

Tolérance du Tamoxifène en traitement adjuvant et devenir lointain de 55 femmes non ménopausées suivies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, pour un cancer du sein

Perle Sebaoun

▶ **To cite this version:**

Perle Sebaoun. Tolérance du Tamoxifène en traitement adjuvant et devenir lointain de 55 femmes non ménopausées suivies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, pour un cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298344

HAL Id: hal-03298344
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298344

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Perle SEBAOUN

Le 23 septembre 2019

Tolérance du Tamoxifène en traitement adjuvant et devenir lointain de 55 femmes non ménopausées suivies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, pour un cancer du sein

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Georges Weryha	Président
Monsieur le Professeur Frederic Marchal	Juge
Monsieur le Professeur Olivier Morel	Juge
Madame le Docteur Anne Lesur	Juge et Directrice de thèse
Monsieur le Docteur Mikaël Agopiantz	Juge

Président de l'Université de Lorraine
:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

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

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2e sous-section : ***(Chirurgie viscérale et digestive)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1e sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***

Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

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 Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

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

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

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Georges WERYHA,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie et de Gynécologie Médicale,

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail, et nous vous en remercions.

Avoir évolué à vos côtés a été un plaisir, tant le plan professionnel qu'humain.

En vous remerciant pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises, et l'humanisme dont vous avez fait preuve durant toutes ces années.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Frédéric Marchal,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Chirurgie viscérale et digestive

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard.

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

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Olivier Morel

Professeur de Universités – Praticien Hospitalier de Gynécologie-Obstétrique,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. En vous remerciant de vos enseignements en Obstétrique au cours de l'internat

A notre Juge et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Anne LESUR,

Docteur en Gynécologie et Onco-sénologie,

Merci pour votre encadrement et le fait de m'avoir confié ce sujet de thèse.

Votre enseignement durant ce semestre passé à vos côtés m'a été d'une grande richesse tant sur le plan intellectuel qu'humain.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Mikaël AGOPIANTZ,

Cher Mikaël, merci infiniment pour le soutien que tu m'as témoigné durant ces quatre années.

Tu as su te dévouer corps et âme à notre spécialité et c'est grâce à toi et à ta persévérance si aujourd'hui nous bénéficions d'une formation d'une telle qualité.

Un grand MERCI.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail,

A Madame Julia SALLERON,

Chère Julia, merci pour ta présence, ta bonne humeur communicative mais surtout ton aide si précieuse dans l'accomplissement de ce travail. Tu as su tout au long de cette année, me motiver et me redonner confiance. Sans toi, cela n'aurait pas été pareil. Un immense MERCI.

A Erane BEKEROVITCH,

Merci à toi mon ami de toujours, mon grand frère et témoin, pour tes talents linguistiques !

A Monsieur Hervé MAISONNEUVE,

Je vous remercie infiniment pour votre bienveillance et votre accompagnement dans l'élaboration de ce travail.

A Juliette BOUDIER,

Merci d'avoir pris le temps de t'intéresser à mon travail et surtout merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A mon mari, mon Soleil,

Tu as été mon pilier durant ces quatre années, tu m'as soutenue et redonné le sourire dans les moments difficiles. Tu n'as jamais cessé de croire en moi et je t'en remercie.

A nous et à notre vie future,

Je t'aime.

A mes parents,

Je n'ai pas de mots suffisamment forts pour décrire ce que je ressens.

Vous m'avez toute ma vie protégée et soutenue, peu importe les choix que j'allais faire et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.

Papa, merci pour l'implication dont tu as fait preuve depuis ma première année de médecine. Tu as toujours été un exemple pour moi.

A ma mère, ma Vie, ma Fierté,

Je vous Aime.

A mon Frère et ma Belle-Sœur, A mes Tiques chéris, je vous aime tant…

A Ruben, notre Merveille.

A mon Oncle et ma Tante qui m'ont toujours soutenue et m'ont aidé à braver le froid de la Lorraine !

A ma tante Michelle, qui m'a beaucoup appris depuis toute petite !

A mon cousin Michael Amram, et tous mes autres cousins et cousines,

A mon Huguette que j'aime très fort,

A ma belle-mère, partie trop tôt**,**

A toute ma belle-famille d'une gentillesse sans limites !

A Bernard Charpentier, Professeur Emérite et membre de l'Académie de Médecine, je vous remercie infiniment pour le soutien dont vous avez fait preuve à mon égard durant mon internat. Au plaisir de vous revoir !

A toi ma Catherine, que j'ai toujours porté dans mon coeur (et à ta tarte poire choco aussi….. !!!)

A ma Vero, si solaire !

A Magali, un Ange. Je sais que tu aurais été fière de moi et que tu continues de veiller sur moi. Tu me manques.

A mes témoins : Rox, Vic, Laudine, Julie et Rita, je vous Aime les filles.

A Elo, une Amie que je n'oublierai jamais.

A mes ami(e)s nancéien(e)s : Ratthi, Mathou, Sélène (merci pour tes conseils!!!), Eve, Soline, Chloé, Pat', Kevin, Martin, Charlène, Carole, Maud, Theo, Didi, Nico.

A l'équipe de l'ICL ,

A Ingrid,

Merci pour ces 6 mois passés à tes côtés, pour ta bonne humeur et surtout ton humour dont je ne me lasserai jamais !!

Une pensée très affectueuse également à **P'tite Nath, Vero, Laura, Marie-Hélène**.

A Loïc, pour m'avoir sauvée plus d'une fois des méandres de l'informatique.

A **Mr Faraldi**, **Mr Trouffleau**, **Mr Henrot.**

Merci également à **Myriam Khadige**, pour ton soutien durant ces 6 mois.

Merci à toute l'équipe de Toul, lieu où je me suis découverte et épanouie tant sur le plan professionnel qu'humain : **A Alexis, Eleonora, Mme Clauset, Mr Michel**, **Mr Masutti, Mirella, Nadia**.

Mais aussi à **Manu** et nos discussions toutes aussi sympathiques et drôles les unes que les autres !

A **Nicole** pour votre gentillesse et votre bienveillance,

A toute l'équipe des **sages-femmes** et aux secrétaires Fafa, Martine et Flo.

Merci à l'équipe d'AMP,

Merci à **Annie**, pour votre écoute, votre présence, votre enseignement, mais aussi vos expressions du sud que je ne connaissais pas moi-même !

A Mikael, Nadia, Catherine, Delphine, Anaïs,

A **Nico**, encore félicitations pour la bagouz!

A **Caro**, avec qui j'ai partagé toutes ces heures passées devant l'ordinateur à préparer la thèse, aux pétages de câble !

A **Coco**, et au drainage !

Aux sages-femmes : **Marie, Isabelle, Catherine**, et aux IBODES.

A toute l'équipe du Labo,

Merci à l'équipe de consult' de la mat', Virginie, Steph, Marie-Laure, Evelyne, Sylvie (j'espère à bientôt à Bora-Bora !), Johannie, Anne So, Nathalie,

Aux Sages-Femmes de consult et de l'UGO, a Camille et Sophie.

Merci à **Laurence Pepin, Michele et Christian Scheffler**, pour vos enseignements d'une grande qualité !

