risque absolu de mortalité (26% versus 35%) [78]

### Récidive et Mortalité dans le cancer du sein



*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2005; 365:1687.*

Le risque relatif annuel de cancer controlatéral est aussi diminué de 38% [79]

Les essais du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 conclus à l'absence de bénéfice du traitement au delà de 5 ans pour des patientes sans atteinte ganglionnaire. [80]

D'autres essais ont été réalisés afin de réévaluer le temps optimal d'hormonothérapie : l'essai ATTOM ( Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More) et l'essai ATLAS ( Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter). L'essai ATLAS a concerné 6846 patientes. Cet essai a mis

en évidence une diminution significative du risque de rechute et un bénéfice absolu en survie globale de 2,8 % pour les patientes ayant poursuivi le Tamoxifene au-delà de cinq ans.

Le bénéfice ne s'est traduit vraiment que dans la deuxième décennie après le diagnostic ( RR de 0,9 pour la période de 5 à 9 ans, à 0,75 pour la période suivante).[81]

Aux Etats Unis, le Tamoxifene a même obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la prévention de la récurrence des carcinomes in situ et dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à haut risque.

L'efficacité du Tamoxifene pourrait être diminuée chez les femmes ayant une déficience du gène CYP2D6, iso forme du cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6). Ce cytochrome est un enzyme clé de la transformation du Tamoxifene en ses deux dérivés les plus actifs, le 4-hydroxy-TAM et l'endoxifène. L'hypothèse qu'un polymorphisme génétique du CYP2D6 et/ou la prise concomitante de médicaments inhibiteurs de cet enzyme puissent modifier sous TAM à la fois la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur d'une part, et l'efficacité antinéoplasique d'autre part, fait l'objet de conclusions discordantes dans la littérature disponible. Il n'y a pas de recommandation officielle au génotypage du CYP2D6 avant prescription de Tamoxifene alors qu'une recommandation commune de l'AFSAPSS et de l'INCa contre-indique la copréscription de la Paroxétine et de la Fluoxétine avec le Tamoxifene [82]

#### b) Tamoxifene et aménorrhée chimio-induite

Le Tamoxifene contribue parfois au maintien de l'aménorrhée chimio-induite par augmentation du taux d'oestradiolémie et rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. [83]

Dans son étude, ABUSIEF étudie les différentes probabilités de recouvrer des cycles menstruels après chimiothérapie et hormonothérapie par Tamoxifene.

Après ajustement des variables utilisées : âge, poids, gravité, parité, âge des premières règles, tabac, alcool, hormonothérapie par Tamoxifene, type de chimiothérapie, emploi de

transtazumab, l'auteur conclut au fait que la persistance de l'aménorrhée est associée de façon significative à l'âge de la patiente et à la prise de Tamoxifène (OR, 2.51 ; 95% CI, 1,2-5,24) [84]

### c) Tamoxifène et agonistes de la LHRH

Trois agonistes de la LHRH sont parfois utilisés en pratique en situation adjuvante et métastatique.

Ce sont la Goséreline, la Buséreline et la Leuprolide.

Le plus grand essai est l'étude ZIPP (Zoladex in premenopausal patients) dans laquelle 2710 patientes ont été randomisées pour recevoir 4 types de traitements : un groupe placebo, un groupe Tamoxifène seul, un groupe Goserelin seul et un groupe combinant Tamoxifène et Goserelin. Les thérapies ont été administrées pendant deux ans. Après huit ans de suivi, il n'a pas été constaté de différence significative en terme de survie sans récurrence dans le groupe avec association par Tamoxifène et agoniste de la LHRH. (IC 95, 0,63(0,52-0,76). [85]

En situation métastatique, l'ajout d'analogues de la LHRH au Tamoxifène apporte un bénéfice sur la survie sans récurrence mais la différence n'est pas significative. La méta-analyse de Klijn aboutit à des conclusions similaires, en faveur de l'association, mais la différence n'est pas significative. [86]

Le bénéfice sur la survie sans récurrence apportée par un traitement associant agoniste de la LHRH et Tamoxifène n'est donc pas significatif. Ceci est confirmé par les dernières recommandations de Saint Paul de Vence de 2009, pour les femmes pré-ménopausées. [87]

Cependant, les chimiothérapies utilisées étaient anciennes et les agonistes de la LHRH n'ont pas été comparés aux chimiothérapies actuelles de référence comme les anthracyclines ou les taxanes. La question reste donc en suspens et on ne peut exclure l'absence de bénéfice sur la survie sans récurrence par l'association Tamoxifène et agonistes de la LHRH.

Les résultats des essais complémentaires SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) et TEXT (Tamoxifen et exemestane trial) devraient apporter une réponse à cette question.

L'emploi d'agoniste de la LHRH en association au Tamoxifene peut être intéressant dans une autre situation : lorsque les taux d'œstradiol sous Tamoxifene sont augmentés, cela peut conduire à l'apparition de kystes ovariens souvent asymptomatiques et l'utilisation d'analogues de la LHRH sur trois mois les fait régresser. [88]

En effet, l'addition d'analogues de la LHRH bloque le fonctionnement ovarien et permet la diminution des taux plasmatiques d'œstradiol. [89]

### II.4.3. Les inhibiteurs de l'aromatase

#### a) Indication

L'aromatase est une enzyme qui permet la synthèse des oestrogènes chez la femme.

C'est une mono-oxygénase de la famille du cytochrome P450, produit du gène CYP19A1 localisé sur le chromosome 15. L'aromatase catalyse la dernière étape de la stéroïdogénèse c'est-à-dire la transformation des androgènes en oestrogènes induisant l'aromatation de l'androstènedione en œstrone et de la testostérone en œstradiol.

Elle est présente dans de nombreux tissus tels que les surrénales, le tissu adipeux, le tissu mammaire normal ou tumoral, le foie, les ovaires, l'hypothalamus, le muscle et le cerveau.

Dans le tissu tumoral et en périphérie, la sécrétion d'oestrogènes est assurée par l'aromatase présente dans les fibroblastes et pré-adipocytes entourant les cellules épithéliales. [90]

En période d'activité génitale, la principale source d'aromatase est d'origine ovarienne et

les inhibiteurs de l'aromatase ont pas ou peu d'action car ils pénètrent mal le tissu ovarien.

Après la ménopause, c'est dans le tissu adipeux que les taux enzymatiques sont les plus importants.

Les premières molécules appartenant aux inhibiteurs de l'aromatase ont été découvertes dans les années 1970. L'aminoglutéthimide (Orimetene) est un inhibiteur non stéroïdien de première génération, peu spécifique de l'aromatase. Son emploi nécessitait une opothérapie surrénalienne substitutive. Les molécules de deuxième génération, le formestane et le fadrozole n'ont pas été commercialisés en France.

Les anti-aromatases de 3<sup>ème</sup> génération ont été développées dans les années 1990, avec les dérivés stéroïdiens de l'androstenedione : exemestane et non stéroïdiens : l'anastrozole et le létrozole.[91]

Ce sont ces molécules, entraînant une inhibition spécifique de l'aromatase, qui ont été commercialisées. Elles ne provoquent pas de blocage des deux autres axes surrénaliens : l'axe glucocorticoïde et l'axe minéralocorticoïde.

Les dérivés stéroïdiens se lient de façon covalente et irréversible à l'aromatase et sont classés inhibiteurs de type 1. Les dérivés non stéroïdiens se lient à l'enzyme de façon réversible et sont classés inhibiteurs de type 2. [92]

L'exemestane (Aromasine) est un inhibiteur de type 1, et l'anastrozole (Arimidex) et le létrozole (Femara) sont des inhibiteurs de type 2.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont d'abord été comparés au progestatif acétate de mégésterol (MEGACE) en 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie. Puis ils ont été évalués en première ligne métastatique comparativement au Tamoxifène.

Le bénéfice observé sur la survie sans récurrence en situation métastatique a motivé leur étude en situation adjuvante chez les patientes ménopausées [93]. Depuis les années 2000, les IA sont prescrits chez les patientes ménopausées pour une durée comprise entre 5 et 7 ans en fonction du statut ganglionnaire. [94]

Actuellement ils sont introduits chez des femmes plus jeunes en aménorrhée chimio-induite après en moyenne deux années d'hormonothérapie par Tamoxifène. La surveillance d'une

reprise du fonctionnement ovarien est alors nécessaire pour permettre la poursuite de leur prescription. [95]

Dans tous les cas, ils ne doivent pas être prescrit seuls, c'est-à-dire sans agoniste de la LHRH associé, chez des femmes de moins de 40 ans. Le bénéfice apporté par une suppression ovarienne supplémentaire chez ces femmes jeunes reste à définir. [96]

#### b) Inhibiteurs de l'aromatase et stimulation de l'ovulation

En physiologie, et en dehors de tout contexte de cancer mammaire, l'hypo-oestrogénie créée par les IA peut conduire à une stimulation de l'ovulation. Les IA ont donc été comparés au Citrate de Clomiphène, principale molécule utilisée, en France, dans les troubles de la fertilité.

Le Citrate de Clomiphène (CLOMID®) est la principale molécule de la famille des SERMs utilisée dans l'induction de l'ovulation chez les femmes porteuses d'ovaires multikystiques.

Il entraîne une déplétion oestrogénique qui stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Son effet anti oestrogénique diminue la production de glaire cervicale et la production de muqueuse utérine. Par effet « flare up » Il peut également être à l'origine de plusieurs ovulations simultanées. [97]

Les IA présentent un avantage chez les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques avec résistance au citrate de Clomiphène. [98] Le taux d'œstradiol préovulatoire produit est moins élevé en raison du nombre de follicules pré ovulatoires plus faible. [97]

Contrairement au CLOMID®, les IA n'altèrent pas la réceptivité endométriale, ce dont témoigne l'augmentation du taux de grossesse sous IA, seul ou associé à des injections de FSH. [99] De plus, ils présenteraient moins de risque de développement d'anomalies cardiaques chez le fœtus. [100]

Bien que la méta analyse en 2008, conclue au fait que le Letrozole est une méthode effective d'induction de l'ovulation comme les autres méthodes, il n'existe pas en France, à l'heure actuelle, de recommandation pour utiliser les IA dans l'induction de l'ovulation. [101]

### c) Inhibiteurs de l'aromatase et agonistes de la LHRH

L'association d'une hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase et agonistes de la LHRH chez les patientes en aménorrhée chimio-induite est peu étudiée. Les taux d'œstradiol seraient significativement réduits lors de l'association sans alourdir la tolérance clinique. [102]

Au long cours, il semble illusoire de penser que leur association puisse être cliniquement bien tolérée. L'intérêt de leur association peut néanmoins se trouver chez certaines jeunes patientes qui présentent une contre-indication à une hormonothérapie par Tamoxifene (Etude SOFT).

#### II.4.4 Profil de tolérance et effets indésirables

Le profil de tolérance est totalement différent entre le Tamoxifene et les inhibiteurs de l'aromatase.

Les principaux effets indésirables du Tamoxifene sont les bouffées de chaleur et les pertes vaginales. La prise de Tamoxifene augmente le nombre d'évènements thrombo-emboliques et expose au risque majoré d'adénocarcinome de l'utérus.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont responsables d'arthralgies et potentiellement pourvoyeurs d'ostéoporose. Le risque de développement de maladie cardiovasculaire et de fractures osseuses est significativement augmenté. [103]

L'étude ATAC décrit les différents effets indésirables observés sous Tamoxifene et sous inhibiteur de l'aromatase. .

#### PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

	Anastrozole	Tamoxifene	p
	N=3 092	N =3094	
Bouffées de chaleur	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)	<0,0001
Myalgies, arthralgies	1100 (35,6%)	911 (29,4%)	<0,0001
Fractures	340 (11%)	237 (7,7%)	<0,0001
Saignements vaginaux	167 (5,4%)	317 (10,2%)	<0,0001
Leucorrhées	109 (3,5%)	408 (13,2%)	0,02
Cancer endomètre	5 (0,2%)	17 (0,8%)	0,1
Accidents ischémique cardiovasculaires	127 (4,1%)	104 (3,4%)	0,0004
Accidents veineux thromboemboliques	87 (2,8%)	140 (4,5%)	0,1

*CUZICK J, SESTAK I, BAUM M et al. Effect of anastrozole and tamoxifene as adjuvant treatment for early-breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol2010, 11(12):1135-41.*

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la présence des saignements vaginaux sous hormonothérapie.

Les saignements vaginaux sont plus fréquents sous Tamoxifene que sous IA [104]

Cependant, peu de données existent sur l'étiologie de ces saignements et sur leurs conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein. [104]

L'étude ATAC relève 10,2% des saignements vaginaux sous Tamoxifene et 5,4% sous Letrozole. L'étude BIG 1-98 décrit 8 % de saignements vaginaux sous Tamoxifene et 3,9% sous Anastrozole. Enfin, l'étude IES rapporte 6,5% de saignements vaginaux sous Tamoxifene et 4,6% sous exemestane. [105]

Que signifie la présence de saignements vaginaux sous hormonothérapie ?

Peut-on comparer les saignements vaginaux sous Tamoxifene et sous IA ?

### III. DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE UNICENTRIQUE

#### III.1. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique réalisée à l'institut de Cancérologie de Lorraine de janvier 2006 à décembre 2009.

##### III.1.1. Objectifs de l'étude

###### **a) Objectif principal :**

Etudier le profil des femmes âgées de 45 à 52ans sous hormonothérapie en terme de :

- Proportion de saignements vaginaux selon trois groupes définis
- Etudier l'étiologie de ces saignements
- Etudier les conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein

###### **b) Objectifs secondaires:**

- Observer le statut hormonal au diagnostic dans cette catégorie d'âge.
- Observer le taux d'aménorrhée chimio-induite.
- Observer le taux de récurrence de cancer du sein

##### III.1.2. Hypothèses de travail

a) Les critères d'inclusions des patientes dans l'étude sont:

- \_ Femmes âgées de 45 à 52 ans au diagnostic
- \_ Carcinome mammaire infiltrant unilatéral ou bilatéral
- \_ Récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) positifs
- \_ Hormonothérapie adjuvante
- \_ Prise en charge à l'ICL de janvier 2006 à Décembre 2009

b) Les critères de non inclusion sont :

- \_ Cancer du sein chez l'homme
- \_ Age non compris entre 45 et 52 ans au diagnostic
- \_ Récepteurs hormonaux négatifs
- \_ Cancer du sein métastatique
- \_ Hystérectomie antérieure au diagnostic

### III.1.3.Moyens de l'étude

A partir de la base de données du registre hospitalier, nous avons effectué notre recherche dans les dossiers de patientes pour lesquelles les variables « date de diagnostic », « âge au diagnostic », « RO, RP », « cerb2 », « stade tumoral » étaient codées par le service du Département d'informations médicales.

Pour l'année 2009 une recherche complémentaire a été menée à partir des codes ADICAP dans le fichier des examens anatomopathologiques et à partir des données exhaustives des fiches de RCP. (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

La description des données a été réalisée par calcul de moyenne, écart-type, médiane et étendues pour les données quantitatives ; par calcul de pourcentage et fréquence pour les données qualitatives. En analyse bi variée, nous avons utilisé le test T de Welch pour comparer la répartition d'une donnée quantitative dans deux groupes de patientes et le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson pour une donnée qualitative. Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Les taux de survie sans récurrence, survie sans switch et survie sans saignement ont été estimés selon la méthode non paramétrique de Kaplan Meier, avec leurs intervalles de confiance à 95%.

La recherche de facteurs prédictifs de switch ou de réapparition de saignement a été effectuée par sélection pas-à-pas descendante dans un modèle de Cox avec un seuil de sortie modèle fixé à 10%. Les paramètres (risques relatifs) des modèles de Cox

ainsi obtenus sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95% et leur significativité testée par la méthode de Wald.

L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel R 2.14 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### III.1.3.1 Dossiers non exploitables

Au total, nous avons étudié 301 dossiers correspondant à nos critères de sélection.

Parmi les 301 dossiers, 79 non pas été exploités pour différentes raisons :

- 24 patientes avaient une hystérectomie préalable au diagnostic non codée
- 24 patientes n'ont plus été suivies à l'ICL après la chirurgie
- 13 patientes présentaient des métastases découvertes entre le diagnostic et l'instauration de l'hormonothérapie
- 12 patientes n'ont pas eu d'indication d'hormonothérapie adjuvante
- 4 patientes ont refusé l'hormonothérapie
- 2 patientes ont eu une annexectomie prophylactique

### III.1.3.2 Collecte des données

Deux cent dix-huit patientes ont été incluses dans l'étude.

Pour chaque patiente, les éléments suivants ont été relevés :

- Données cliniques :

- \_ Age au diagnostic
- \_ Le poids et la taille
- \_ Date des dernières règles au diagnostic
- \_ Statut hormonal au diagnostic
- \_ Mode de contraception : pilule oestroprogestative, progestatifs, stérilet hormonal, stérilet cuivre, autre (ligature tubaire, dispositif ESSURE).
- \_ Date des dernières règles avant introduction de l'hormonothérapie
- \_ Bilan biologique à 6 mois de la dernière cure de chimiothérapie
- \_ Le poids lors du switch thérapeutique du Tamoxifène aux IA.
- \_ La date des dernières nouvelles

- Caractéristiques du cancer :

- \_ Type histologique
- \_ Caractère uni ou multifocal de la tumeur
- \_ Grade tumoral
- \_ taille tumorale
- \_ Nombre de ganglions envahis et le nombre prélevé
- \_ Récepteurs hormonaux(RE, RP)en pourcentage et en intensité
- \_ Statut C-erb2

- Caractéristiques de la chimiothérapie :

- \_ Le protocole de chimiothérapie : 6FEC100, 3 FEC100-3TAXOTERE, autre.
- \_ La date de la première et de la dernière cure de chimiothérapie
- \_ La prise d'Herceptin

- Caractéristiques de l'hormonothérapie:

- \_ Date de début et de fin de prise de Tamoxifene
- \_ Présence de saignements vaginaux sous Tamoxifene
- \_ Date de début et de fin de prise d'inhibiteur de l'aromatase
- \_ Présence de saignements vaginaux sous IA

- Caractéristiques des saignements :

- \_ Date du premier épisode de saignement sous hormonothérapie
- \_ Nombre d'épisodes de saignements

- Examens complémentaires :

- \_ Bilan biologique au cours des saignements : FSH, 17 Boestradiol
- \_ Echographie pelvienne ou vaginale
- \_ Biopsie d'endomètre
- \_ Hystéroscopie

- Conséquences thérapeutiques suite aux saignements :

- \_ Poursuite du traitement
- \_ Arrêt du traitement
- \_ Changement du type d'hormonothérapie
- \_ Ajout d'analogues de la LHRH
- \_ Prise en charge chirurgicale par curetage de l'endomètre
- \_ Prise en charge chirurgicale par hystérectomie totale

- Récidive :

- \_ Locale
- \_ A distance

### III.1.3.3 Répartition des patients selon trois groupes

Les 218 patientes incluses dans l'étude ont été réparties en 3 groupes selon

l'hormonothérapie adjuvante :

- **Groupe 1** : patientes sous Tamoxifene seul.
- **Groupe 2** : patientes effectuant un switch : Tamoxifene puis IA
- **Groupe 3** : patientes sous IA seul.

*Le groupe 2 est divisé en 3 sous-groupes :*

- Groupe **2a** : saignements sous Tamoxifene
- Groupe **2b** : saignements sous Tamoxifene et sous IA
- Groupe **2c** : saignements sous IA

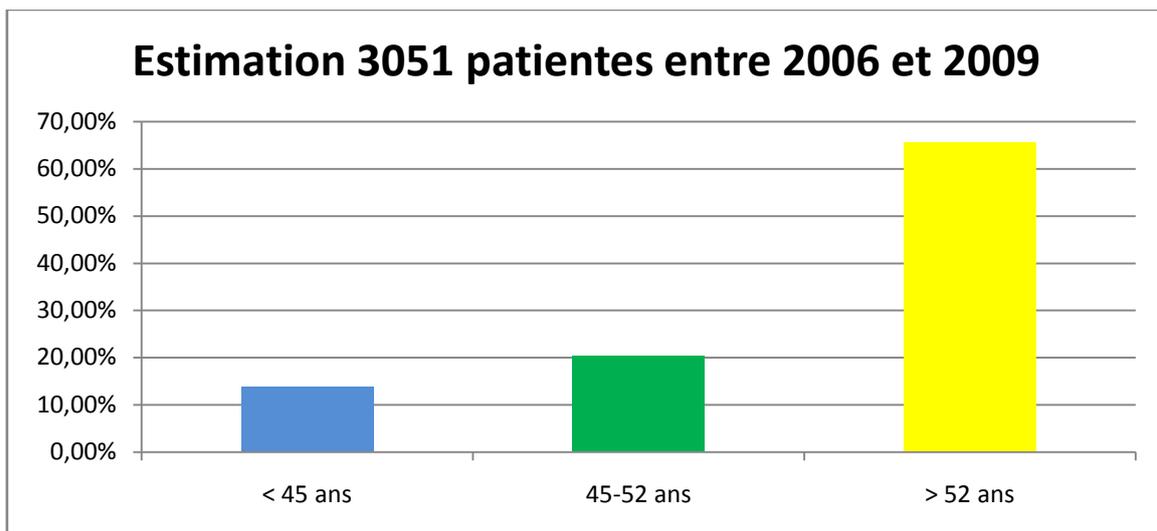
## III.2. Résultats

### III.2.1. Epidémiologie

#### a) Données d'ensemble

D'après la base de données, on estime à 3051 le nombre de patientes pris en charge à l'institut de cancérologie de Lorraine pour une tumeur maligne du sein entre 2006 et 2009.

- 13,9% des patient(e)s avaient moins de 45 ans. (N = 424)
- 20,4% des patient(e)s avaient entre 45 et 52 ans (N = 622)
- 65,7% des patient(e)s avaient plus de 52 ans (N = 2004)



Plusieurs patientes dont l'âge était compris entre 45 et 52 ans présentaient des critères d'exclusion pour notre étude :

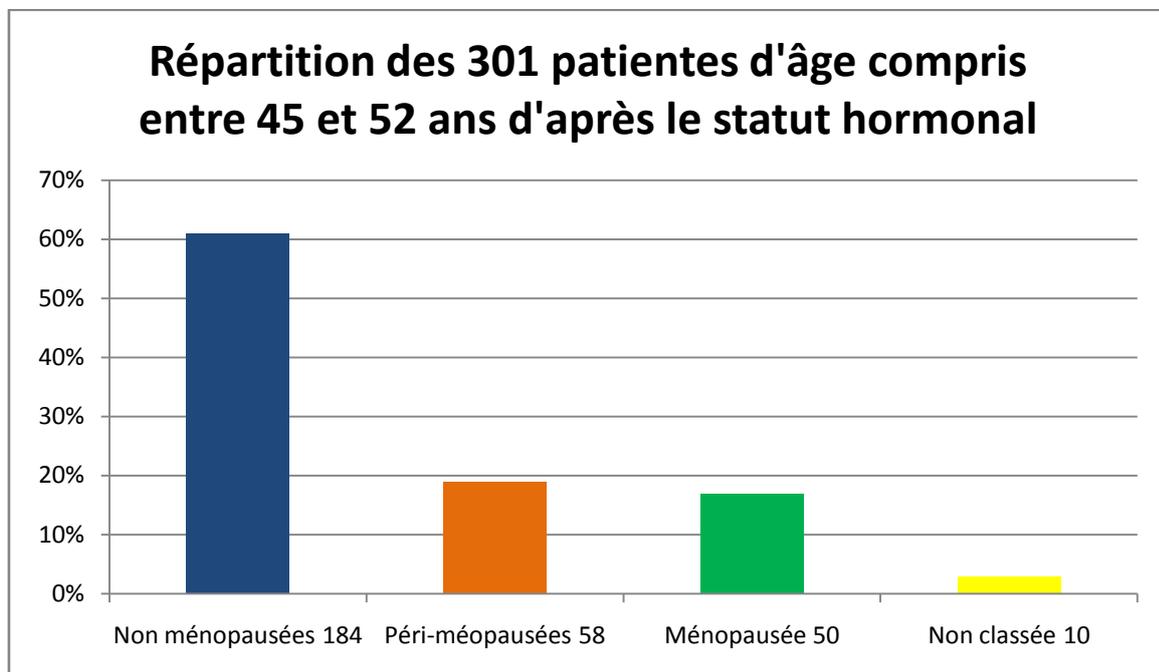
- 3,8% présentaient des métastases au diagnostic
- 14,8% des cancers étaient in situ
- 15,8% des cancers n'étaient pas pourvus de récepteurs hormonaux
- 36,8% des patientes n'ont pas reçu d'hormonothérapie adjuvante
- 10,9% des patientes avaient été prises en charge initialement dans un autre établissement

## b) Répartition des patientes en fonction du statut hormonal

D'après les critères d'inclusion définis, le nombre de dossiers exploités dans notre étude est de 301.

Lors de sa prise en charge initiale, la patiente est interrogée sur son statut hormonal par le médecin radiologue. La date des dernières règles est généralement notée dans le dossier.

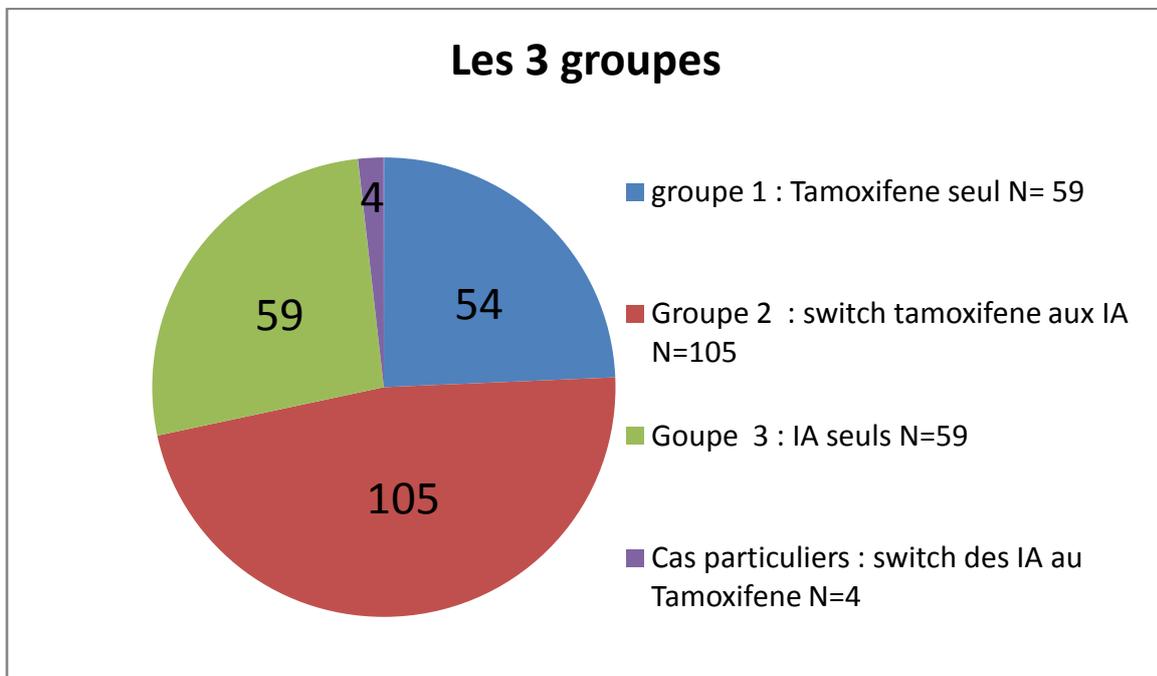
- 184 femmes ont répondu être « non ménopausées » (61%)
- 50 femmes ont répondu être « ménopausées » (17 %)
- 58 femmes ont répondu être « en péri-ménopause » (19%)
- 10 femmes ne sont pas classées (3%)



### III.2. 2 Répartition des patientes selon trois groupes définis

Ces patientes ont été réparties en 3 groupes :

- Le nombre de patientes du **groupe 1** sous Tamoxifene seul était de 54.
- Le nombre de patientes du **groupe 2** ayant switché était de 105
- Le nombre de patientes du **groupe 3** sous IA seul était de 59
- 4 patientes ont switché des IA au Tamoxifene



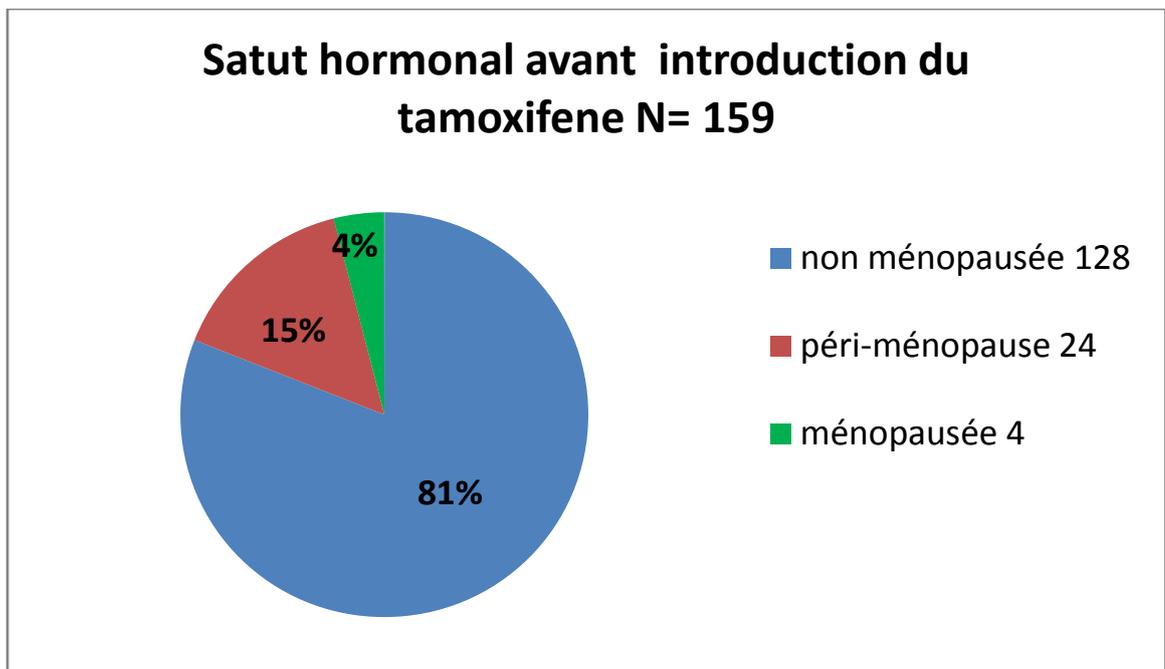
Quatre patientes ont switché des inhibiteurs de l'aromatase au Tamoxifene.

Deux d'entre elles n'étaient pas ménopausées au diagnostic.

1) Patientes ayant reçu du Tamoxifene en hormonothérapie adjuvante initiale (Groupe 1 + 2) soit 54 + 105 = 159 femmes

a) Caractéristique de la population

- ❖ L'âge moyen au diagnostic de cancer du sein est de 48 ans.
- ❖ L'IMC moyen est de 24,3.
- ❖ Le statut hormonal est réparti ainsi :
  - 81%(128) des femmes ne sont pas ménopausées
  - 15%( 24) des femmes sont en péri-ménopause
  - 4%( 7) des femmes sont ménopausées



Parmi les patientes ménopausées, nous avons relevé celles dont les derniers cycles dataient de plus d'un an qui répond à la définition usuelle de la ménopause et celles dont les dernières règles dataient de moins d'un an.

**Sur les 4 femmes ménopausées, 3 avaient des cycles de moins d'un an.**

Ceci reflète la difficulté pour la patiente et pour le médecin de connaître le véritable statut hormonal, particulièrement dans cette tranche d'âge.