Merci à l'équipe de l'ancien service d'endocrino du 11ème étage : A Thomas, Léa, Mr Klein, aux infirmières…

A l'équipe de Thionville,

A l'équipe obstétricale de la mat' de Nancy : Emilie et les lundis après-midi de consultation, Anne-Claire, Sophie, Ronan, Estelle, et à tous les autres que j'ai déjà cités précédemment ou que j'ai oubliés.

A mes co-internes de Gynéco Med' :

Asma, Louise, Anissa, Lauriane, Pauline, Floriane, aux plus jeunes !

A mes anciens co-internes de Gynéco Obs' :

Laeti, Cecilia, Priscillia, Keke, Caro, Marine, Remi, Laura, Alexandre ;

A tous les internes d'obstétrique avec qui j'ai pu travailler durant mes différents stages.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou 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

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES *20*

ABREVIATIONS *21*

I. INTRODUCTION 22

1. EPIDEMIOLOGIE 22
2. MECANISME D'ACTION DU TAMOXIFENE 23
3. HISTOIRE DU TAMOXIFENE 24
4. RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE DU TAM 25
5. TAM ET EFFETS SECONDAIRES 26
6. DEFINITION DE LA MENOPAUSE 28
7. OBJECTIFS DE L'ETUDE 30

II. ARTICLE 31

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE 34
2. RESULTATS 39
3. DISCUSSION 45

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 63

1. TAM ET SUPPRESSION DE LA FONCTION OVARIENNE 63
2. TAM ET EFFETS SECONDAIRES 65
3. PERSPECTIVES POUR LES DIX PROCHAINES ANNEES 65
4. CONCLUSION 67

ANNEXES *68*

BIBLIOGRAPHIE *71*

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES 55 PATIENTES DE LA COHORTE DE NANCY ET DES TRAITEMENTS REALISES AVANT LA MISE SOUS TAM 55

TABLEAU 2 : DESCRIPTION DES RAISONS ET DES DELAIS D'ARRET DU TAM CHEZ LES VINGT-ET-UNE PATIENTES AYANT ARRETE LE TAM AVANT 5 ANS 56

TABLEAU 3 : TAUX D'E2 ET DE FSH AU COURS DU TRAITEMENT PAR TAM (MEDIANES ET INTERVALLES INTERQUARTILES), EN FONCTION DU TRAITEMENT OU NON PAR CHIMIOTHERAPIE 56

TABLEAU 4 : TAUX D'E2 ET DE FSH CHEZ LES 33 PATIENTES EN AMENORRHEE CHIMIO INDUITE SELON LA REPRISE OU NON DES CYCLES. SEULES LES VALEURS AVANT LA REPRISE EVENTUELLE DES CYCLES SONT PRESENTEES. LE NOMBRE DE PATIENTES AVEC REPRISE DE CYCLE EN FONCTION DU TEMPS EST INDIQUE ENTRE PARENTHESES. 57

TABLEAU 5 : NOMBRE DE PATIENTES RESTANTES ET AYANT ARRETE LEUR SUIVI EN FONCTION DES ANNEES DE SUIVI 57

TABLEAU 6 : TYPE DE RECIDIVE ET DELAI DEPUIS LE DEBUT DU TAM CHEZ LES 14 PATIENTES AYANT PRESENTE UNE RECIDIVE 58

FIGURE 1 : INCIDENCE CUMULEE DE L'APPARITION DE KYSTES SOUS TAM 59

FIGURE 2 : INCIDENCE CUMULEE DE L'APPARITION DE BOUFFEES DE CHALEUR SOUS TAM 59

FIGURE 3 : INCIDENCE CUMULEE DE L'APPARITION DE DOULEURS PELVIENNES SOUS TAM 60

FIGURE 4 : INCIDENCE CUMULEE DE LA PRISE DE POIDS SOUS TAM 60

FIGURE 5 : INCIDENCE CUMULEE D'ARRET DU TAM 61

FIGURE 6 : SCHEMA EXPLICATIF DE L'EVOLUTION DU STATUT HORMONAL DE LA COHORTE ETUDIEE EN FONCTION DE L'EXPOSITION OU NON A UNE CHIMIOTHERAPIE 61

FIGURE 7 : SURVIE GLOBALE 62

FIGURE 8 : SURVIE SANS PROGRESSION 62

ABREVIATIONS

ASCO : American Society Of Clinical Oncology

BDC : Bouffées de Chaleurs

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CIA : Aménorrhée chimio-induite

95% CI : Intervalle de confiance à 95%

E2 : Estradiol

FSH : Hormone folliculo-stimulante

HR : Hazard Ratio

IA : Inhibiteurs de l'Aromatase

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

KO : Kystes ovariens

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

SOFT : Suppression of Ovarian Function Trial

TAM : Tamoxifène

I. INTRODUCTION

1. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, devant le cancer colo-rectal et le cancer du poumon avec 58 968 nouveaux cas diagnostiqués, dont 20% de femmes jeunes, et 11 883 décès en France métropolitaine en 2017.

Il représente 31.8% de l'ensemble des cancers féminins et 14.8% de l'ensemble des cancers tous sexes confondus. Son incidence est en constante augmentation avec 48 763 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, alors qu'en 1980, elle était à 22 000 [1].

Les tumeurs porteuses de récepteurs hormonaux font partie du sous-type moléculaire des tumeurs luminales, caractérisées par l'expression du récepteur aux estrogènes (RE), et de gènes associés à la voie du RE.

Une sous catégorisation des tumeurs luminales sur un critère prolifératif a conduit à différencier le sous-groupe luminal A d'excellent pronostic, et le sous-groupe luminal B de pronostic plus incertain, qui pour certaines, inclut également les tumeurs RE+/HER+++.

Pour tout cancer du sein diagnostiqué, il convient donc de réaliser une recherche systématique du statut des récepteurs hormonaux (RH), pour l'utilisation de ce marqueur comme facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

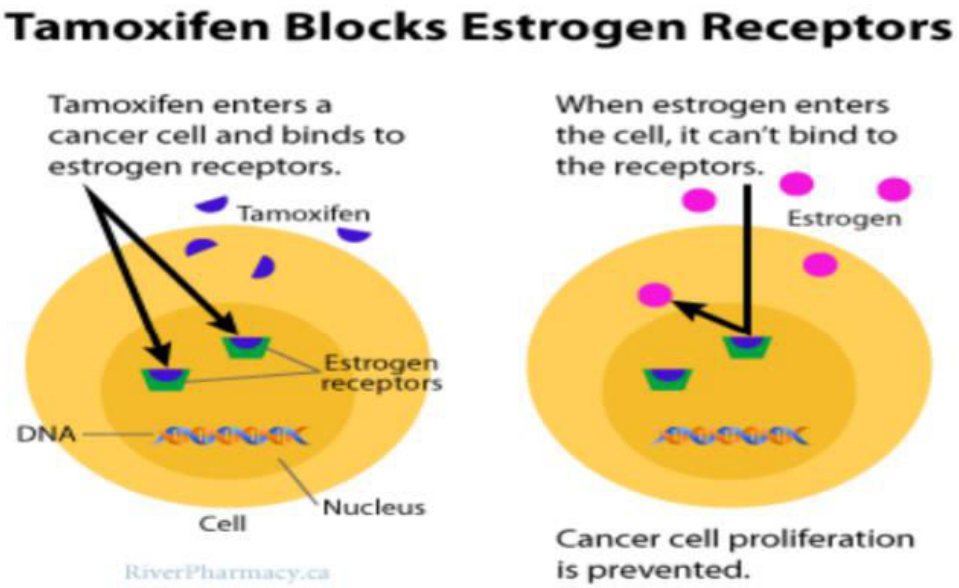
Les tumeurs luminales représentent ainsi 80% des cancers diagnostiqués et affectent 60 % des femmes non ménopausées.