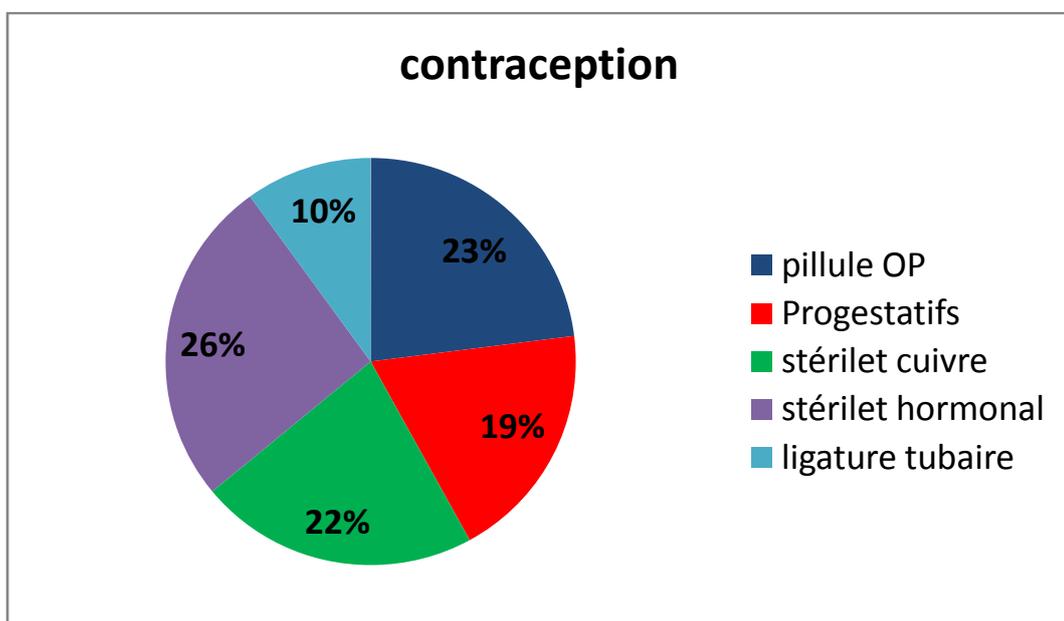
❖ Le relevé du mode contraceptif a permis de constater que 49% des patientes (N = 78) ont une contraception au diagnostic :

23% ont une pilule oestro-progestative (N=18)

19% ont une contraception par progestatifs seuls (N= 15)

26% ont un stérilet hormonal (N= 20)

- 22% ont un stérilet cuivre (N= 17)
- 10% ont une ligature tubaire (N=8)



49% des patientes (N = 79) n'ont pas de contraception

2% de données (N = 2) non renseignées

## b) Caractéristiques du cancer mammaire

Dans cette étude, les cancers mammaires avec récepteurs hormonaux positifs sont pour la majorité de taille inférieure à 2 cm, de type canalaire uni focal Cerb2 négatif, sans atteinte ganglionnaire.

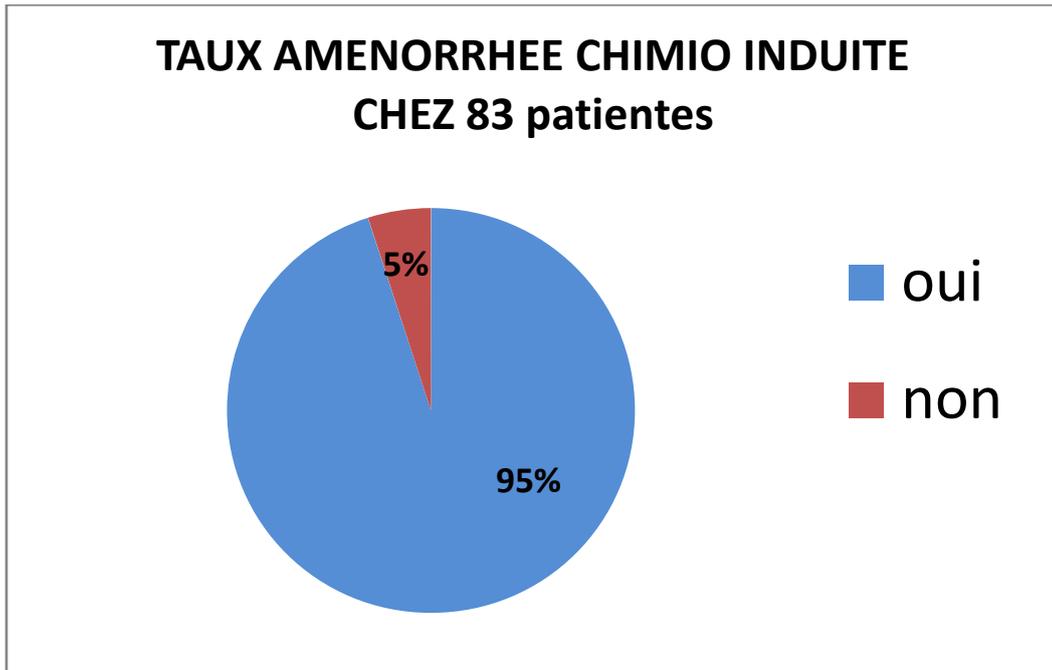
- *Localisation* : uni focal dans 67% des cas ( 107), multifocal dans 31% des cas ( 50)
- *Type histologique* : canalaire dans 78% des cas( 124) et lobulaire dans 14% des cas (23).
- *Taille* : 60% des cas inférieure à 2 cm.
- *Grade* : 52% des cas grade 2
- *Envahissement ganglionnaire* : 48% des cas N+ (77) limité à un ganglion atteint dans 47 % des cas.
- *Récepteurs hormonaux* : Récepteurs hormonaux oestrogéniques ont été marqués à hauteur de 72,6% (24,6) et récepteurs hormonaux progestéroniques à hauteur de 66,8% (31).  
Le statut Cerb2 était négatif dans 95% des cas.

## c)Caractéristiques de la chimiothérapie

- 83 % des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante
  - 53% des patientes ont reçu 3 cures de FEC100 et 3 cures de TAXOTERE
  - 39% des patientes ont reçu 6 cures de FEC100.

Nous nous sommes intéressés au taux d'aménorrhée chimio-induite défini par l'absence de règles plus de 6 mois après la fin de la chimiothérapie.

Parmi les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ( N = 132 ) , et pour lesquelles la date des dernières règles était notée, soit 83 femmes, 95% d'entre elles ont présenté une aménorrhée chimio - induite.



## 2 )Patientes ayant reçu des AI en hormonothérapie adjuvante initiale (N= 59)

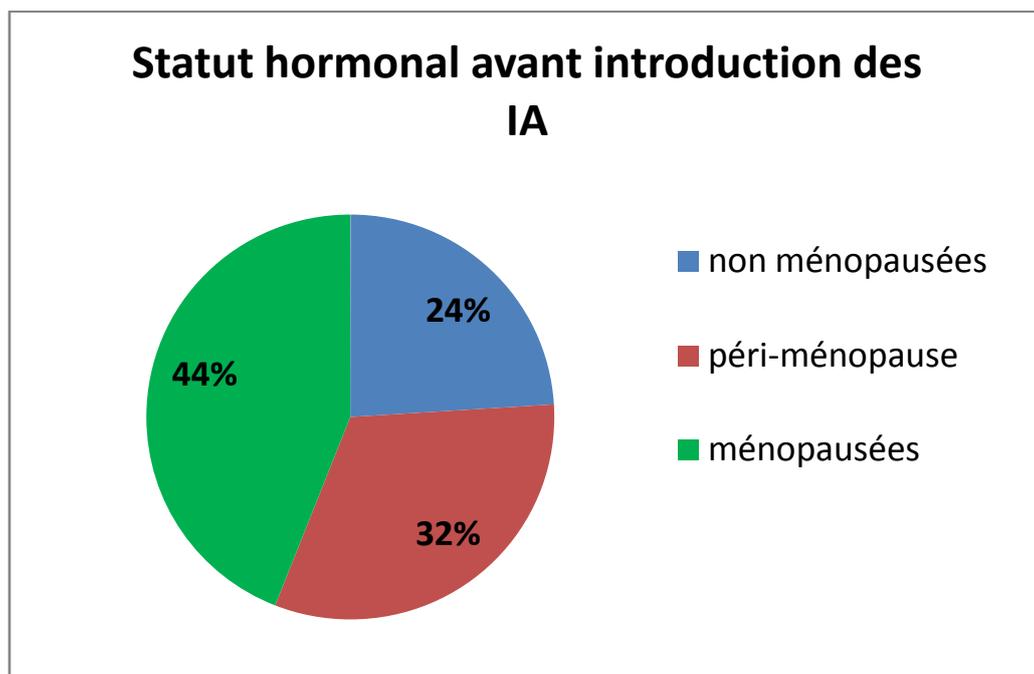
### a) Caractéristiques de la population

L'âge moyen au diagnostic de 50,5ans.

L'IMC moyen au diagnostic est de 26 ,1.

Le statut hormonal était réparti comme suit :

- 44% (26) des femmes sont ménopausées
- 32% (19) des femmes sont en péri-ménopause
- 24% (14) des femmes ne sont pas ménopausées



Parmi les patientes ménopausées, nous avons relevé celles dont les dernières règles dataient de plus d'un an ce qui répond à la définition usuelle de la ménopause et celles dont les dernières règles dataient de moins d'un an.

**Parmi les 26 femmes ménopausées, 7 avaient des cycles de moins d'un an.**

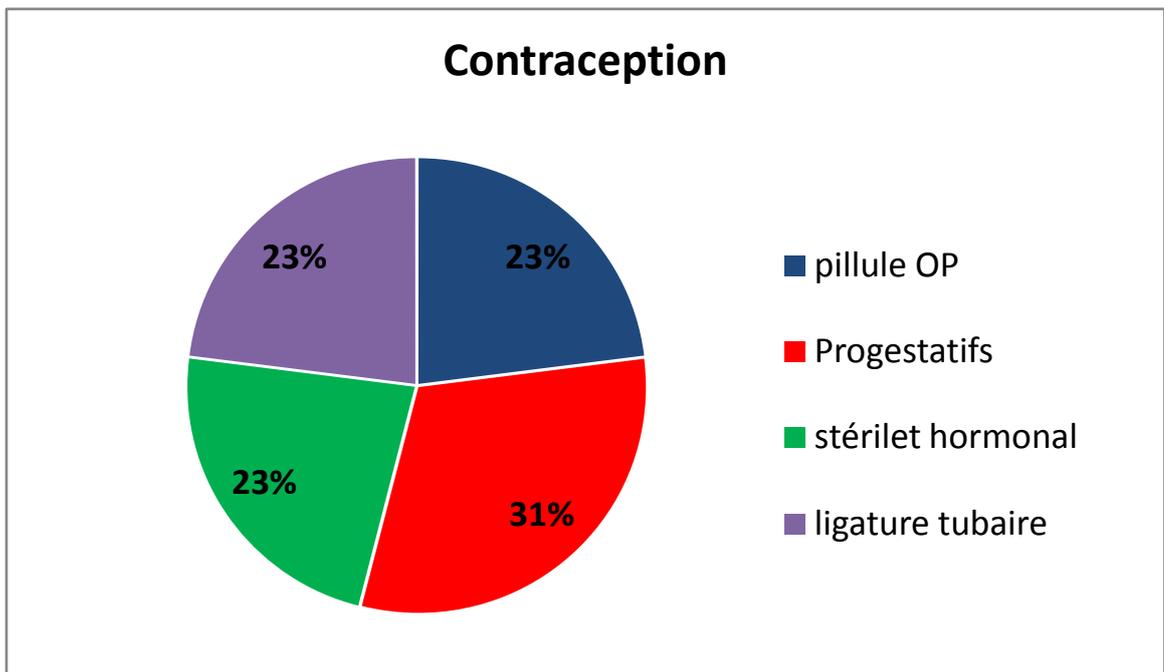
- ❖ Le relevé du mode contraceptif a permis de constater que 22% patientes(N = 13) ont une contraception au diagnostic :

23% par pilule oestroprogestative

31% par progestatifs seuls

23% par stérilet hormonal

23% par ligature tubaire



## b) Caractéristiques du cancer

Les caractéristiques sont proches des patientes du groupe 1 et 2 en dehors des récepteurs progéstéroniques dont le pourcentage de noyaux marqués est significativement inférieur dans le groupe 3.

- *Localisation* : carcinome unifocal dans 68% des cas (40)  
multifocal dans 31% des cas (18)
- *Type* : canalaire infiltrant dans 81% des cas (48)  
lobulaire dans 10 % des cas (6)
- *Taille* : 69% des cas d'une taille tumorale inférieure à 2 cm.
- *Grade* 53% des cas d'un grade 2
- *Envahissement ganglionnaire* : 44% des patientes N + (26)  
Limité à un ganglion atteint dans 54% des cas
- *Récepteurs hormonaux* : récepteurs hormonaux oestrogéniques marqués à hauteur de 76,7% (23,2) et récepteurs hormonaux progéstéroniques à hauteur de 45,6% (36,6). Le statut Cerb2 était négatif dans 90% des cas.

## c) Caractéristiques de la chimiothérapie

81% des patientes (N = 48) ont reçu de la chimiothérapie.

- 44 % des patientes ont eu 3FEC100-3TAXOTERE
- 38% ont eu 6FEC100.

Toutes ces patientes étaient en aménorrhée chimio-induite lors de l'introduction des IA. (Absence de règles depuis plus de six mois).

### III.2.3 Données au switch

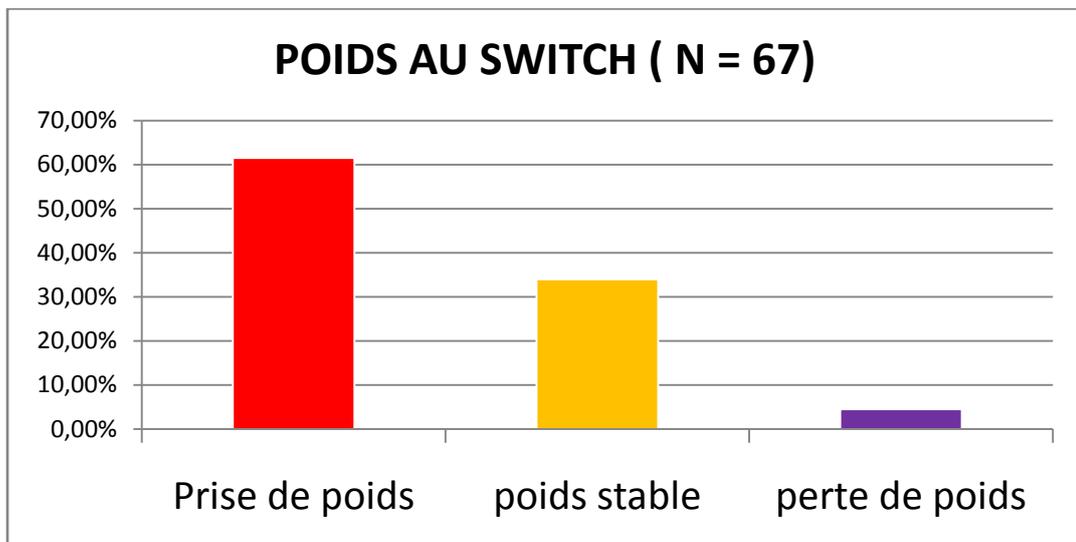
#### a) Durée de l'hormonothérapie par Tamoxifene avant switch

Les 105 patientes ont reçu en moyenne du Tamoxifene pendant 23,5 mois (9,8) avant de switcher pour un IA.

Au-delà de 36 mois de prise de Tamoxifene, la probabilité de switcher pour un IA diminue de manière significative ( cf courbe page suivante)

#### b) Poids relevé au switch

Nous nous sommes intéressés au poids des patientes après hormonothérapie par Tamoxifene. Parmi les chiffres relevés, 34 % des femmes ont un poids qui est resté stable, 4,5 % des femmes ont perdu du poids, et 61,5% des femmes ont pris du poids.



Parmi les patientes ayant pris du poids :

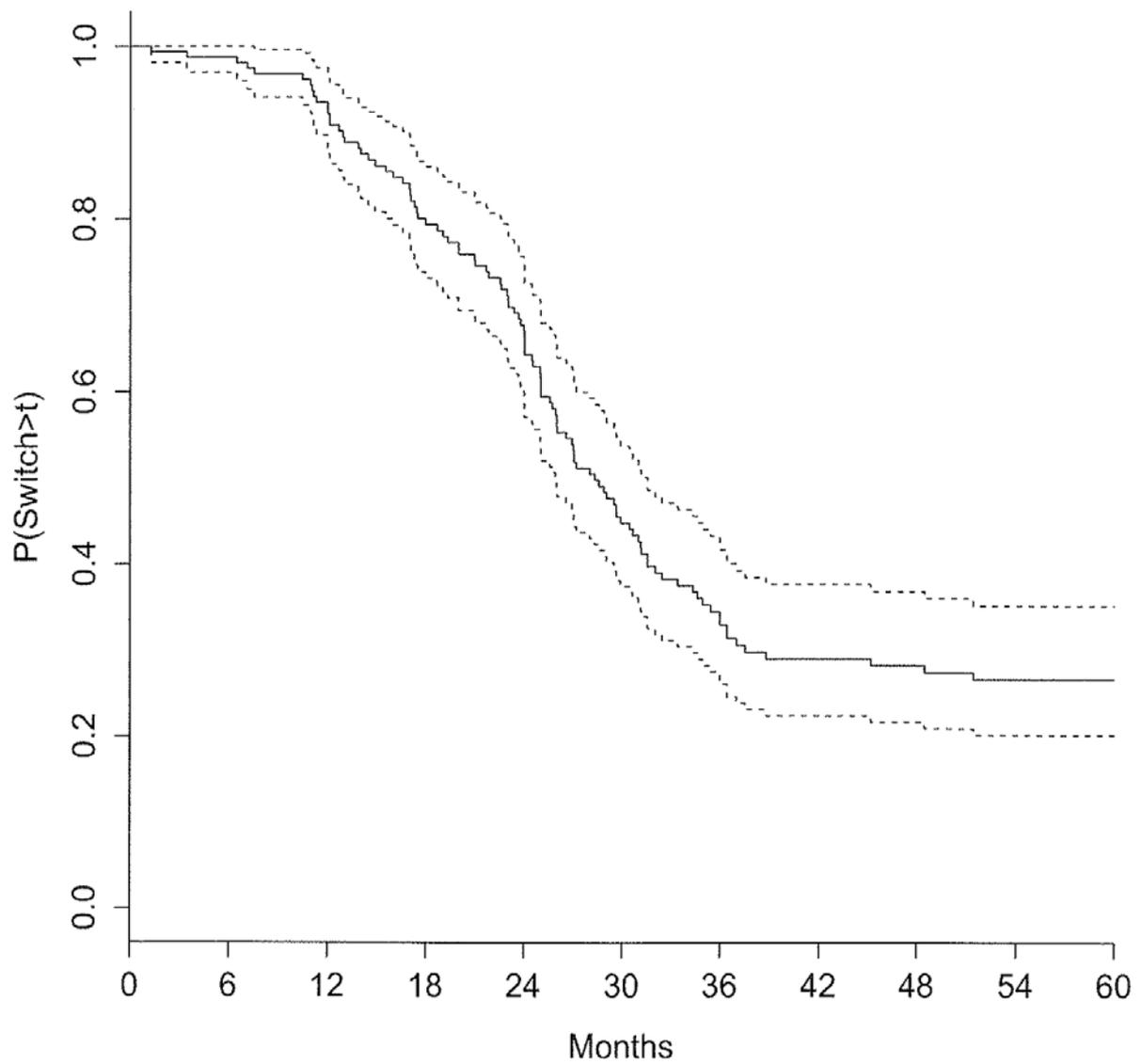
- Environ un tiers a pris entre 5 et 10 %
- Environ un quart a pris entre 10 et 15 %
- Environ un quart a pris plus de 15%

#### c) Cas particulier : switch des IA vers le Tamoxifene

Quatre patientes ont switché des IA au Tamoxifene. Deux d'entre elles ont reçu des IA d'emblée alors qu'elles n'étaient pas ménopausées.

❖ Probabilité de switcher pour un IA en relais d'un traitement par Tamoxifene.

Après 36 mois de prise de Tamoxifene, la probabilité d'effectuer un switch thérapeutique au profit d'un IA diminue de façon significative.



### III.2.4 Caractéristiques des saignements sous hormonothérapie

Au total, 49 patientes ont présenté des saignements sous hormonothérapie soit

22,5 % des patientes (dont 6 sous Tamoxifene et sous IA) :

- Vingt-sept patientes ont présenté des saignements sous Tamoxifene
- Vingt-huit patientes ont présenté des saignements sous IA

a) Nous avons étudiés les cas de saignements vaginaux selon 3 groupes

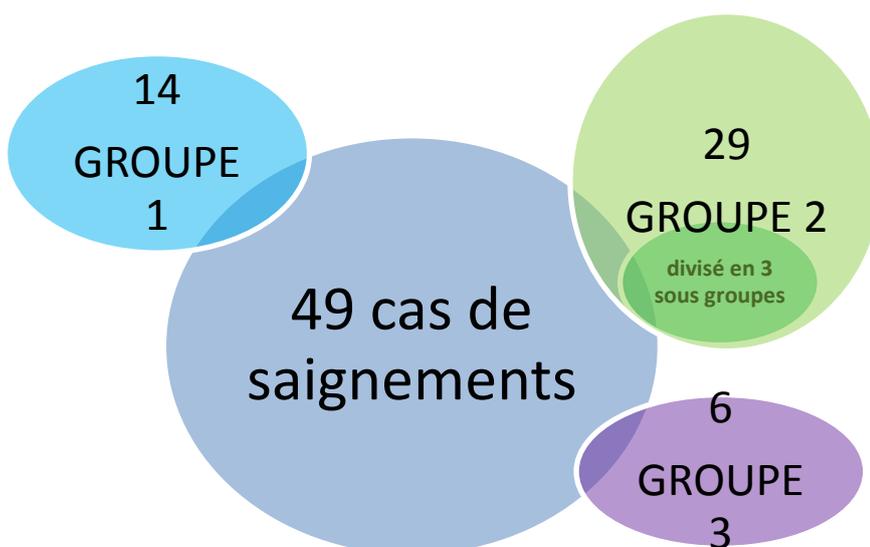
**Rappel :**

- **Groupe 1** : Hormonothérapie par Tamoxifene seul : N = 54
- **Groupe 2** : Hormonothérapie par Tamoxifene puis par IA : N = 105
- **Groupe 3** : Hormonothérapie par IA seul : N = 59

Dans le **groupe 1** : 14 patientes ont eu des saignements (26 %)

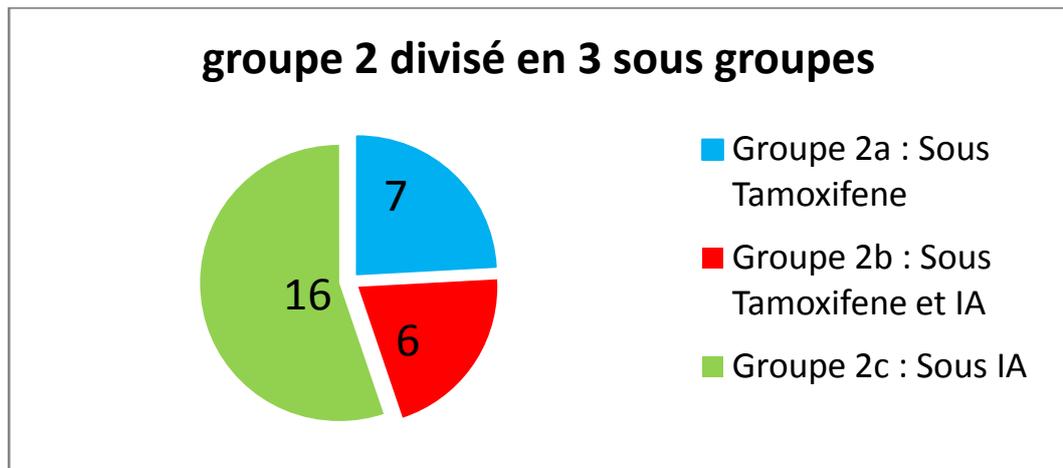
Dans le **groupe 2** : 29 patientes ont eu des saignements. (22%)

Dans le **groupe 3** : 6 patientes ont eu des saignements. (27 %)



- Le groupe 2 ( N = 29 ) a été divisé en 3 sous groupes :

- ✓ Groupe 2a : saignements sous Tamoxifene = 7 patientes.
- ✓ Groupe 2b : saignements sous Tamoxifene et sous IA = 6 patientes.
- ✓ Groupe 2c : saignements sous IA = 16 patientes.



b) Légende appliquée aux tableaux suivants

En abscisse:

- Nous avons noté l'âge au diagnostic du cancer mammaire et la présence ou l'absence de chimiothérapie ( 0 = absence de chimiothérapie, 1 = 3 FEC100-3 TAXOTERE, 2 = 6 FEC 100, 3 = autre) .

Puis nous avons relevé le délai entre l'introduction de l'hormonothérapie et l'apparition du premier épisode de saignement vaginal.

- Un délai de 0 signifie que la patiente présentait des règles lors de l'initiation du Tamoxifene.

Nous avons précisé le nombre d'épisodes de saignements

Nbr : Nombre d'épisodes de saignements

- Nous avons relevé les examens complémentaires effectués et les résultats anatomopathologiques:

FSH, 17Boestradiol

Echo = Echographie pelvienne ou endovaginale

HSC = Hystéroskopie

HYS = Hystérectomie

APATH : anatomopathologie

- Nous avons noté le diagnostic inscrit dans le dossier de la patiente et la prise en charge thérapeutique effectuée :

DG = Diagnostic

TTT = Traitement

Par ailleurs, lorsqu' une récurrence est apparue dans le temps imparti à l'étude, le numéro est en bleu.

En ordonnée :

- CHIMIOTHERAPIE : 0 = Absence, 1= 3 FEC 100 3 TAXOTERE, 2= 6FEC100, 3= autre
- EGK : endomètre glandulokystique
- EN : échographie normale
- EF : endomètre fin (< 8 mm), EM : endomètre moyen (8 à 12mm), endomètre épais (>12 mm)
- F : fibrome
- AT = atrophie,
- AD = adénomyose,
- CJ = Corps jaune,
- HPGK = Hyperplasie glandulokystique
- hPGK= Hypotrophie glandulokystique
- ATGK : Atrophie glandulokystique
- HP : Hyperplasie
- ES : endomètre sécrétoire
- IL = Insuffisance lutéale
- Rg = Règles
- ADK = Adénocarcinome
- Sv = poursuite et surveillance du traitement
- Ar = Arrêt du traitement
- Ch = Chirurgie
- Ag = Agoniste de la LHRH
- NC = Non connu( résultats des examens non transmis dans le dossier )

### III.2.4.1 Patientes du groupe 1 (Tamoxifene seul)N=14

- Toutes ces patientes ont bénéficié de 5 années d'hormonothérapie par Tamoxifene, à l'exception du cas numéro 5 où le Tamoxifene a été arrêté après 3 mois de prise.

No	Age	Chimio	Délai	nbr	FSH	17B	Echo	BE	HSC	YS	APATH	DG	TTT
1	45	0	0	4	4	403	EN					Rg	LHRH 4mois
2	45	0	0	4	44	355	EN					Rg	surveillance
3	49	0	0	4	18	663	EGK	oui		oui	ATGK	AT	chirurgie
4	45	0	6 mois	5	2,8	686	EN					Rg	surveillance
5	51	0	0	5			EN	oui		oui	HP+FB	FB	arrêt TAM
6	51	0	3 mois	4			EGK		oui		HPGK	Rg	chirurgie
7	51	2	26 mois	4			EGK	oui		oui	HP+ FB	FB	chirurgie
8	50	0	17 mois	1								Rg	surveillance
9	45	0	0	5			EN					Rg	surveillance
10	46	0	0	5	3,5	268	EGK					Rg	surveillance
11	45	2	11 mois	1			EGK		oui		hPGK	AT	chirurgie
12	45	1	6 mois	4	30	16	EN					Rg	surveillance
13	49	0	3 mois	1								Rg	surveillance
14	46	0	7 mois	1			EGK	oui			HPKG	Rg	surveillance

#### ▪ Caractéristiques de la population :

La moyenne d'âge des patientes au diagnostic est de 47 ans. [45-51].

Aucune patiente n'était ménopausée au diagnostic.

L'IMC moyen est de 22,8 [19-34]

3 patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante soit 21% des cas.

▪ Caractéristique des saignements :

La majorité des patientes a présenté au moins deux épisodes de saignements

- Le délai moyen d'apparition des saignements pour les patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie est de 3 mois (0 à 17 mois).
- Le délai moyen d'apparition des saignements pour les patientes ayant eu une chimiothérapie adjuvante est de 14 mois (6 à 26 mois)

▪ Examens complémentaires :

- \_ 6 patientes ont eu un bilan biologique suite aux saignements (43%)
- \_ 4 patientes ont eu une biopsie d'endomètre (28%)
- \_ 12 patientes ont eu une échographie pelvienne ou endovaginale (86%)
- \_ 2 patientes ont eu une hystéroscopie (14%)

• Résultats anatomopathologiques :

Parmi les 6 analyses anatomopathologiques de l'endomètre :

- \_ 4 sont en faveur d'une hyperplasie endométriale
- \_ 2 est en faveur d'une atrophie endométriale.

Ces analyses retrouvent des éléments glandulokystique présents dans l'hyperplasie et dans l'atrophie endométriale, conséquence du traitement par Tamoxifene.

Deux endomètres hyperplasiques sont associés à des fibromes utérins.

- Diagnostic :

Les saignements vaginaux étaient la conséquence de :

- ✓ reprise des règles chez 10 patientes : diagnostic basé sur les signes cliniques, le bilan hormonal, l'aspect échographique et les résultats anatomopathologiques.
- ✓ Atrophie endométriale chez 2 patientes
- ✓ Hyperplasie endométriale associée à des fibromes utérins chez 2 patientes

- Prise en charge thérapeutique :

- ✓ **En cas de reprise de règles ( N= 10 ) :**

Poursuite du traitement dans 100% des cas + ajout d'agoniste de la LHRH (10%)  
+ curetage de l'endomètre (10%)

- ✓ **En cas de saignement par atrophie de l'endomètre (N= 2) :**

Poursuite du traitement + Hystérectomie pour une patiente

Poursuite du traitement + Curetage de l'endomètre pour l'autre patiente

- ✓ **En cas de saignement avec hyperplasie endométriale et présence de fibromes (N=2) :**

Arrêt du traitement et prise en charge chirurgicale par hystérectomie pour une patiente

Poursuite du traitement et prise en charge par hystérectomie pour l'autre patiente

- Récidive :

Il n'y a pas de récidive déclarée à la fin de l'étude.