2. Mécanisme d'action du Tamoxifène (TAM)

Le principe fondamental de l'hormonothérapie est de bloquer le fonctionnement du RE. Son objectif est de limiter le risque de récidive locale, d'atteinte bilatérale et d'une dissémination à distance, et ainsi augmenter la survie à long terme.

Le TAM est le chef de file des médicaments dit « anti-estrogènes ». Il fait partie des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator).

Son action passe par une compétition de la fixation des estrogènes endogènes synthétisés et sécrétés par la femme. Il présente des propriétés antagonistes sur les récepteurs mammaires et par conséquent une activité anti-prolifératives dans les lignées cellulaires de cancers du sein, et des propriétés agonistes sur les récepteurs localisés au niveau endométrial et osseux.



3. Histoire du Tamoxifène

Le TAM est utilisé en France depuis 1975, en cancérologie mammaire, dans les tumeurs porteuses de récepteurs hormonaux (RH), dans toutes les situations possibles : en métastatique, en adjuvant, pour certains face aux lésions de Carcinome Canalaire In Situ (CCIS) voire en préventif.

Il se distinguait initialement par ses effets indésirables moindres par rapport aux hormonothérapies disponibles jusqu'alors (dérivés androgéniques comme le Diethylstilboestrol et le Methylandrostenediol) [2], notamment des troubles digestifs (gastralgies, vomissements), œdèmes des membres inférieurs, métrorragies, signes de virilisation.

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

Pendant de nombreuses années, des auteurs ont mis en exergue l'action de stimulation ovarienne, de type Clomid Like, donnant lieu à une hyperoestrogénie réactionnelle, associée ou non à des kystes fonctionnels de l'ovaire [3]. Ces notions, bien que diversement chiffrées à travers des « case reports » isolés et publiés dans les années 1990, sont responsables de son utilisation sporadique en tant qu'hormonothérapie seule adjuvante, chez les femmes ayant des ovaires fonctionnels. Dans les essais cliniques des années 1990, le bras TAM seul n'était jamais programmé, ne correspondant pas à un standard.

Ce n'est qu'en 1998 que la meta-analyse de PETO [4], a mis en évidence pour la première fois un effet thérapeutique comparable entre les 2 groupes, femmes de plus de 50 ans et femmes de moins de 50 ans.

Ces résultats ont permis son utilisation en pratique quotidienne et comme bras de référence dans les essais cliniques. Certains ont pourtant signalé la faible puissance des résultats de la méta-analyse ne concernant que trop peu de patientes [5,6].

La molécule a également fait l'objet d'études de prévention chez les femmes à risque dans les années 1990 [7,8], en raison de la diminution observée de l'incidence des cancers du sein

controlatéraux chez les patientes traitées en adjuvant dans le cadre d'un premier cancer du sein [9] et sa bonne tolérance globale.

Or, chez des patientes de plus en plus jeunes et à des stades de plus en plus précoces de la maladie, et d'autant plus en prévention primaire, les effets secondaires du traitement et les risques inhérents sont plus difficiles à accepter. En près de 40 ans d'essais cliniques, les données sur son mode d'action, sa tolérance, sa toxicité, son efficacité et ses indications se sont accumulées.

En 1997, DELOZIER publiait dans le Bulletin du Cancer [10] les résultats de l'essai fédératif des centres de lutte contre le cancer, TAM-02 trial, repris peu après dans Annals of Oncology, accompagnés d'un Editorial resté célèbre : « better late than never » de R. GRAY [11,12].

Il prouvait que même retardée dans le temps, la prise en situation adjuvante de TAM restait efficace.

De plus les essais ATLAS et aTTom étudiaient la question d'une prescription prolongée, jusqu'alors non validée par les résultats de l'essai NSABP B14, confirmés en 2001 (12–15).

Leurs résultats ont été disponibles en 2013 et une analyse conjointe des deux populations montrait une amélioration tant de la survie sans récidive que de la survie globale, au-delà des dix ans de prise.

4. Retentissement biologique du TAM

Le TAM chez la femme non ménopausée, a un retentissement biologique reconnu depuis longtemps.

Il augmente l'oestradiolémie [17] chez de nombreuses patientes. Cette augmentation est parfois si importante qu'elle a conduit certains auteurs à s'interroger sur l'efficacité thérapeutique du TAM, la concentration d'estradiol atteinte pouvant faire suspecter un déplacement de l'anti estrogène des RE et supprimant ainsi l'activité anti-estrogénique[18,19], comme cela a été démontré in vitro.

L'hyper-oestrogénie est passagère pour certains auteurs [20] et constante pour d'autres. Elle semble associée à la persistance de cycles menstruels réguliers et selon les mêmes auteurs, une aménorrhée sous TAM serait le reflet d'un taux d'estradiol bas [19]. Cette grande variabilité d'une patiente à l'autre ne s'explique pas par la dose de TAM prescrite, et la faible puissance de ces études ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur la valeur pronostique de l'oestradiolémie sur l'efficacité du TAM.

5. TAM et effets secondaires

Malgré sa bonne tolérance, le TAM induit des effets secondaires cliniques, surtout gynécologiques, notamment chez la femme non ménopausée.

- L'apparition de kystes ovariens (KO) sous TAM a été décrite par de nombreux auteurs, symptomatiques ou non [21].

  Il s'agit le plus souvent de très petites séries et l'incidence réelle de l'apparition de ces kystes n'est pas connue. Une hyperstimulation ovarienne en est possiblement la raison car souvent ils sont associés à une augmentation de l'oestradiolémie [21]. Ce mécanisme paraît vraisemblable car l'utilisation d'analogues de la LHRH sur 3 mois les fait régresser [22].

- En raison de l'activité agoniste du TAM sur les récepteurs endométriaux, une augmentation du risque de cancers de l'endomètre a été constatée chez les patientes traitées sur de longues périodes. Ce risque est reconnu depuis de nombreuses années, bien que cet événement reste rare dans les faits.

  Dans l'étude NSABP B14 [23], on a dénombré 24 cas incidents de cancers de l'endomètre dans une population de 4063 femmes traitées pour un cancer du sein, randomisées entre TAM et placebo administré pendant 5 ans, suivies entre 5 et 8 ans. Le taux de risque était de 0,2/1000 dans le groupe placebo contre 1,6/1000 dans le groupe TAM avec un risque relatif de 7,5. Cependant, l'apparition de ces cancers est surtout décrite après 50 ans [8] et à l'époque, il

était prescrit à la dose de 40 mg par jour (pour mémoire, le facteur de risque majeur du cancer de l'endomètre est la femme ménopausée, hypertendue, diabétique et en surpoids).