## Résultats :

<b>Chimiothérapie</b>	oui	21 % ( 3 )		
	non	79 % ( 11 )		
<b>Examens complémentaires</b>				
Bilan biologique	oui	43 % ( 6 )		
	non	47 % ( 8 )		
Echographie	oui	85% (12)	EGK	oui 50% (6)
	non	15% ( 2 )		non 50% (6)
Biopsie endomètre	oui	14% (2)		
	non	86% (12)		
hystéroskopie	oui	14% (2)		
	non	86%(12)		
<b>Diagnostic</b>	Règles	71%(10)		
	Atrophie	14% (2)		
	Hyperplasie + Fibromes	14% (2)		
<b>Prise en charge thérapeutique</b>				
Poursuite de l'hormonothérapie		93% (13)		
Arrêt de l'hormonothérapie		7% (1)		
Ajout d'analogues de la LHRH		7%(1)		
Hystéroskopie- curetage		14% (2)		
Hystérectomie		21% (3)		

## Commentaires

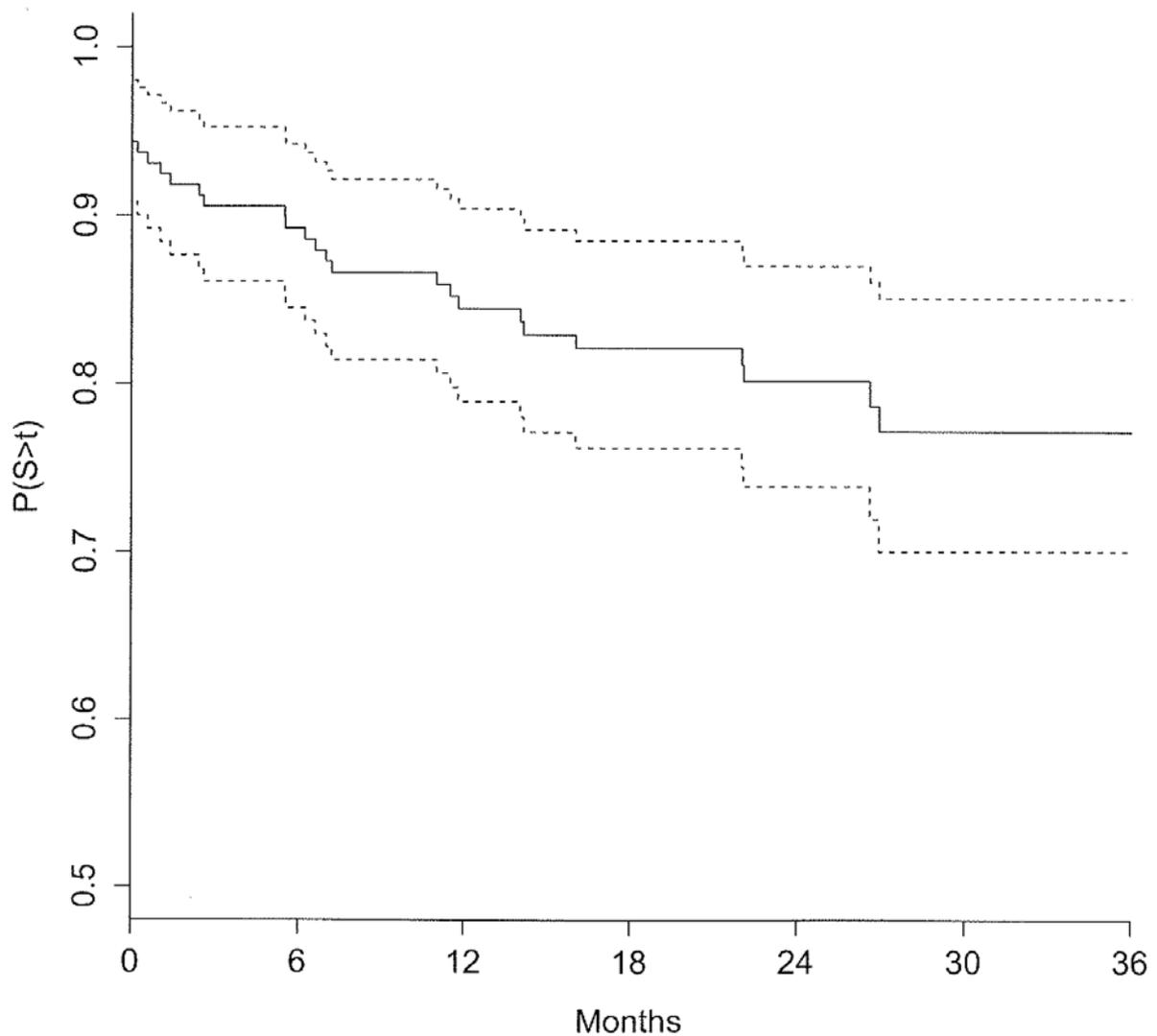
Pour le cas numéro 3, les résultats de la biopsie d'endomètre et du produit de curetage sont en faveur d'une atrophie endométriale glandulokystique. L'augmentation du taux d'œstradiol et la FSH peu basse sont le reflet du traitement par Tamoxifene et non la conséquence d'une reprise de cycle ovarien.

Pour le cas numéro 5, l'hystérectomie retrouve une hyperplasie endométriale associée à des fibromes utérins. Les ovaires sont sans particularité. Il est difficile de savoir si les saignements étaient aussi en lien avec une reprise des règles, en raison du nombre d'épisodes observés.

❖ Courbe de probabilité d'apparition des saignements en fonction du temps de prise de Tamoxifene.

La probabilité de saignement vaginal diminue en fonction du temps de prise de Tamoxifene.

La courbe ne commence pas à 100% en raison de la présence de saignements chez certaines patientes à l'introduction du Tamoxifene.



Modèle de Cox ajusté sur l'âge et le traitement par chimiothérapie.

### III.2.4.2 Groupe 2 : Patientes ayant switché du Tamoxifene aux IA (N = 29)

#### ➤ Groupe 2a : saignements sous Tamoxifene(N=7)

No	Age	Chimio	Délai	Nbr	FSH	17B	BE	Echo	HSC	HYS	APATH	DG	TTT
1	48	4	21mois	2	20	26						Rg	LHRH
2	47	2	14mois	1	42	5						NC	Sv
3	45	1	21mois	1								NC	Sv
4	52	2	35mois	1			OUI	EGK			NR	NC	Sv
5	48	1	5mois	2	40		OUI		OUI	OUI	AD + CJ	Rg	Ch
6	45	1	27mois	1	25	18	OUI	EGK	OUI		HPGK	Rg	Ch
7	50	2	11mois	2								Rg	Sv

#### ▪ Caractéristiques de la population :

La moyenne d'âge des patientes au diagnostic est de 48 ans. [45-52].

Aucune patiente n'était ménopausée au diagnostic.

L'IMC moyen est de 27 [20-43]

Toutes les patientes ont reçu de la chimiothérapie adjuvante( 100%).

#### ▪ Caractéristique des saignements :

La majorité des patientes a présenté un seul épisode de saignement

Le délai moyen d'apparition des saignements après chimiothérapie est de 19 mois.

(5 à 35 mois).

#### ▪ Examens complémentaires :

4 patientes ont eu un bilan biologique (57%)

3 patientes ont eu une biopsie d'endomètre (43%)

2 patientes ont eu une échographie (28%)

2 patientes ont eu une hystéroscopie (28%)

▪ Résultats anatomopathologiques :

Parmi les 2 résultats anatomopathologiques :

- Présence d'adénomyose associée à un corps jaune ovarien
- Hyperplasie endométriale associée à la présence d'éléments glandulo-kystiques.

▪ Diagnostic :

- ✓ reprise de règles chez 4 patientes. (57%)
- ✓ Non connu chez 3 patientes (43%)

▪ Prise en charge thérapeutique :

- ✓ **En cas de saignement par reprise de règles :**

Poursuite du traitement dans 100% des cas + ajout d'analogues de la LHRH (14%).  
+ Curetage de l'endomètre (28%)  
+ Hystérectomie totale (14%)

- ✓ **En cas de saignement sans étiologie retrouvée :**

Poursuite du traitement dans 100% des cas

▪ Récidive :

Une récidive a été observée chez la première patiente. ( Numéro 1)

Il s'agissait d'un carcinome canalaire de grade 3 sans atteinte ganglionnaire.

La patiente avait bénéficié d'une chimiothérapie par épirubicine-Taxotere en néo-adjuvant.

La récidive est apparue 6 ans après le début de l'hormonothérapie par Tamoxifene et 3 ans après le switch auprofit des inhibiteurs de l'aromatase.

## Résultats :

<b>Chimiothérapie</b>	oui	100%		
	non	0%		
<b>Examens complémentaires</b>				
Bilan biologique	oui	57% (4)		
	non	43% (3)		
Echographie	oui	29% (2)	EGK	oui 100% (2)
	non			non 0%
Biopsie endomètre	oui	43% (3)		
	non	57% (4)		
hystérocopie	oui	29% (2)		
	non	71% (5)		
<b>Diagnostic</b>	Règles	4		
	Atrophie	0		
	Non connu	3		
<b>Prise en charge thérapeutique</b>				
Poursuite de l'hormonothérapie		100%		
Arrêt de l'hormonothérapie		0%		
Ajout d'analogues de la LHRH		14%(1)		
Hystérocopie- curetage		29%(2)		
Hystérectomie		14% (1)		

## Commentaire

Dans le cas numéro 5, il existe une atrophie endométriale lors de l'hystérocopie mais l'analyse anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie retrouve un corps jaune kystique ovarien associé à de l'adénomyose.

L'épisode de saignement vaginal peut être lié à l'atrophie endométriale et/ou à la reprise du cycle ovarien.

➤ **Groupe 2b : Saignements sous Tamoxifene et sous IA( N=6 )**

Pour chaque patiente, le switch pour un IA a été effectué au moins six mois après le dernier épisode de saignement sous Tamoxifene.

Dans ce tableau, nous avons précisé la durée totale de prise d'hormonothérapie par Tamoxifene et par IA.

	Age	Durée prise	Chimio	Délai	Nbr	Echo	FSH	BE	HSC	HYS	APATH	DG	TTT
TAM	50	28 mois	0	14 mois	3		18	OUI			PGK	Rg	Sv
IA		28 mois		26 mois	1	EM		OUI			AT	AT	Sv
TAM	47	29 mois	2	12 mois	3	EGK	35		OUI		PGK	Rg	Sv
IA		36 mois		3 mois	1	EF+F				OUI	AD+FB	Rg	Ch
TAM	47	11 mois	3	7 mois	1			OUI			AT	AT	Ar
IA		12 mois		3 mois	1	EF	44					ADK	Ar
TAM	46	36 mois	2	2 mois	2	EGK		OUI		(OUI)	HPGK/KF	Rg	Ag
IA		4 mois		1mois	1	EE			OUI		HP/ IL	Rg	Tam
TAM	46	16 mois	0	1 mois	5							Rg	Sv
IA		25 mois		1 mois	5	EF+F	26					Rg	Ag
TAM	50	60 mois	0	7 mois	3			OUI	OUI		AT	AT	Sv
IA		3 mois		3 mois	1							NC	Tam+Ag

▪ **Caractéristiques de la population :**

La moyenne d'âge des patientes au diagnostic est de 48 ans.

Aucune patiente n'était ménopausée au diagnostic.

L'IMC moyen est de 22,5[21-27]

La moitié des patientes a reçu de la chimiothérapie adjuvante.

▪ Caractéristique des saignements :

Le nombre d'épisode de saignement est significativement plus important sous Tamoxifene que sous inhibiteur de l'aromatase.

Le délai d'apparition des saignements dépend du type d'hormonothérapie et de la présence ou l'absence de chimiothérapie.

- Pour les patientes ayant reçu de la chimiothérapie :

Le délai moyen d'apparition des saignements sous Tamoxifene est de 7 mois (2 à 12 mois)

Le délai moyen d'apparition des saignements sous IA est de 2 mois (1 à 3 mois)

- Pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie :

le délai moyen d'apparition des saignement sous Tamoxifene est de 7 mois (1 à 14 mois)

Le délai moyen d'apparition des saignement sous IA est de 10 mois (3 à 26 mois)

▪ Examens complémentaires :

**Sous Tamoxifene :**

2 patientes ont eu un bilan biologique(33%)

4 patientes ont eu une BE (66%)

2 patientes ont eu une échographie (33%)

2 patientes ont eu une hystérocopie (33%)

**Sous IA :**

2 patientes ont eu un bilan biologique

1 patiente a eu une BE

5 patientes ont eu une échographie

1 patiente a eu une hystérocopie

▪ Résultats anatomopathologiques :

Sous Tamoxifene les analyses retrouvent :

- 2 endomètres polypoides glandulokystiques
- 1 hyperplasie endometriale glandulo-kystique.
- 2 atrophies endométriales.

Sous inhibiteur de l'aromatase les analyses retrouvent :

- 1 atrophie endométriale
- 1 adénomyose et fibrome
- 1 hyperplasie endométriale et insuffisance lutéale
- 1 adénocarcinome à cellules dissociées

▪ Diagnostic :

- ✓ Sous Tamoxifene :\_4 retour de règles (67%)dont 2 associés à un endomètre polypoïde et 1 à une hyperplasie polypoïde
  - \_ 2 atrophies endométriales( 33% )
- ✓ Sous IA :        \_ 3 retour de règles (50%) dont 1 associé à une hyperplasie endométriale et insuffisance lutéale
  - \_ 1 atrophie endométriale (17%)
  - \_ 1 adénocarcinome à cellules dissociées (17%)
  - \_ 1 sans étiologie connue (17%)

▪ Prise en charge thérapeutique :

- ✓ **En cas de saignement vaginal par reprise du fonctionnement ovarien :**

Sous Tamoxifene :

- Poursuite du traitement dans 100% des cas
- Ajout d'analogues de la LHRH dans un cas (25%)
- Curetage de l'endomètre dans un cas (25%)

Sous IA :

- Ajout d'analogues de la LHRH dans un cas (33%)
- Arrêt et reprise du Tamoxifene dans un cas (33%)
- Hystérectomie totale dans un cas (33%)

✓ **En cas de saignement vaginal par atrophie endométriale :**

Sous Tamoxifene :

Arrêt du traitement dans un cas

Poursuite et surveillance dans l'autre cas.

Sous IA :

Poursuite et surveillance du traitement (un cas)

▪ **Récidive :**

Deux récidives ont été observées.

Pour la patiente numéro 3 : il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant multifocal de grade 2, avec 35 ganglions atteints sur 41 prélevés. Elle avait bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante par Epirubicine-Taxotère.

Le Tamoxifene a été pris pendant un an et les saignements observés liés à une atrophie de l'endomètre. L'ascension des marqueurs a conduit au changement pour les IA.

Les IA ont été pris pendant presque un an jusqu'à la pratique d'une hystérocopie-curetage pour persistance de saignement. L'hystérocopie a mis en évidence un adénocarcinome à cellules dissociés conduisant à une hystérectomie totale. Des métastases hépatiques ont été découvertes de façon contemporaine.

Pour la patiente numéro 5 : une récidive a été observée sous forme de métastases, deux ans après le premier épisode de saignement sous IA. Cette patiente était suivie auprès de son médecin généraliste, et a signalé plusieurs épisodes de saignements sous IA qui n'ont pas été explorés.

Après avis spécialisé par un onco-sénologue, la patiente a été placée sous agoniste de la LHRH en association avec son traitement par IA. La récidive a été détectée deux mois après l'ajout d'agoniste de la LHRH.

## Résultats :

Chimiothérapie	oui	50% (3)		
	non	50% (3)		
<b>Examens complémentaires</b>		<b>TAMOXIFENE</b>		<b>IA</b>
Bilan biologique	oui	2(32%)		2
	non	4(64%)		4
Echographie	oui	2		4
	non	4		2
Biopsie endomètre	oui	4		1
	non	2		5
hystérocopie	oui	2		1
	non	4		5
<b>Diagnostic</b>	Règles	4		3
	Atrophie	2		1
	Autre	0		2
<b>Prise en charge thérapeutique</b>				
Poursuite de l'hormonothérapie		5 ( 83%)		3 (50%)
Arrêt de l'hormonothérapie		1 ( 16%)		3(50%)
Ajout d'analogues de la LHRH		1 (16%)		1 ( 16%)
Hystérocopie- curetage		2(32%)		1(16%)
Hystérectomie		1(16%)		1(16%)

## Commentaires :

Pour le cas numéro 4, l'hystérectomie a été effectuée secondairement, lorsque les saignements sous IA ont conduit à une reprise du Tamoxifene.

Pour le cas numéro 6, l'épisode de saignement sous IA a motivé la reprise du traitement par Tamoxifene associé à un agoniste de la LHRH sans que le diagnostic de reprise de la fonction ovarienne n'est clairement été établi.

➤ **Groupe 2c : Saignements sous IA après switch ( N=16)**

Les patientes ont reçu en moyenne 22 mois de Tamoxifène (12-39) avant de switcher pour un IA. Nous avons aussi précisé la durée totale de traitement par IA.