De nombreuses études rétrospectives ont également validé cette hypothèse [24], à tel point que l'équipe italienne de VERONESI en 2002, dans leur essai de prévention, n'acceptait que les femmes hystérectomisées. Dans les essais de prévention, il existe effectivement une augmentation de la fréquence d'apparition de cancers de l'endomètre, mais plus modérée qu'en post ménopause pour certains [8], alors que ce risque n'existerait pas pour d'autres [25].

BUIJS en 2004 et une méta analyse de 2011 ont démontré qu'il n'y avait pas de risque majoré de cancer de l'endomètre avant la ménopause [26,27]. Le risque est majoré au-delà (RR=2.40, p=0.00002) [27].

CHENG en 1997 et MILLET en 2016 ont étudié la place de l'échographie dans la surveillance des femmes sous TAM et concluent à son absence d'intérêt [28,29].

- De même, le risque de TVP sous TAM est bien admis ; il a été chiffré dans les essais du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [30] portant sur des femmes ménopausées et non ménopausées. Dans cet essai, 6707 femmes ont reçu du TAM durant 5 ans tandis que 6681 femmes recevaient un placebo. Ainsi, il a été retrouvé 35 épisodes de TVP sous TAM, contre 22 sous placebo ; cependant ces chiffres étaient plus élevés chez les femmes de 50 ans et plus (24 épisodes vs 14 sous placebo) par rapport à celles de 49 ans et moins (11 épisodes vs 8 sous placebo). On sait également que ce risque est plus important lors des deux premières années de traitement [31].

- Un retentissement sur la qualité de vie (bouffées de chaleur (BDC), pertes vaginales, troubles de la libido…) a été retrouvé dans de nombreuses études mais souvent négligé. Les informations les plus complètes sur la qualité de vie des femmes en non ménopause, sous TAM proviennent surtout des études de prévention [32].

Depuis une décennie cependant, et suite aux actualisations régulières de la méta analyse de PETO [33], et malgré ses réticences exprimées, le TAM seul, après ou sans chimiothérapie, est devenu le standard de toutes les recommandations, et ce davantage encore avec l'avènement des Inhibiteurs de l'Aromatase (IA), en en réservant l'emploi prioritaire aux femmes non ménopausées au diagnostic de leur cancer [34].

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

La majorité des patientes non ménopausées ont reçu depuis plus de 10 ans du TAM seul pendant 5 ans, le plus souvent précédé de chimiothérapie adjuvante, d'autant plus prescrite que le jeune âge plaidait pour celle-ci. Cette chimiothérapie induisait ou non une aménorrhée, d'autant moins fréquente ou de plus courte durée que la femme était jeune avec le seuil de 40 ans fréquemment évoqué [35].

6. Définition de la ménopause

Depuis une décennie, l'utilisation majoritaire par les femmes des contraceptifs faisant disparaître les règles, rend le repère de la « date des dernières règles » obsolète, tant pour la patiente que pour l'oncologue.

En effet, au diagnostic, de nombreuses situations peuvent induire une confusion et entraîner, à tort, le classement d'une femme dans le groupe des femmes ménopausées :

- Une femme sous contraception orale, masquant des cycles spontanés

- Une femme porteuse d'un stérilet hormonal, population qui s'est considérablement accrue depuis une décennie, indépendamment de l'indication initiale des règles trop abondantes.

- Une femme porteuse d'un implant contraceptif aux progestatifs, qui, comme le stérilet hormonal, tend à créer une aménorrhée, non synonyme de défaillance ovarienne.

- Une femme ayant eu une hystérectomie inter-annexielle, ne sachant pas, faute d'information ou de compréhension, si ses ovaires ont été conservés ou non, surtout si elle n'a aucun symptôme climatérique.

Toutes ces situations, surtout à la quarantaine, peuvent être interprétées comme une cessation d'activité ovarienne, et notamment si les règles ne réapparaissent pas immédiatement après la levée de la contraception et qu'une aménorrhée liée à la chimiothérapie s'installe.

Il est fondamental de considérer le statut hormonal initial, et dans le doute, considérer la patiente comme non ménopausée pour éviter des prescriptions inappropriées d'IA, au moment où l'on va instaurer l'hormonothérapie.

Par ailleurs, l'aménorrhée chimio induite (CIA) n'est pas synonyme de ménopause et l'on connait sa non fiabilité comme indicateur éventuel d'une sécrétion ovarienne résiduelle [36].

Cette notion a fait l'objet de nombreuses publications, répondant à des définitions très hétérogènes. Elle est doublée de la question plus globale de l'impact thérapeutique de la CIA dans le plan de traitement, chez les patientes concernées par l'hormonothérapie.

En 2012, GUERRERO et TORINO ont établi que, malgré les paramètres disponibles (profils cliniques et biochimiques), aucun n'était à lui seul suffisant pour établir de façon certaine le statut hormonal, mettant en exergue pour la première fois, le risque augmenté de récidive si les AI étaient administrés trop tôt [37,38].

On comprend ainsi à quel point cette notion est fondamentale et incontournable, notamment depuis l'avènement des IA.

7. Objectifs de l'étude

Le travail présenté ici est issu d'une étude de tolérance bio-clinique d'un traitement standard protocolaire, multicentrique et prospective [40].

Nous avons étudié la cohorte de NANCY car elle a cette spécificité d'un suivi très soigneux et poursuivi dans le temps, dans le cadre d'une délégation systématisée du suivi avec les gynécologues locaux. Elle offre également une opportunité rare de suivi à très long terme, avec des données validées et contrôlées.

L'objectif est d'évaluer la tolérance du TAM en termes d'effets secondaires et de statut hormonal et la persistance du traitement sur les 5 ans protocolaires de l'époque. Par ailleurs, nous étudions les données du suivi lointain, en termes d'événements médicaux qu'ils soient liés ou non à la maladie initiale.

II. ARTICLE

Tolérance du Tamoxifène en traitement adjuvant et devenir lointain de 55 femmes non ménopausées suivies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, pour un cancer du sein.

Tolerance of Tamoxifen as an adjuvant therapy and the long-term follow up of 55 premenopausal women with breast cancer, cared for at the *Institut de Cancérologie de Lorraine*, and treated with Tamoxifen.

Perle Sebaoun[1] , Frederic Marchal[2] , Julia Salleron[3] , Anne Lesur[1]

1 Département du Parcours Sein, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000 Nancy, France
2 Département de Chirurgie, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000 Nancy, France
3 Cellule Data Biostatistique, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000 Nancy, France

*Auteur correspondant: Sebaoun Perle

Mailing address: Service du Parcours Sein, Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, 6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Tel: +33 383598600

Fax: +33 383598602

E-mail: perle.sebaoun6@etu.univ-lorraine.fr

Résumé

Introduction : Objectifs : Evaluer la tolérance du Tamoxifène en termes d'effets secondaires et statut hormonal, la persistance du traitement sur cinq ans et rapporter les données du suivi lointain (événements médicaux liés ou non à la maladie initiale).

Méthodes : La population étudiée, issue d'une étude prospective multicentrique, a inclus 55 patientes entre janvier 2001 et novembre 2002 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, de 50 ans ou moins, traitées par Tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg, pour une durée prévue de 5 ans, en situation adjuvante, pour un cancer du sein, non ménopausées au diagnostic. Les données du suivi au-delà de 24 mois après l'introduction du Tamoxifène ont été recueillies rétrospectivement entre janvier et mars 2019.