No	Age	Chimio	Durée prise d' IA	Délai	Nbr	FSH	17B	BE	Echo	HSC	HYS	APATH	DG	TTT
1	47	1	60 mois	3mois	2	31	63	OUI	EF			Hp, IO	Rg	Sv
2	47	1	39 mois	6mois	1				EF+KO				Rg	Sv
3	45	2	25 mois	22mois	1								NC	Sv
4	46	3	NR	12mois	1			OUI	EF	OUI		Hp	AT	Sv
5	45	1	34 mois	8mois	1	72	<10	OUI	EF+KO			Hp	AT	Sv
6	52	0	NR	6mois	1	31	<10	OUI	EF			EFP	Rg	Sv
7	47	1	36 mois	7mois	2								NC	Sv
8	47	1	4 mois	4mois	1	19	125		EM				Rg	TAM
9	51	2	NR	16mois	1				EM	OUI	OUI	AD / EF	Rg	Ar+Ch
10	46	2	NR	19mois	1	53		OUI	EF			AT	AT	Sv
11	45	2	41 mois	13mois	1								NC	Sv
12	50	1	NR	11mois	1	69	<10		EF				AT	Sv
13	48	1	8 mois	8mois	1	26	<5		EF+F				Rg	TAM
14	49	1	NR	7mois	1								NC	Sv
15	49	1	NR	5mois	1				EF				NC	Sv
16	50	1	NR	6mois	1	9	10		EF				Rg	Ag

▪ Caractéristique de la population :

La moyenne d'âge des patientes au diagnostic est de 48 ans. [45-52].  
 94% des patientes étaient ménopausées au diagnostic  
 94% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante

▪ Caractéristique des saignements :

La majorité des patientes a présenté un seul épisode de saignement sous IA.  
 Le délai moyen d'apparition des saignements chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante est de 10 mois (3-22 mois).

- Examens complémentaires :

8 patientes ont eu un bilan biologique (soit 38%).

12 patientes ont eu une échographie pelvienne (75%) :

Endomètre fin dans 10 cas sur 12

Présence de fibrome chez 3 patientes

Présence de « kyste » ovarien chez 2 patientes

5 patientes ont eu une biopsie d'endomètre (31%).

2 patientes ont eu une hystéroscopie (12,5 %).

- Résultats anatomopathologiques :

Les analyses retrouvent : -3 hypotrophies endométriales dont une associée à une imprégnation oestrogénique

-1 atrophie endométriale

-1 endomètre folliculinique prolongé

La pièce d'hystérectomie retrouve de l'adénomyose associée à une muqueuse folliculinique

- Diagnostic :

✓ Reprise de la fonction ovarienne résiduelle chez 7 patientes (44%)

✓ Atrophie de l'endomètre chez 4 patientes (25%)

✓ Non connu chez 5 patientes (31%)

- Prise en charge thérapeutique :

✓ **En cas de reprise de la fonction ovarienne résiduelle:**

3 patientes ont poursuivi les IA avec une surveillance clinique

1 patiente a bénéficié d'ajout d'analogues de la LHRH.

1 patiente a arrêté le traitement et a été opérée par hystérectomie totale

2 patientes ont arrêté le traitement et repris du Tamoxifène.

✓ **En cas de saignement par atrophie de l'endomètre :**

Les 4 patientes ont poursuivi le traitement avec une surveillance clinique

- Récidive :

Pour le cas 3, il a été observé une récidive 5 mois après l'apparition des saignements.

Pour le cas 4, il a été observé une récidive 7 mois après l'apparition des saignements.

**Résultats :**

<b>Chimiothérapie</b>		oui	15 ( 94%)
		non	1 (6%)
<b>Examens complémentaires</b>			
Bilan biologique		oui	8 ( 50%)
		non	8 ( 50%)
Echographie		oui	12 ( 75%)
		non	4 (24%)
Biopsie endomètre		oui	5 (30%)
		non	11(69%)
hystéroscopie		oui	2 (12%)
		non	14 (88%)
<b>Diagnostic</b>	Règles	7 ( 44%)	
	Atrophie	4 ( 25%)	
	Non connu	5 (31%)	
<b>Prise en charge thérapeutique</b>			
Poursuite de l'hormonothérapie			13 ( 81%)
Arrêt de l'hormonothérapie			3 (19%)
Ajout d'analogues de la LHRH			1 ( 6%)
Hystéroscopie- curetage			2 ( 12%)
Hystérectomie			1 ( 6%)
Reprise Tamoxifene			2 ( 12%)

### III.2.4.3. Patientes appartenant au Groupe 3 : Saignements sous IA N = 6

No	Age	Chimio	Délai	Nbr	FSH	17B	BE	Echo	HSC	HYS	APATH	DG	TTT
1	47	0	7 mois	1	74	29						Rg	Ag
2	51	2	40 mois	1	121	20		EM				NC	Ar
3	47	1	35mois	1	42	<10	OUI	EF			AT	AT	Ar 1 mois
4	50	1	2mois	2				EF				NC	Sv
5	47	1	5 mois	1				EF	OUI		FB + AT	AT	Ch
6	50	1	NR	1								NC	Ag

- Caractéristique de la population

La moyenne d'âge des patientes au diagnostic est de 49 ans. [47 à 51].

83% des patientes n'étaient pas ménopausées au diagnostic.

Seule la patiente N°4 était ménopausée.

L'IMC moyen est de 27 [26- 35]

83% des patientes ont reçu de la chimiothérapie adjuvante

- Caractéristique des saignements

La plupart de ces patientes ont eu un seul épisode de saignement.

- Examens complémentaires

3 patientes ont eu un bilan biologique (50 %)

4 patientes ont eu une échographie pelvienne (66 %)

1 patiente a eu une biopsie d'endomètre (16 %)

1 patiente a eu une hystéroscopie (16 %)

- Prise en charge thérapeutique

- ✓ **En cas de saignement par reprise de la fonction ovarienne résiduelle (N=1):**

- Le traitement a été poursuivi associé à des agoniste de la LHRH

- ✓ **En cas de saignement par atrophie endométriale (N=2):**

- Arrêt temporaire du traitement

- Poursuite du traitement associée à une hystéroscopie curetage

- Diagnostic

- ✓ 1 reprise de règles

- ✓ 2 atrophies de l'endomètre

- ✓ 3 non connu

- Récidive

Il n'a pas été observé de récurrence dans le temps imparti à l'étude

## Résultats :

<b>Patientes ayant présenté des saignements N = 6</b>		
<b>Chimiothérapie</b>	oui	5 (83%)
	non	1 ( 17%)
<b>Examens complémentaires</b>		
Bilan biologique	oui	3 (50%)
	non	3 (50%)
Echographie	oui	4 ( 67%)
	non	2 (34%)
Biopsie endomètre	oui	1 (17%)
	non	5 (83%)
hystérocopie	oui	1 (17%)
	non	6 (100%)
<b>Diagnostic</b>	Règles	1 ( 17%)
	Atrophie	2 ( 34%)
	Non connu	3( 51%)
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		
Poursuite de l'hormonothérapie		4 ( 67%)
Arrêt de l'hormonothérapie		2 ( 34%)
Ajout d'analogues de la LHRH		2 (34%)
Hystérocopie- curetage		1 ( 17%)
Hystérectomie		0
Reprise du Tamoxifene		0

## Commentaires :

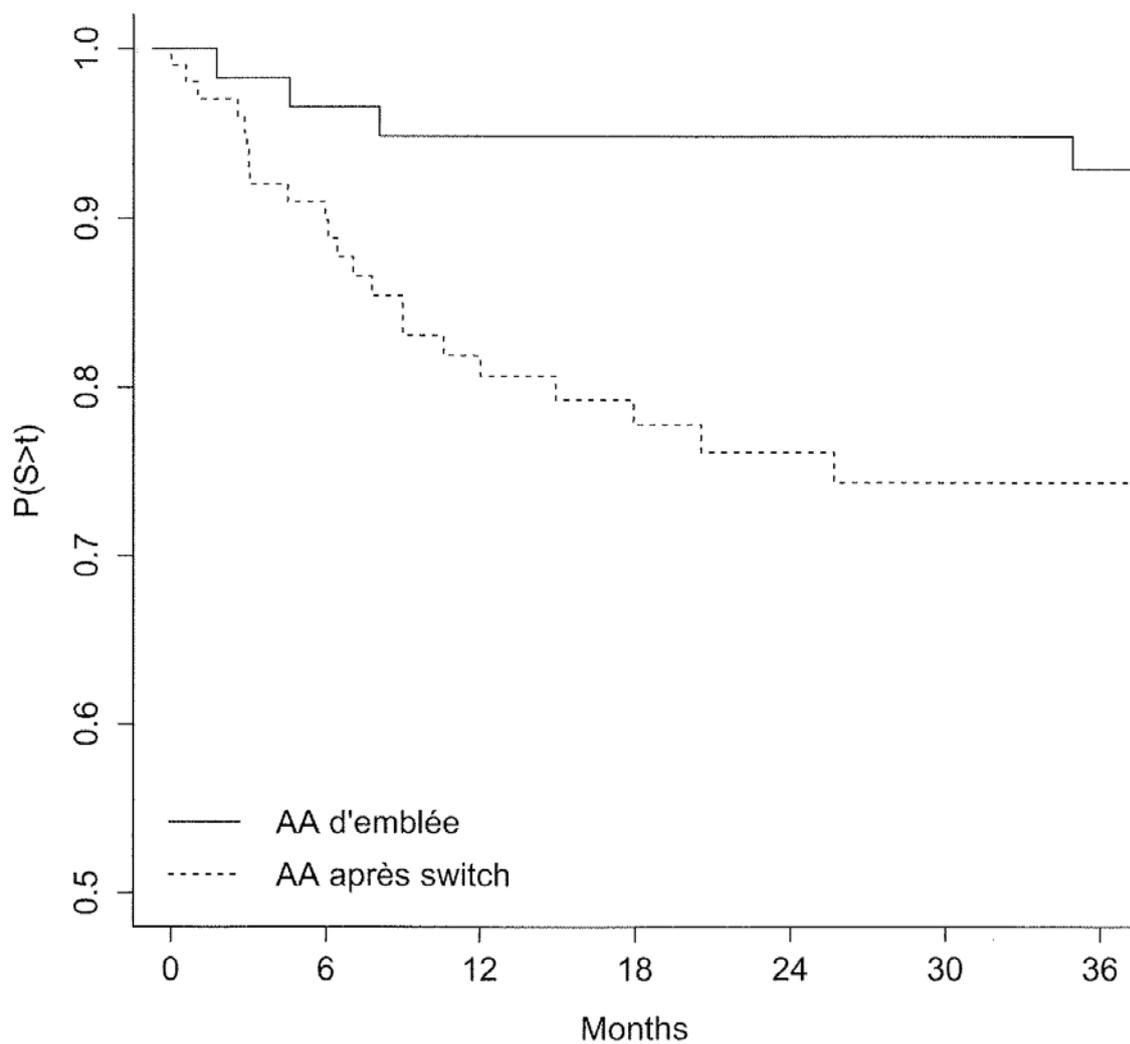
La patiente 1 était en péri ménopause au diagnostic. Elle n'a pas reçu de chimiothérapie. Elle a reçu des IA en raison d'antécédent d'embolie pulmonaire contre-indiquant l'emploi du Tamoxifene.

Avant introduction des IA, la FSH était de 100 UI/L et le 17Boestradiol à 43 pg/ml. L'association avec un inhibiteur de la LHRH avait été mise en place pendant les 6 premiers mois du traitement. Un mois après l'arrêt des agonistes de la LHRH, les saignements ont repris. L'association initiale a donc été poursuivie.

❖ Probabilité d'apparition des saignements sous IA après switch

Dans notre étude, la probabilité d'apparition des saignements diminue en fonction du temps de prise d'inhibiteur de l'aromatase.

Après 24 mois d'hormonothérapie par IA, la probabilité de présenter des saignements vaginaux tend à devenir constante.



### **III 3. Discussion**

#### III.3.1 Synthèse des résultats et comparaison aux données de la littérature

Pour mémoire, notre étude a porté sur 218 patientes, âgées de 45 à 52ans, recevant une hormonothérapie par Tamoxifene et /ou par IA.

Nous avons reporté en Annexes les résultats issus de l'analyse statistique concernant les deux populations principales de patientes ayant reçu en première intention une hormonothérapie par Tamoxifene ou par inhibiteur de l'aromatase..

Plus de la moitié des patientes recevant d'emblée une hormonothérapie par IA n'était pas ménopausée au diagnostic, ce qui souligne la délicate notion de la valeur de l'aménorrhée chimio-induite.

Ensuite nous avons rapporté les diagnostics des saignements vaginaux observés sous hormonothérapie. Le nombre de cas observés est quasi similaire dans les deux groupes : vingt-et-une patientes ont eu des saignements sous Tamoxifene et vingt-deux sous IA..Six patientes ont eu des saignements à la fois sous Tamoxifene et sous IA.

Le nombre d'épisodes de saignements est quant à lui différent. Une majorité de patientes a présenté plusieurs épisodes sous Tamoxifene pour un seul sous IA

La pratique des examens complémentaires face à ces saignements n'ont pas été homogènes pour chaque patiente.

Lorsqu'il s'agit d'une probable « reprise des règles », les signes cliniques doivent être recherchés. Ce sont parfois des douleurs, une tension mammaire, une modification de l'humeur, des troubles du sommeil, des crampes digestives et / ou une diminution des bouffées de chaleur qui sont décrits.

### a) Synthèse des étiologies des saignements vaginaux

Parmi les 218 patientes, 49 ont présenté des saignements sous hormonothérapie soit 22,5 % des patientes (dont 6 sous TAM + IA) soit au total :

- Vingt-sept patientes ont présenté des saignements sous Tamoxifène ( 54%)

Reprise des règles dans 66 % des cas

Atrophie +/- glandulo kytique dans 15% des cas

Hyperplasie +/- glandulokystique dans 7,5 % des cas

Sans diagnostic dans 11% des cas

- Vingt-huit patientes ont présenté des saignements sous IA( 56%)

Reprise de règles dans 39% des cas

Atrophie dans 25 % des cas

Adénocarcinome dans 3,5% des cas

Sans diagnostic dans 32 % des cas.

#### **Lorsqu'il y a eu un « switch thérapeutique », Groupe 2b + 2c :**

- ✓ la reprise des règles a été observée en moyenne après cinq mois et demi de traitement par IA.
- ✓ Les saignements par atrophie endométriale ont été observés en moyenne après 11 mois de traitement par IA.

## b) Données de la littérature

En 1996, le Tamoxifene est inscrit sur la liste des agents carcinogènes potentiels par le centre international de recherche contre le cancer (CIRC) : La prise de Tamoxifene augmente le risque d'adénocarcinome de l'endomètre.

Ce risque est également fonction de l'âge de la patiente, de la durée de prise et de la dose du médicament. Après deux ans de traitement, le risque relatif est compris entre 1,2 et 3,2 et entre 2,4 et 19,4 au-delà de 5 ans de traitement.[106]

Des cas sporadiques d'adénocarcinome de l'endomètre avaient déjà été rapportés en 1976 [107]. Pour cette raison, les saignements vaginaux sous Tamoxifene sont surveillés de manière attentive, mais à 20mg par jour contrairement à 40 mg, ce risque est faible.

Les tumeurs peuvent aussi être de nature plus agressives : adénocarcinomes de grade 3, adénocarcinome de type séro-papillaire ou adénocarcinomes à cellules claires [108]

En dehors des saignements d'origine maligne, trois catégories principales de pathologies endométriales sous Tamoxifene sont décrites :

- endomètre glandulo-kystique ou polypoïde
- atrophie endométriale
- hyperplasie endométriale.

La formation de kystes de l'endomètre, principalement fonctionnels peut être associée à une hypertrophie ou à une atrophie de l'endomètre. [109]

Ilan COHEN a étudié les étiologies des saignements vaginaux de quatre-vingt-huit patientes prenant un traitement par Tamoxifene puis à étudié les effets du changement de l'hormonothérapie sur l'endomètre [110].

Dans son étude, quatre-vingt-huit patientes ayant reçu du Tamoxifene, et vingt-neuf d'entre elles, soit 33% patientes ont présenté des saignements vaginaux.

Les diagnostics retrouvés étaient :

- Polypes glandulo kystiques dans 48,3 % des cas
- Hyperplasie endométriale dans 27,6%
- Atrophie endométriale dans 24,1% des cas

L'auteur ne précise pas si ces pathologies endométriales étaient associées à des saignements par reprise de règles.

En revanche, il affirme que l'épaisseur endométriale est significativement diminuée lorsque le Tamoxifene est remplacé par des inhibiteurs de l'aromatase : six mois après la randomisation de quatre-vingt-trois patientes, l'épaisseur endométriale était significativement plus basse pour les femmes ayant switché pour un IA avec 3,3 mm (+/- 1,2) contre 6,7 mm (+/- 2,4) . $p < 0,0001$ . [110] Ceci peut être nuancé par l'appréciation souvent fautive de l'épaisseur endométriale à l'échographie.

Par conséquent, « switcher » pour un IA après un traitement par Tamoxifene aurait un effet protecteur sur la muqueuse utérine.[111]

Ce bénéfice s'accompagne d'un inconvénient qui est le risque de reprise de la fonction ovarienne résiduelle et ce même après 5 ans d'aménorrhée chimio-induite persistante sous Tamoxifene [112].

Les premiers cas de patientes en aménorrhée chimio-induite avec reprise de la fonction ovarienne sous IA en relais d'une hormonothérapie par Tamoxifene ont été rapportés en 2006. [113]

Dans l'étude de SMITH, quarante – cinq femmes d'âge moyen 47 ans ( 39 à 52 ans) , douze soit 27 % ont repris une fonction ovarienne sous IA. La durée moyenne de prise d'IA était de 6 mois (4 à 59 mois) et l'âge moyen de survenue de saignements de 44 ans (40 à 50 ans). [114]

En 2012, une étude Espagnole publiée dans *Annals of Oncology* [115], retrouve chez cinquante-trois femmes d'âge moyen 48 ans (41-55ans), en aménorrhée chimio-induite depuis 24 mois, une reprise de la fonction ovarienne 5 mois après la prise d'IA chez 32% des patientes (95 % IC 19,5-44,5). Il s'agit alors soit d'une reprise de règles, soit d'un taux d'oestradiol non compatible avec une post-ménopause : 17 Boestradiol supérieur à 165 pmol/L en méthode directe ou supérieur à 8 pmol/L en méthode indirecte (radio-immunologique), et FSH inférieure à 26 UI/L.

De ce fait, l'auteur déconseille l'emploi des IA chez les femmes de moins de 48 ans. [115]

Une étude Chinoise récente suggère qu'il faut attendre au moins 21 mois d'aménorrhée chez des femmes âgées de 45 à 49 ans et au moins 17 mois chez des femmes âgées de plus de 50 ans pour classer ces femmes en post-ménopause, et donc autoriser la prescription d'inhibiteurs de l'aromatase.[116]

### III.3.2. Conséquences thérapeutiques et influence sur l'évolution de la maladie

Dans notre étude, nous avons pu constater devant la présence de saignements vaginaux :

- Sous Tamoxifene par reprise des règles :
  - Poursuite du traitement dans plus de 90% des cas et :
    - Ajout d'agoniste de la LHRH dans 16% des cas.
    - Curetage de l'endomètre dans 22% des cas
    - Hystérectomie dans 11% des cas

#### par atrophie glandulokystique :

- Poursuite du traitement dans plus de 90% des cas et :
  - Curetage de l'endomètre dans 50% des cas
  - Hystérectomie dans 25% des cas

La prise en charge chirurgicale est plus fréquente en cas de saignements par atrophie de l'endomètre qu'en cas de reprise des règles. Elle est systématique en cas d'hyperplasie de l'endomètre.

- Sous IA par reprise de règles :
  - Poursuite du traitement dans 50 % et :
    - Ajout d'agoniste de la LHRH dans 25% des cas
  - Arrêt du traitement dans 50 % des cas et :
    - Reprise de Tamoxifene dans 30% des cas
    - Prise en charge chirurgicale dans 25% des cas

#### par atrophie de l'endomètre :

- Poursuite du traitement dans 85 % et :
  - Prise en charge chirurgicale dans 25% des cas

La reprise des cycles menstruels sous Tamoxifene n'a pas d'influence sur l'évolution du cancer du sein, puisque le mode d'action du Tamoxifene n'est pas modifié par le taux d'oestrogènes circulant, contrairement aux inhibiteurs de l'aromatase.

Une seule étude publiée en 2012 évoque les conséquences possibles d'une reprise de règles sous IA. Dans cette situation, les patientes ont un taux d'oestrogènes significativement plus élevé ( 43,6 versus 5,76 pmol/L ,  $p=0,001$ ). D'après l'auteur, et dans sa série, avec une médiane de suivi de 30 mois la survie sans récurrence est alors réduite de manière significative, avec un taux de 82% versus 100% à deux ans.[ CI 95 %,3,3-48,  $p=0,04$ ][109] .

### III.3.3. Limites de cette étude

Comme dans la plupart des études réalisées, notre travail présente quelques biais.

✓ Le premier biais est celui du recueil des données, puisque les résultats des examens effectués pour le suivi gynécologique ne sont pas systématiquement dans le dossier de cancérologie du centre de référence.

Dans la plupart des cas les examens ont pu être transmis par fax suite à une demande téléphonique.

✓ Le deuxième biais est celui de l'exactitude des données.

Peut-on être sûr de l'absence de saignement vaginal lorsque celui-ci n'est pas mentionné dans le dossier ? Lorsque le médecin n'interroge pas la patiente sur ce point, comment pourrait-elle transmettre l'information ?

✓ Enfin le troisième biais est celui du temps imparti à l'étude.

La présence d'une récurrence de cancer du sein et/ou de la découverte de métastases reliées à la présence de saignements vaginaux n'est pas clairement interprétable car le recul est insuffisant.

Le bénéfice sur la survie sans récurrence par un « switch » du Tamoxifène aux IA chez les patientes en aménorrhée chimio-induite ne peut pas être analysé avec une conclusion significative.

Nous avons pu observer 12 récurrences diagnostiquées sur les 218 dossiers soit 5,5% des cas. Parmi les 12 récurrences, 5 sont apparues chez des patientes ayant présenté des saignements vaginaux sous hormonothérapie. Ces cinq patientes appartiennent au groupe 2, groupe ayant « switché » du Tamoxifène aux inhibiteurs de l'aromatase.

### III.3.4. Intérêts de cette étude

L'objectif de ce travail était de mieux comprendre le choix de l'hormonothérapie chez des femmes âgées de 45 à 52 ans, chez qui le statut hormonal au diagnostic est rarement définitif.

La définition de la ménopause, qui est pourtant simple, ne semble pas connue de tous et interroger une femme sur ce point est parfois délicat lorsque le médecin n'y est pas ou peu sensibilisé.

Le premier intérêt de cette étude est d'apporter un éclairage d'information sur la définition de la ménopause et de la ménopause chimio-induite particulièrement chez ces patientes, où la question d'un switch du Tamoxifène aux IA se pose et s'applique quotidiennement depuis plusieurs années.

Le deuxième intérêt est de mettre en évidence l'hétérogénéité de prise en charge diagnostic et thérapeutique devant l'apparition de saignements vaginaux sous hormonothérapie.

Le troisième et dernier intérêt de cette étude est de s'interroger sur le bénéfice apporté par le changement d'hormonothérapie chez des patientes dont le statut hormonal au diagnostic et même après chimiothérapie n'est pas définitif.

Ceci pourrait motiver la création d'une consultation médicale spécifiquement dédiée à l'hormonothérapie dans le cancer du sein

### III.3.5 Perspectives

L'ensemble des résultats nous permet d'envisager la rédaction d'un arbre d'aide à la conduite décisionnelle pour la poursuite de l'hormonothérapie devant l'apparition de saignements vaginaux chez des femmes âgées de 45 à 52 ans.

Il serait intéressant de comparer nos résultats à ceux d'autres équipes médicales et de poursuivre cette étude avec des données prospectives et ciblées sur ce sujet.

L'étude actuelle CANTO portée par le groupe UNICANCER et coordonnée par le Dr Fabrice ANDRE, oncologue à l'institut Gustave ROUSSY de Villejuif, a pour objectif de quantifier et prévenir les toxicités chroniques liées aux traitements du cancer du sein (Chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie). Elle concerne 20000 femmes avec un suivi sur dix ans et s'intéresse particulièrement à la qualité de vie des femmes ayant eu un cancer du sein.

Nous serons donc curieux de connaître les résultats de cette étude dans laquelle un nombre considérable de données cliniques, biologiques et para cliniques doivent être recueillies.

Dans l'attente de ces résultats, et d'après notre étude et les données de la littérature, nous plaçons pour ne pas introduire d'inhibiteur de l'aromatase chez des femmes de moins de 48 ans, en raison du poids des effets indésirables et du risque de reprise de la fonction ovarienne résiduelle.

Des études complémentaires sont encore nécessaires pour affirmer que la reprise de la fonction ovarienne résiduelle sous IA peut être à l'origine d'une diminution de la survie sans récurrence.



## IV CONCLUSION

La majorité des femmes âgées de 45 à 52 ans est dans une période hormonale de transition, appelée « péri-Ménopause ».

Le clinicien, lors de son interrogatoire, est confronté à évaluer ce statut hormonal.

Cette définition a son importance dans le choix de l'hormonothérapie adjuvante puisqu'il a été démontré, chez les femmes ménopausées, un bénéfice sur la survie sans récurrence à privilégier dès que possible un traitement par inhibiteur de l'aromatase.

Par phénomène de glissement, leur prescription s'est étendue aux femmes en aménorrhée chimio-induite.

Mais la présence d'une aménorrhée chimio-induite dans un contexte de « péri-ménopause » ne signifie pas l'instauration d'une ménopause définitive pouvant garantir l'innocuité des IA.

Plus d'une patiente sur cinq, âgée de 45 à 52 ans, présente des saignements vaginaux sous hormonothérapie à l'issue de la prise en charge chirurgicale du cancer du sein.

Parmi elles, environ deux tiers ont reçu une chimiothérapie.

La démarche diagnostique est presque équivalente devant l'apparition de saignements vaginaux sous Tamoxifène ou sous IA, à l'exception du bilan biologique peu utile sous Tamoxifène car d'interprétation délicate.

En revanche, leurs étiologies et leurs conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein ont clairement différentes et ne sont pas comparables, comme cela a pu être fait dans plusieurs études internationales dédiées à l'hormonothérapie.

.

.

## V annexes

Tableau de synthèse statistique

Hormonothérapie d'emblée	Tamoxifene N = 159 GROUPE 1 + 2	Anti-aromatase N = 59 GROUPE 3	p- value
--------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	----------

### Age au diagnostic

Moyenne (ET)	48,3 (2,2)	50,5 (2,4)	< 1e-3
Médiane [Min-Max]	48 [45-52]	51 [45-61]	

### IMC au diagnostic

Moyenne (ET)	24,3 (4,7)	26,1 (5,9)
Médiane [Min-Max]	22,8 [18,0- 42,9]	24,8 [16,9-45,9]

### Statut <1e-3

Non ménopausée	81% (128)	24% (14)
Péri-ménopausée	15% (24)	32% (19)
Ménopause	4% (7)	44% (26)
Dont cycle < 1 an	75% (3)	27% (7)
Cycle > 1 an	25% (1)	65% (17)
Cycle nr	2% (3)	8% (2)

### Contraception

Non	50% (79)	76% (45)
Oui	49% (78)	22% (1)
Dont Oestroprogestatif	23% (18)	23% (3)
Progestatif	19% (15)	31% (4)
Stérilet hormonal	26% (20)	23%
Stérilet cuivre	22% (17)	0% (0)
Ligature tubaire	10% (8)	23% (3)
Non renseigné	1% (2)	8% (1)

### Chimiothérapie

Non	17% (27)	19% (11)
Oui	83% (132)	81% (48)
Dont 3 FEC + 3 TAXOTERE	53% (70)	44% (21)
6 FEC	39% (51)	38% (18)
Autre	8% (11)	17% (8)

Hormonothérapie d'emblée	Tamoxifene N = 159	Anti-aromatase N = 59	p- value
--------------------------	--------------------	-----------------------	----------

### Type histologique

Canalaire	78% (124)	81% (48)
Lobulaire	14% (23)	10% (6)
Mixte	4% (6)	7% (4)
Autre	3% (5)	0% (0)
Non renseigné	1% (1)	2% (1)

### Grade SBR

1	18% (29)	15% (9)
2	52% (83)	53% (31)
3	29% (46)	29% (17)
Non renseigné	% (1)	3% (2)

### Taille tumorale

< 2cm	60% (95)	69% (41)
2-5 cm	32% (51)	22% (13)
>5 cm	7% (11)	8% (5)
Non renseigné	1% (2)	0% (0)

### Envahissement ganglionnaire

Non	52% (82)	56% (33)
Oui	48% (77)	44% (26)

### Récepteurs hormonaux

RO : % de noyaux marqués

Moyenne	72,6 (24,6)	76,7 (23,2)
---------	-------------	-------------

RP : % de noyaux marqués < 1e-3

Moyenne	66,8 (31,0)	45.6 (36.6)
---------	-------------	-------------

C erb2-

Négatif	95% (151)	90% (53)
Sur exprimé	5% (8)	10% (6)

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] WITTLIFFJ.L . Molecular basis of endocrine-responsive cancers. Clin Physiol Biochem, 1987, 5 (3-4), 160-78.
- [2] ESPIE M, HAMY A-S, ESKENAZY S, CUVIER C, GIACCCHETTI. Epidémiologie du cancer du sein. EMC, Gynécologie, 2012,7, p. 1-17.
- [3]MOLINIE F, DAUBISSE-MARLIAC L, DELAFOSSE P,TRETARRE B. Epidémiologie du cancer du sein de la femme jeune. 32<sup>ème</sup> journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Strasbourg : Edimark, 2010, p. 32 – 41.
- [4] DOUGHTY JC. When to start an Aromatase Inhibitor: Now or Later?. J Surg Oncol, 2011, 103(7): p. 730-8.
- [5] SAPHNER et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol,1996, 14:2738-2746.
- [6] Cancer du sein Guide ALD N°30, InCA / HAS, janvier 2010.
- [7] BOYD S. An oophorectomy in cancer of the Breast. BMJ, 1900, 2, p. 1161.
- [8] W.S.M.C. Official literature on new drugs : clominophene citrate.(Clomid). Clin Pharmacol Ther 1967, 8, p. 891-7.
- [9] WINER EP, HUDIS C, BURSTEIN HJ et al. American society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for woman with hormone-receptor-positive breast cancer, status report 2002. J Clin Oncol, 2002; 20 (15), p. 3317-27
- [10] PUJOL P, BRINGER J. Antiaromatases. EMC Gynécologie, 2001, 90-A-32, 4p.
- [11] DE CREMOUX P. Aromatase inhibitors: pharmacological aspects.Bull Cancer, 2000, 87, p.23-9.
- [12] GOLDHIRSCH A, INGLE JN, GELBER RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St GallenInternational: the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009, 20 (8), p: 1319 – 1329
- [13] The ATAC Trialist's Group 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 randomized trial. Lancet 2002, 359, p.2131-9.