Résultats : Les incidences cumulées de l'apparition de kystes et de bouffées de chaleur à 5 ans, étaient respectivement de 68.5% et 77.6%. Parmi les 33 patientes en aménorrhée chimio-induite, la moitié ont eu une reprise de cycles dans un délai médian de 9 mois. Chez les 10 patientes sans aménorrhée chimio induite, 4 ont eu un arrêt des cycles sous TAM. Parmi elles, 3 patientes ont eu une reprise des cycles dans un délai de 1, 4 et 8 mois. 34 patientes (61.3%) avaient pris du TAM au moins 5 ans. A 15 ans, les survies globale et sans progression étaient respectivement 90.7% et 67.4%.

Conclusion : L'observation de la tolérance du traitement pendant les 5 ans et au-delà, contribue à la qualité des informations délivrées aux futures patientes débutant le traitement, permettant une meilleure compréhension et à terme une meilleure observance.

Mots-clés: Cancer du sein, Tamoxifène, Femmes pré-ménopausées, Suivi à long terme, Aménorrhée chimio-induite

Abstract

Introduction: Objectives: Evaluate the tolerance of Tamoxifen in terms of side effects and hormonal status, the persistence of the treatment over a five year time-frame and to report the remote follow-up data (medical events related or not to the initial disease).

Methods: The study sample was taken from a multicenter prospective study which included patients between January 2001 and November 2002 at the *Institut de Cancérologie de Lorraine*. The subjects were aged 50 years or less, premenopausal at diagnosis and treated with Tamoxifene at a daily dose of 20 mg, for an expected duration of 5 years, in an adjuvant situation, for a breast cancer. Follow-up data beyond 24 months after the introduction of Tamoxifen was collected between January and March 2019.

Results: In these 55 patients, the cumulative incidences of cysts and hot flushes at age 5 were 68.5% and 77.6%, respectively. Of the 33 patients with chemoreactive amenorrhea, half had cycles which resumed within a median of 9 months. In the 10 patients without amenorrhea induced chemotherapy, 4 had a cycle stop under TAM. Of these, 3 patients had cycles that, which resumed within 1, 4 and 8 months. 34 patients (61.3%) had taken TAM for at least 5 years. At age 15, overall and progression-free survival was 90.7% and 67.4%, respectively.

Conclusion: The observation of the tolerance to the treatment for 5 years and more, contributes to the quality of information delivered to future patients starting the treatment, allowing a better understanding and in the long term a better observance

Keywords: Breast cancer, Tamoxifen, Premenopausal women, Long term follow-up, Chemotherapy induced amenorrhea

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme. C'est plus généralement une pathologie de la femme après la ménopause, avec en 2017 seulement 19% des cas recensés chez les femmes de moins de 50 ans sur les 58 968 cas incidents. Le cancer du sein du sous-groupe des femmes de moins de 40 ans représente environ 7% des cancers du sein [1].

Au sein de cette population, 70 à 80 % des cas (pourcentage d'autant plus élevé que l'âge augmente), sont hormonosensibles, c'est-à-dire, porteurs de récepteurs hormonaux et amenés à être traités par anti-hormones, après les traitements initiaux, pendant au moins 5 ans.

Chez la femme non ménopausée au diagnostic, l'hormonothérapie de référence est le Tamoxifène (TAM). Il s'agit d'un anti-estrogène de la classe des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), utilisé en France dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant, depuis 1975, pour la première fois en situation métastatique de dernière ligne.
Utilisé successivement au cours du temps à des doses dégressives, de 40 à 20 mg, dans toutes les situations cliniques, de la phase métastatique à la prévention chez des femmes à haut risque mammaire, (essais cliniques de prévention hormonale), ses effets secondaires ont pu être largement étudiés et commentés.

Depuis longtemps démontré statistiquement efficace en termes d'augmentation de survie globale et survie sans récidive chez la femme ménopausée en situation adjuvante, son efficacité, chez la femme non ménopausée au diagnostic, a longtemps été sujet à controverses, notamment en raison de l'hyperoestradiolémie que peut induire cette molécule [20]. Ce n'est qu'en 1998 que la méta-analyse de PETO [4], a mis en évidence pour la première fois un effet thérapeutique comparable entre un groupe de femmes de plus de 50 ans et un second de femmes de moins de 50 ans. Néanmoins, de nombreux auteurs restaient circonspects, ce d'autant que les effectifs des femmes non ménopausées étaient faibles, pour ne pas dire insuffisants : seules 205 femmes de moins de 50 ans étaient incluses dont 177 ayant des tumeurs positives pour les récepteurs aux oestrogènes (RE+) [40].

Depuis une décennie, et suite aux actualisations régulières de la méta analyse de PETO [33], et malgré les réticences exprimées, le TAM seul, après ou sans chimiothérapie, est devenu le standard de toutes les recommandations, et ce encore davantage avec l'avènement des Inhibiteurs de l'Aromatase (IA), en en réservant l'emploi prioritaire aux femmes non ménopausées au diagnostic de leur cancer, chez qui ceux-ci en utilisation seule, sont contre-indiqués [41].

Malgré sa relative bonne tolérance, le TAM induit des effets secondaires cliniques, surtout gynécologiques, notamment chez la femme non ménopausée. Ils sont particulièrement marqués, lorsque sa prescription succède à une chimiothérapie, ayant induit une aménorrhée, plus ou moins transitoire, et que se cumulent les effets climatériques d'une carence ovarienne aux effets secondaires propres de la molécule. L'importance de la prise en charge initiale du traitement, expliqué et détaillé, lors d'une consultation dédiée a été rapportée, mais l'impact de l'utilité de celle-ci est encore sous-estimé, nécessitant des prescripteurs avertis [42].

Ce malaise s'ajoute au désarroi du temps des fins des traitements, qui imposaient un lien étroit et régulier avec la structure de soins. A la sensation de perte de repères au retour dans une vie dite « normale », s'ajoutent des signes souvent mal identifiés dans leur signification, surtout depuis que les règles ont fréquemment disparu du rythme de la vie des femmes [43]. Si on ajoute les réseaux sociaux, les associations de patientes, les blogs ou rencontres dans les lieux de traitements ou lors de cures thermales, l'image véhiculée du TAM n'est pas très élogieuse et rend compte des difficultés d'adhésion puis de persistance des traitements.

A l'heure où le manque criant de gynécologues médicaux formés devient une problématique de Santé Publique, dans un contexte ambulatoire hyper présent, et malgré une volonté affichée de partage médical de l'Après Cancer, il n'est pas étonnant de constater que cette prescription, se heurte à l'observance des traitements. Malgré les initiatives d'éducation thérapeutique, ces traitements, souvent peu ou pas expliqués, se résument à la perspective d'un comprimé par jour, pendant des années. Ceci est d'autant plus préoccupant que la non persistance est démontrée comme source d'augmentation de la mortalité globale, chez ces femmes jeunes [44–46].

Les informations collectées sur la tolérance immédiate et à 5 ans et au sujet du devenir lointain des patientes non ménopausées, traitées par TAM sont donc précieuses et riches

d'enseignements. D'une part, les prescriptions de TAM restant la règle générale, malgré les résultats tant attendus des essais SOFT et TEXT, et par ailleurs, la question de la fertilité étant de plus en plus mise en cause comme potentiel obstacle à l'observance, des données documentées, avec un taux très restreint de perdues de vue au-delà de dix ans, nous ont semblé pertinentes.

Contexte

Ainsi que mentionné plus haut, la prescription du TAM seul n'a pas été d'emblée plébiscitée et, même si en 1998, la méta analyse de PETO permettait d'acter cette pratique, il demeurait de nombreux sceptiques dont PRITCHARD n'était pas l'une des moindres, soulignant encore en 2007, l'insuffisance possible des effectifs, remettant ainsi en cause la validité de la prescription [5].

L'existence de ce doute et l'influence des courants endocrinologiques, (responsables de la non-participation de la France aux essais américains de prévention), permettent de comprendre le concept et la réalisation d'un essai multicentrique, initié par la Recherche clinique de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) [39], suite au congrès de la SFSPM à PARIS en 1999, réclamé par le professeur ROCHE, oncologue au Centre de Lutte contre le Cancer de TOULOUSE.

Le but n'était pas de démontrer de façon présomptueuse la supériorité du TAM seul, mais d'analyser **en prospectif,** les effets de la molécule sur la clinique, la biologie hormonale et les constatations échographiques (*Annexe fiche d'enregistrement*).
Cette étude a été réalisée de **janvier 2001 à novembre 2002** et menée à son terme, malgré de trop nombreuses données manquantes, limitant son effectif initial de 307 patientes à une cohorte évaluable de 195 femmes, recrutées dans 11 centres de cancérologie français, avec un suivi théorique de 24 mois. Elle a fait l'objet d'une thèse en médecine publiée en 2015 [47].

Au sein de la cohorte nationale, 55 patientes avaient été recrutées par l'ICL et suivies au-delà des contraintes programmées par le protocole (dernière visite à 2 ans). Alors que de nombreuses données manquantes dans la série étaient à déplorer, probablement liées à une délégation insuffisamment documentée au suivi de ville, la cohorte de NANCY avait cette spécificité d'un suivi très soigneux et poursuivi dans le temps, dans le cadre d'une délégation systématisée du suivi avec les gynécologues locaux.

L'objectif est ici d'évaluer la tolérance du TAM en termes d'effets secondaires et de statut hormonal, et la persistance du traitement sur les 5 ans protocolaires de l'époque. Par ailleurs, nous étudions les données du suivi lointain, en termes d'événements médicaux qu'ils soient liés ou non à la maladie initiale.

Même si ce sous-groupe était en nombre moindre face à l'effectif global, il offrait une opportunité rare de suivi à très long terme, avec des données validées et contrôlées. C'est ainsi qu'ont été recueillies, *entre janvier et mars 2019,* rétrospectivement, dans les dossiers et à travers les actualisations des courriers, au-delà des 24 mois de l'étude, après introduction du TAM, les données de suivi suivantes :

- dates d'arrêt du TAM, au-delà des 24 mois et raisons de celui-ci
- effets secondaires, au-delà des 24 mois enregistrés (Bouffées de chaleur, survenue de kystes ovariens, de douleurs pelviennes, prise de poids)
- persistance ou arrêt des cycles, au-delà des 24 mois, reprise éventuelle des cycles en cas d'arrêt et régularité en cas de persistance ;
- réalisation ou non d'une annexectomie bilatérale;
- utilisation d'analogues de la LHRH et motivation de celle-ci
- prise ou non d'AI et raison du changement d'hormonothérapie
- survenue de fractures, réalisation d'une densitométrie osseuse (DMO) et résultat ;
- réalisation d'une recherche génétique et résultat de celle-ci si effectuée;
- survenue de cancers gynécologiques (ovaires, endomètre) au cours du suivi et date de survenue
- survenue, date, localisation d'une éventuelle récidive
- survenue, cause et date d'un éventuel décès,
- date des dernières nouvelles

Bien évidemment, les données collectées et analysées de la tolérance clinique et hormonale du TAM sur les 24 premiers mois sont présentées, quand bien même, elles ne sont pas strictement identiques à celles caractérisant la cohorte globale. Pour mémoire, les inclusions dans l'étude n'étaient pas liées aux circonstances carcinologiques mais bien à la caractéristique de l'utilisation du TAM chez une femme non ménopausée au diagnostic. La cohorte de NANCY se caractérisait par un pourcentage plus élevé de recours à la

chimiothérapie, préalable à l'instauration du TAM. Par ailleurs, aucune lésion de Carcinome In Situ n'était incluable, en application de notre protocole en vigueur.

Analyse statistique

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et l'intervalle interquartile et les paramètres qualitatifs par la fréquence et le pourcentage. L'incidence cumulée d'arrêt du TAM a été décrite par la méthode de Kaplan Meier depuis la date d'introduction du TAM. L'incidence de la reprise des cycles après aménorrhée chimio induite depuis la date d'introduction du TAM a été décrite par la méthode de Kaplan Meier et les facteurs prédictifs ont été recherchés par le modèle de Cox à risques proportionnels en analyses bivariées. Les paramètres ayant un niveau de significativité inférieur à 0.1 ont été introduits dans un modèle de Cox multivariée avec sélection descendante. Les facteurs de risque d'arrêt des cycles sous TAM chez les patientes sans aménorrhée chimio induite, ont été recherchés selon la même méthode. Il en était de même pour l'apparition de kystes, de bouffées de chaleur, de douleurs pelviennes et de prise de poids. La survie globale et la survie sans progression depuis la mise sous TAM ont également été décrites par la méthode de Kaplan Meier. Le niveau de significativité a été fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC 25513; version 9.4).

2. RESULTATS

A- Etude de la cohorte sur les deux premières années et devenir à cinq ans

a- Caractéristiques des patientes

Cinquante-cinq patientes ont été analysées dans cette étude.

Les caractéristiques des patientes et des traitements dont elles ont bénéficié avant la mise sous TAM sont résumées dans le tableau 1.

La médiane d'âge était de 42 ans [33 ; 49].

b- Tolérance clinique du TAM

Les constations de la tolérance clinique du TAM concernent 54 patientes (98% de la population initiale) pour les deux premières années, et 50 patientes à 5 ans (90%).

Apparition de kystes sous TAM

L'incidence cumulée de l'apparition de kystes sous TAM est représentée sur la Figure 1.

L'incidence cumulée au terme de l'étude programmée, soit à 2 ans était de **41.8%** [29.3% ;57%].

A 60 mois, soit à 5 ans, elle était de **68.5%** [54.4% ;81.8%].

Présenter un taux de E2 > 300 pg/mL était significativement lié à un risque accru de kystes (HR : 2.75, 95% CI [1.33 ;5.67] alors que le taux de FSH n'avait pas de lien significatif avec le risque de kystes (p=0.413).

A noter que 3 patientes ont eu recours à des analogues de la LHRH sous TAM pour des kystes ovariens.

Bouffées de chaleur, douleurs pelviennes et prise de poids

Les incidences cumulées d'apparition de bouffées de chaleur, douleurs pelviennes et prise de poids sont représentées respectivement sur les Figures 2, 3 et 4.

Aucun facteur n'était significativement lié à la survenue de bouffée de chaleur et à la prise de poids sous TAM. En revanche, la survenue de douleurs pelviennes était significativement liée à un taux de E2 > 200 pg/ml (HR : 3.18, 95% CI [1.03 ;9.82]) et à un taux de FSH<20 mU/ml (HR : 3.62, 95% CI [1.11 ;11.84]).