- [14] MOURIDSEN H, GERSHANOVICH M, SUN Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001, 19, p.2596-606.
- [15] 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, p.1081-92.
- [16] 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, p .1793-802.
- [17] VAN DE VELDE C.J.H, VERMA S, VAN NES J et al. Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36, 54-62
- [18] JAKESZ R, JONAT W, GNANT M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years'adjuvanttamoxifen : combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 2005, 366, p: 455-62.
- [19] 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 Trial. *J Clin Oncol* 2005, 23, p: 5138-47.
- [20] INGLE JN, DOWSETT M, CUZICK J, DAVIES C: Aromatases Inhibitors versus Tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer :meta-analyses of randomized trials of monotherapyand switching strategies. *Cancer Res*, 2009, 69, abstract 12.
- [21] AYDINER A, TAS F. Meta-analysis of trials comparing anastrozole and tamoxifen for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Trials*.2008,9, p.47.
- [22] JOSEFFSON M, LEINSTER S. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy.*The Breast*, 2010, 19, p. 76-83
- [23] AMIR E, SERUGA B, NIRAULA S et al. Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103, p : 1299-1309

- [24] LANSAC J, LECOMTE P, MARRET H. Collection pour le praticien. Gynécologie, 7<sup>ème</sup> édition, MASSON, 2007, p.296
- [25] OKEKE T, ANYAEHIE U, EZENYEAKU C. Premature menopause. Ann Med Health Sci Res, 2013,3 (1), p.90-5.
- [26]CLEMONS M, SIMMONS C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. Breast Cancer Res Treat, 2007, 104 (2),p: 115-20.
- [27] GANZ PA, GEENDALE GA, PETERSON L et al. Breast Cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment, 2003, 21, p 4184-93.
- [28] World Health Organization .Technical report series: research on the menopause. WHO Technical Report Series , Geneva, 1981, No.670
- [29] National Comprehensive Cancer Network (2005) NCCN practice guidelines in oncology v.1.2005: breast cancer.<http://www.nccn.org>
- [30] HILL.K. The demography of menopause .Maturitas, 1996, 23, p.113-27.
- [31] PHIPPS AI, ICHIKAWA L, BOWLES E J A et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. Maturitas, 2010, 67, p. 60-66.
- [32] ORTMANN O, PAGANI O , JONES A et al. Which factors should be taken in account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor ? Recommendations of an expert panel. Cancer Treat Rev, 2010, p.1016
- [33]. LEE JS, ETTINGER B, STANCZYK FZ et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab ,2006, 91, p :3791-7
- [34] ROSSI E, MORABITO A, DI RELLA F et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early breast cancer : the HOBEO trial. J Clin Oncol, 2009, 27, p. 3192-3197.
- [35] VAN DISSELDORP J, FADDY MJ, THEM MEM AP et al. Relationship of serum anti-mullerian hormone concentration to age at menopause. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93, p: 2129-34
- [36] SOWERS MR, EYVAZZADEH AD, Mc CONNELL D et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93, p : 3478-83

- [37] KWEE J, SCHATS R, McDONNELL J et al. Evaluation of anti-müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2008, 90, p: 737-43.
- [38] VAN BEEK RD, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM, LAVEN JS. Anti-Müllerian hormone is a sensitive serum marker of ovarian function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92, p: 3869-74.
- [39] WEENEN C, LAVEN JS, VON BERGH AR et al. Anti-müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Human Reprod*, 2004, 10, p: 77 – 83
- [40] WACHS DS, COFLER MS, MALCOM PJ et al. Serum anti-müllerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92, p: 1871-4
- [41] HEHENKAMP WJ, LOOMANN CW, THEMME AP et al. Anti-müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91, p: 4057-63
- [42] DIEUDONNE AS, VANDENBERGH J et al. Undetectable antimüllerian hormone levels and recovery of chemotherapy-induced ovarian failure in women with breast cancer on an oral aromatase inhibitor. *Ménopause*, 2011, 18, p: 821-824
- [43] ARDENS Y, GUERIN DU MASGENET B, COQUEL P et al. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, 5<sup>ème</sup> édition, 2010, MASSON, p.193
- [44] SIT AS, MODUGNO F, HILL LM et al. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13, p: 1459-65
- [45] ARDENS Y, GUERIN DU MASGENET B, COQUEL P et al. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, 5<sup>ème</sup> édition, 2010, MASSON, p.409
- [46] BANCSI LF, BROEKMANS FJ, EIJKEMANS MJ et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77, p: 328-36
- [47] SHARARA FI, SCOTT RT. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do not harm! *Hum Reprod*, 2004, 19 p: 470-1.
- [48] BREIJER MC et coll : Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40, p: 621-9.

- [49] TAIEB S, NARDUCCI F, CHEVALIER A et al. Imagerie des sarcomes utérins. La lettre du Gynécologue, 2004, N°297.
- [50] FRENEL JS, CAMPONE M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 39 (suppl 8),p : 79-84.
- [51] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 1998,352, p: 930-42
- [52] FISHER B, BROWN A.M, DIMITROV N.V et al. Two months of doxorubicin – cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide , methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15,J Clin Oncol 1990, 8, p :1483-96
- [53] MARTIN M, VILLAR A, SOLE- CALVO A et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEI-CAM group. Ann Oncol 2003, 14 (6), p: 833-42
- [54] BRIA E, NISTICO C, CUPPONE F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer 2006, 106(11), p : 2337-44.
- [55] ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24, p: 5664-71.
- [56] SPARANO JA, WANG M, MARTINO S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med, 2008, 358 (16), p: 1663-71.
- [57] THAM YL, SEXTON K, WEISS H et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxanes.Am J Clin Oncol 2007, 30, p: 126-32.
- [58] GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI et al. Risk of Menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J clin Oncol, Vol 17,No 8 (August),1999 : pp 2365-2370.
- [59] FALCONE T, BEDAIWY MA .Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol , 2005 ,17(1), p :21-6.
- [60] OKTEM O, OKTAY K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. Cancer 2007, 110 (10), p: 2222-9

- [61] ANDERSON RA, THEMMEM AP, AI-QAHTANI A. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006.p338-340
- [62]AMIR E, FREEDMAN O, ALLEN L et al. Defining ovarian failure in amenorrheic young breast cancer patients, *The Beast*, 2010, 19(6) , p.545-8
- [63] OKTAY K, SOMMERZER M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options, *Obstet Gynecol*, 2008 , 20 p :408-15.
- [64] ORTMANN O, PAGANI O, JONES A et al. Which factors should be taken in account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37 (2):97-104.
- [65] ESPIE M, HAMY AS, ESKENAZY S et al. L'aménorrhée garde-t-elle encore une valeur pronostic ? Abstract 32<sup>ème</sup> journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, STRASBOURG :Edimark, 2010.
- [66] PARULEKAR WR, DAY AG, OTTAWAY IA et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer : analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study: NCIC CTG MA5. *J ClinOncol* 2005, 23(25), p:6002-8.
- [67] SWAIN SM, JEONG JH, GEYER CE et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010, 362, p: 2053-65
- [68] VANHUYSE M, FOURNIER C, BONNETERRE J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in Receptor – positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005, 16(8), p.1283-8.
- [69] TORINO F, BARNABEI A, DE VECCHIS L et al. Recognizing menopause in women with amenorrhea induced by cytotoxic chemotherapy for endocrine-responsive early breast cancer. *Endoc Relat Cancer*, 2012, 19 , p. 21-33.
- [70] SMITH IE , DOWSETT M, YAP YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea : caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006, 24, p: 2444-7
- [71] ABUSIEF ME, MISSMER Sa, GINSBURG Es et al. Relationship between reproductive history, anthropometrics, lifestyle factors, and the likelihood of persistent chemotherapy-related amenorrhea in women with premenopausal breast cancer. *Fertil Steril* , 2012, 97, (1), Pages 154-159.

- [72] KERBRAT P, ROCHE H. Traitement adjuvant du cancer du sein : 7ème Conférence Internationale Saint-Gallen ,21-24 février 2001. La lettre du Sénologue numéro spécial, p:7-11.
- [73] DELOZIER T. Hormonothérapie du cancer du sein. J. Gynecol Obstet Biol, 2010, 39, p: 72.
- [74] MEDIONI J. Hormonothérapie des cancers du sein en situation adjuvante et métastatique et néo-adjuvante. EMC-Gynécologie 2012; 7(2), p: 1-16 [Article 877-A-10]
- [75] PUGLISI F, MINISIMI M. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: Does hormone receptor status influence decision-making ? Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 77(2), p: 87-89.
- [76] MARZIA DEL RE, MICHELUCCI A, SIMI P et al. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. Cancer Treat Rev, 2012, 38 (5), p:442-450.
- [77] DE CREMOUX P, DIERAS V, POUPON M. et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. Bull Cancer 2004, 91(12), p : 917-27.
- [78] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2005; 365:1687.
- [79] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998,352, p: 930-42
- [80] FISHER B, COSTANTINO JP, RECHMOND CK, et al. Endometrial cancer in Tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ( NSABP) B-14. J Nat Cancer Inst 1994, 86, p:527-37.
- [81] DAVIES C, PAN H, GODWIN J et coll. Long Term effects of continuing adjuvant Tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after Diagnosis of estrogen receptor positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet 2013, 381(9869): 805-16.
- [82] BOUTET G. Bouffées de chaleur, Tamoxifène et cytochrome P450 2D6. Oncologie 2012, 14:357-364.
- [83] GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999; 17, p: 2365-2370.
- [84] ABUSIEF M, MISSMER S, GINSBURG et al. The effects of Paclitaxel, Dose Density, and Trastuzumab on Treatment-Related Amenorrhea in premenopausal women with breast cancer, 2010, 8, p: 446-467.

- [85] DEL MASTRO L, LEVAGGI A, GIRAUDI S, PRONTAZO P. Luteinising hormone releasing hormone agonists ( LH-RHa) in premenopausal early breast cancer patients: Current role and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37, p: 208-211.
- [86] KLIJN JG, BLAMEY RW, BOCCARDO F et al. Combined Hormone Agents Trialist' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined Tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist vs LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*, 2001 ;19, p :343-53.
- [87] RCP NICE SAITPAUL DE VENCE 2009.*Oncologie*(2009)11:507-532
- [88] LESUR A , MAUDELONDE T, KERBRAT P, DEGRELLE H, NAMER M. Tamoxifene en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. Conséquences endocriniennes et gynécologiques. *Ref Gynecol Obstet* 10, p: 21-26.
- [89] COHEN I, TREPPER R. Successful co-treat-ment with LH-RH-agonist for ovarian over-stimulation and cystic formation in premenopausal Tamoxifen exposure. *Breast Cancer Res Treat* 55 (2) :119-22.
- [90] DE CREMOUX P. Hormonothérapie des cancers du sein. *Bull Cancer*, 2011, 98, p: 1311-1319.
- [91] HISCOX S, DAVIES E, BARRETT-LEE P. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Maturitas*, 2009, 63, p: 275-279.
- [92] BUZDAR AU. Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2003; 9, p: 468S-472S.
- [93] PARIDAENS R, DIRIX L, LOHRISCH C, BEECH L, NOOIJ M, CAMERON D et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003,14, p : 1391-8.
- [94] LESUR A, CUTULI B, TEISSIER M-P, LUPORSI E. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 :327-340.
- [95] SMITH IE, DOWSETT M, YAP YS. Adjuvant Aromatase Inhibitors for early Breast Cancer After chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested Guidelines . *J of clinical Oncology*, 2006, Vol 24, number 16.
- [96] ORTMANN O, PAGANI O, , JONES A et al . Which factors should be taken in account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev*, 2010, p.1016

- [97] CASPER RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 106, p: 71-75.
- [98] ECKMANN KR. Aromatase Inhibitors for Ovulation and Pregnancy in polycystic Ovary Syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2009, Vol 43, p: 1338-1346.
- [99] DE ZIEGLER D, MATTENBERGER C, LUYET C et al. Clinical use of aromatase inhibitors in premenopausal women. *J of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2005, 95, p: 121-127
- [100] TULANDI T, MARTIN J, AL-FADHLI R et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil.Steril*, 2006,85, p :1761-1765
- [101] PAVONE ME, BULUN S. The use of Aromatase inhibitors for Ovulation Induction and Superovulation. *J Clin Endocrin Metab*.2013, 98(5):1838-44.
- [102] DEL MASTRO, LEVAGGI A, GIRAUDI S, PRONZATO P. Luteinising hormone releasing hormone agonists (LH-RHa) in premenopausal early breast cancer patients : current role and future perspectives . *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(3), p: 208-11
- [103] AMIR E, SERUGA B, NIRLAULA S et al. Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103, p: 1299-1309
- [104] XU HB, LIU YJ, LI L. Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal woman with advanced Breast cancer: a literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(4), p. 246-51.
- [105] DOUGHTY JC. When to start an Aromatase Inhibitor: Now or Later?. *J Surg Oncol*, 2011, 103(7): p. 730-8.
- [106] BERGMAN L, BEELEN ML, GALLEE MP et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres'ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000, 356, p: 888-7.
- [107] HOOVER R, FRAUMENI J.F, GUERSON R.et al. Cancer of the uterine corpus after hormonal treatment for breast cancer. *Lancet*, 1976, 3, p: 5635-65.
- [108] BLAND AMY E, CALINGAERT B, ALVAREZ SECORD A, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecologic Oncology*, 2009, 112, p: 150-154.
- [109] JARDENS Y, GUERIN DU MASGENET B, COQUEL P et al. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, 5<sup>ème</sup> édition, 2010, MASSON, p.409

[110] COHEN I. Aromatase inhibitors and the endometrium. *Maturitas*, 2008, 59, p: 285-292.

[111] VAN CALSTER B, VAN GINDERACHTER J, VLASSELAER J, et al. Uterine and quality of life changes in postmenopausal women with an asymptomatic tamoxifen-thickened endometrium randomized to continuation of tamoxifen or switching to anastrozole. *Menopause*, 2010, Vol. 18, p.224-229.

[112] HARGIS JB, NAKAJIMA ST. Resumption of menses with initiation of Letrozole after five years of amenorrhea on Tamoxifen: Caution Needed When Using Tamoxifen followed by Aromatase Inhibitors. *Cancer Invest*, 2006, 24(2), p: 174-7.

[113] BURSTEIN HJ, MAYER E, PARTRIDGE AH et al. Inadvertent Use of Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer with Residual Ovarian Function: Cases and Lessons. *Clin Breast Cancer*, 2006, 7(2) , p :158-161.

[114] SMITH IE, DOWSETT M, YAP YS. Adjuvant Aromatase Inhibitors for early Breast Cancer After chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested Guidelines. *J Clin Oncol*, 2006,24(16): 2444-7.

[115] GUERRERO A, GAVILLA J, FOLKERD et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer(BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea(CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann of Oncology*, 2013, 24(3), 674-9

[116] MENG et al. Impact of chemotherapy –induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function by menstrual history and hormonal levels. *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:101.

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La définition de la ménopause a toute son importance dans la prise en charge du cancer du sein pour adapter l'hormonothérapie. Il a été démontré, chez les femmes ménopausées, un bénéfice sur la survie sans récurrence à privilégier dès que possible un traitement hormonal adjuvant par inhibiteur de l'aromatase (IA). Par phénomène de glissement, leur prescription s'est étendue aux femmes en aménorrhée chimio-induite, en relais d'un traitement par Tamoxifène.

Quatre-vingt-quinze pour-cent des femmes âgées de 45 à 52 ans recevant une chimiothérapie sont en aménorrhée, et deux tiers d'entre elles, reçoivent un traitement par IA en relais du Tamoxifène. Or, l'introduction des inhibiteurs de l'aromatase chez ces patientes, même après plus de douze mois d'aménorrhée chimio-induite peut favoriser la reprise des règles, ce qui témoigne d'une inefficacité voire d'un effet délétère du traitement.

Notre travail a pour objectifs de décrire et de différencier les saignements vaginaux sous Tamoxifène et sous IA, chez des patientes de 45 à 52 ans.

Sous Tamoxifène, en dehors de saignement d'origine maligne, trois catégories principales de pathologies de l'endomètre sont décrites : glandulo-kystique, atrophie et hyperplasie. Sous IA, seule l'atrophie de l'endomètre est observée après plusieurs mois de traitement. Ces pathologies peuvent être isolées ou associées à des saignements par reprise du cycle menstruel.

Plus d'une femme sur cinq âgées de 45 à 52 ans présente des saignements vaginaux sous hormonothérapie adjuvante ; c'est pourquoi il serait intéressant d'établir un arbre décisionnel pour la poursuite de l'hormonothérapie dans ces situations.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Vaginal bleeding and endocrine therapy for breast cancer  
Frequency, etiology and therapeutics outcomes in 45 to 52 years old women

---

THÈSE : Gynécologie Médicale – Année 2013.

---

MOTS CLEFS : Inhibiteur de l'aromatase, Saignements, hormonothérapie, aménorrhée chimio-induite, ménopause.

Aromatase inhibitor, bleeding, hormone therapy, amenorrhea induced, menopause.

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---