L'incidence cumulée de l'apparition de bouffées de chaleur au terme de l'étude programmée, soit à 2 ans était de **55.2%** [41.5% ;70%]. A 60 mois, elle était de **77.6%** [63.8% ;89%].

L'incidence cumulée de l'apparition de douleurs pelviennes au terme de l'étude programmée, était de **24%** [14.3% ;38.5%]. A 60 mois, elle était de **26.4%** [16.2% ;41.3%].

L'incidence cumulée de la prise de poids au terme de l'étude programmée, était de **31.4%** [20.6% ;46.1%]. A 60 mois, elle était de **54.6%** [41% ;69.5%].

c- Persistance et arrêt du TAM

61.3% (N=34) avaient pris du TAM au moins 5 ans, dont 4 patientes au-delà de 5 ans, (3 patientes pendant près de 6 ans et 1 pendant 7 ans).
L'incidence cumulée d'arrêt du TAM était 5.5% [1.8%;16%] à 1 an (N=4) et 38.7% [27.2%;53.0%] à 5 ans, correspondant à 21 patientes (Figure 5).

Les raisons et les délais d'arrêt du TAM avant 5 ans sont résumées dans le tableau 2.
Parmi les 8 patientes ayant arrêté le TAM en raison d'une ménopause supposée (proposition de l'oncologue de switcher vers les IA en tenant compte du référentiel en cours), 2 l'ont arrêté dans un délai de 24 mois, 1 dans délai de 36 mois, 3 dans un délai de 42 mois, 1 dans un délai de 48 mois et 1 dans un délai de 54 mois.
Parmi les 3 patientes ayant arrêté le TAM en raison des effets secondaires, principalement les bouffées de chaleur, une l'a arrêté dans un délai de 12 mois, et 2 dans un délai de 18 mois.
La patiente ayant arrêté le TAM en raison de saignements pendant 3 semaines, a fait l'objet d'un diagnostic d'adénosarcome utérin de bas grade.

d- Evolution du statut hormonal en pré-ménopause sous TAM

Le schéma explicatif de l'évolution du statut hormonal de la cohorte étudiée en fonction de l'exposition ou non à une chimiothérapie est représenté en figure 6.

Au démarrage du TAM, 33 patientes (60%) étaient en aménorrhée chimio induite.
Les taux de FSH et d'E2 sont présentés en table 3 chez les 55 patientes et selon la présence ou non d'aménorrhée chimio-induite.
Parmi ces 33 patientes en aménorrhée chimio induite, 17 patientes (51%) ont eu une reprise des cycles dans un délai médian de 9 mois [5 ;21] dont 1 patiente après l'arrêt du TAM.
Les taux de FSH et d'E2 sont présentés en table 4 chez les 33 patientes en aménorrhée chimio induite selon la reprise ou non des cycles.
En analyses bivariées, les facteurs favorisant la reprise des cycles après aménorrhée chimio induite étaient un **taux de FSH<20 mU/ml** (HR=2.50, 95%CI [1.49 ;4.15]), un **taux de E2>20 pg/ml** (HR=2.31, 95%CI [1.29 ;4.15]) et un **âge < 40 ans** (HR=2.46, 95%CI [1.49 ;4.05]).
En analyse multivariée, seuls le taux de FSH<20 mU/ml (HR= 1.84, 95%CI [1.02;3.31], et l'âge < 40 ans (HR=1.93, 95%CI [1.08;3.46]) étaient significativement liés à la reprise des cycles.
Chez les 12 patientes qui n'ont pas eu de chimiothérapie, 5 ont eu un arrêt des cycles sous TAM (41%) dans un délai médian de 3 mois [1 ;5] après la mise sous TAM.
Parmi ces 5 patientes, 1 patiente a eu une reprise des cycles dans un délai de 3 mois
Chez les 10 patientes sans aménorrhée chimio induite, 4 ont eu un arrêt des cycles sous TAM (40%). Parmi ces 4 patientes, 3 patientes ont eu une reprise des cycles dans un délai de 1, 4 et 8 mois après l'arrêt des cycles.

B- Devenir lointain de la cohorte au-delà des cinq ans de prise de TAM

a- Suivi des patientes

Au-delà du suivi des deux ans demandés par l'étude, les patientes de cette cohorte ont eu un suivi médian de 14 ans, [9 ; 18].

Le détail du suivi est résumé dans le tableau 5.

Il restait respectivement à 2, 5, 10, 15 et 18 ans de suivi, 54 patientes (98.2 % de la population), 50 (90.09 %), 34 (61.81 %), 17 (30.90 %), 0 (0%).

b- Survie globale et survie sans progression

Les pourcentages de Survie globale et de Survie sans progression sont satisfaisants et sont mentionnés à titre de constantes recherchées du suivi, même si les pronostics des tumeurs n'étaient pas l'objet de l'étude et que l'effectif est très restreint : ils permettent plutôt de réaliser une photographie des évènements pouvant survenir au cours d'une quinzaine d'années, chez des femmes dont le jeune âge n'est pas pourvoyeur, a priori, de comorbidités graves.

A 15 ans, la survie globale était de 90.7% [76.8% ;96.5%] et la survie sans progression était de 67.4% [50.3% ;79.8%] (Figures 7 et 8).

c- Récidives

Six patientes (10,9%) ont présenté une récidive loco-régionale (comprenant les cancers du sein controlatéraux) et huit une récidive à distance (14,5%).
Parmi les cinquante-cinq patientes, cinq sont décédées, dans un délai de 4, 6, 9, 12, et 16 ans après l'introduction du TAM.
Parmi les cinq patientes décédées, quatre sont décédées des complications des récidives à distance, et une est décédée des complications d'un carcinome épidermoïde du poumon.
Le détail des récidives et le délai de leur apparition sont présentés dans le tableau 6.

d- Tumeurs endométriales et ovariennes

Trois patientes ont présenté un **cancer utérin** au cours du suivi :

- un adénocarcinome endométrioïde de grade 1, 5,5 ans après l'arrêt du TAM, pris pendant 5 ans.
- un adénosarcome utérin de bas grade découvert sur des metrorragies, la 5ème année de prise du TAM, entraînant un arrêt de celui-ci.
- un léiomyosarcome myxoïde utérin, 14 ans après l'arrêt du TAM, pris pendant 4,5 ans.

Trois patientes ont présenté une **tumeur ovarienne** bénigne au cours du suivi :

- un cystadénome papillaire séreux border line sans malignité a été découvert dans un contexte de KO d'allure suspecte, persistant sous TAM, apparu 1.5 ans après le début du TAM
- un cystadénome papillaire séreux a été découvert fortuitement suite à une annexectomie bilatérale prophylactique pour mutation BRCA2, après 5 ans de TAM
- un cystadénofibrome a été découvert de façon fortuite au cours d'une coelioscopie pour appendicectomie où a été retrouvée une lésion papillaire à la surface de l'ovaire gauche, 3,5 ans après le début du TAM, pris 3 mois, et arrêté en raison d'une pancréatite aigüe.

e- Alternative au TAM : Utilisation des Inhibiteurs de l'Aromatases

17 patientes (30.9%) sur 55, ont pris des IA juste après le TAM pour les raisons suivantes :

- ménopause supposée (N=9), à des dates successives dans le temps selon les cas :
    - 1 après 5 ans de TAM
    - 4 après 4 ans de TAM
    - 2 après 3 ans de TAM
    - 2 après 2 ans de TAM

Parmi ces patientes, 3 ont présenté des saignements et ont été mises sous Analogues de la LHRH en complément des IA.

- effets secondaires sous TAM (N=5) : bouffées de chaleur invalidantes dont 1 avec prise de poids surajoutée (8 kg) (N=3), hypertriglycéridémie (N=1), pancréatite aigüe (N=1)
- récidive sous TAM (N=1) après 59 mois de prise
- après annexectomie bilatérale (N=1) réalisée en raison de la découverte d'une mutation BRCA2
- protocole de recherche clinique (étude MA-17 : poursuite de l'hormonothérapie après 5 ans de TAM par Letrozole ou Placebo) (N=1)

Une patiente a été traitée pour récidive par IA, 54 mois après l'arrêt du TAM.
La durée médiane du traitement par IA était de 46 mois [19 ;60].

f- TAM et os

Une seule patiente a présenté une fracture au cours du suivi, 10 ans après une prise de 5 ans de TAM et 6 mois d'AI.
Une ostéodensitométrie pré-thérapeutique, a été réalisée chez 12 femmes sur les 17 qui ont bénéficié d'un traitement par IA. Une ostéoporose a été retrouvée chez 2 patientes et une ostéopénie chez 3 patientes.

3. DISCUSSION

Malgré le nombre limité de patientes, le recul à long terme avec un suivi médian de 14 ans, apporté par l'analyse au cours du temps de cette population, confère à notre travail, une dimension complémentaire inhabituelle, les suivis longs étant rarement reportés, en dehors des essais cliniques internationaux [48,49].

L'étude initiale, centrée sur les deux premières années, ne prévoyait pas de recueil de données ultérieures. Pour mémoire, le but initial était vraiment d'analyser les données hormonales et cliniques, en début de traitement, compte tenu du contexte de prescription de l'époque. Le fait d'obtenir un suivi long pour la majorité des patientes est lié à l'habitude, de voir au moins une fois par an les patientes en cours de traitement hormonal (souvent, les femmes souhaitaient maintenir cette surveillance au-delà). Le suivi en alternance, instauré avec des gynécologues partenaires, mis en place dès 2008, a permis aussi par les courriers et retours de feuillets du carnet de suivi prévu à cet effet, de compléter ces informations.

Nous nous sommes particulièrement attachés à certains aspects, au premier rang desquels la *tolérance* globale permettant une *observance et persistance* dont on sait qu'ils sont les enjeux du futur. Celle-ci est liée à la fréquence et à l'intensité des *effets secondaires*, tels que les kystes ovariens, les bouffées de chaleur et la prise de poids. Bien évidemment, et ce, même si les informations sur ce sujet sont sporadiques dans la littérature actuelle, les *variations hormonales* au cours de l'étude initiale ont été analysées, complétées par les données cliniques au cours des années ultérieures de suivi, relevées par l'analyse des dossiers. Ces informations sont précieuses dans la perception du vécu des 5 ans de traitement, permettant de relayer les constatations à deux ans à la durée totale de la prise.

L'observance du Tamoxifène est maintenue dans le temps pour 61,3% des patientes (N=34), qui ont pris du TAM au moins 5 ans (médiane de prise de 60 mois), notion importante à l'heure où la problématique majeure de l'hormonothérapie est la persistance de la prise au cours des années. Vingt et une patientes, soit 38.7% l'ont donc arrêté avant 5 ans.

Les motifs de l'arrêt sont importants à prendre en compte : le passage à une autre hormonothérapie ne peut être considéré comme un arrêt du traitement global, et la survenue de récidives imposant une autre modalité de prise en charge ne peut être prise comme un

abandon du traitement. Le taux d'abandon du traitement est donc beaucoup plus bas et ne concerne qu'une dizaine de personnes.

Van HERK-SUKEL [50] évoquait en 2010, dans Breast Cancer Research and Treatment, à partir d'une cohorte néerlandaise de 1998 à 2006, un taux élevé d'arrêt de traitements : 1451 patientes ayant pris du tamoxifène dont 74% sans switch pendant la durée du traitement et 26% ayant switché vers les IA ; les pourcentages de poursuite du TAM à 1, 2, 3, 4, et 5 ans étaient respectivement de 83, 70, 55, 50, et 40%. A noter que les femmes de moins de 50 ans ne représentaient que 23% de l'effectif. En somme, la moitié des patientes arrêtaient le tamoxifène et 49% ne le remplaçaient par aucun autre traitement.

LAMBERT [51], en 2018 au Canada, a mené 22 interviews ciblés pour évaluer les facteurs personnels, sociaux et structurels susceptibles d'influencer la persistance d'un traitement anti-hormonal. Il ne s'agissait que de patientes au-delà de 45 ans, dont 32% avaient pris du TAM seul et 41% avaient switché pour les IA. Toutes celles qui avaient arrêté évoquaient l'intensité des effets secondaires altérant gravement leur qualité de vie et impactant leur vie professionnelle. La perception du risque de récidives plus ou moins bien établie modulait les comportements : les femmes exprimaient volontiers la notion d'adhésion au traitement liée à la peur de la récidive de la maladie.

Le lien social, les contacts avec d'autres patientes, le suivi empathique par les médecins avaient un rôle certain dans la poursuite du traitement.

Très peu d'études françaises donnent des chiffres fiables de persistance. On peut citer celle de CLUZE [52] qui souligne l'importance de l'information et de la relation médecin-patient dans la prévention de l'interruption du traitement, qui, si elle est présente en début de prise, s'amenuise pour souvent disparaitre au cours des années, alors que la perception du risque ultérieur perd de sa réalité.

Les effets secondaires sont présents indéniablement, et ce tout au long de la prise. S'atteler à les identifier et à les prendre en considération fait partie des objectifs de l'Après Cancer, afin de les rendre supportables, permettant la poursuite du traitement.

Kystes ovariens

Au terme de l'étude programmée, soit à 2 ans, l'incidence cumulée de l'apparition de kystes ovariens était de 41.8% [29.3% ;57%]. A 60 mois, soit à 5 ans, plus des deux tiers de la population a présenté au moins une fois un KO.

Tout en confirmant l'augmentation de l'E2 et l'incidence des KO sous TAM, notre étude a montré qu'il y avait une corrélation claire entre présence de KO et un taux d'E2 supérieur à 300 pg/mL.

La survenue de KO sous TAM est une notion évoquée depuis longtemps dans la littérature, sachant qu'initialement le TAM avait été utilisé comme stimulant ovarien, au même titre que le Citrate de Clomiphène [53]. Dès 1996, une équipe à Jérusalem a mis en évidence [21,54,55], une nette augmentation des KO chez des femmes non ménopausées, ayant disparu avec l'arrêt du traitement. Ceux-ci avaient un lien avec des taux élevés d'E2 et étaient tous fonctionnels et asymptomatiques.

La notion de lien avec le taux d'E2 est retrouvée plus récemment dans l'étude rétrospective de HAN [56] sur 65 femmes non ménopausées traitées par TAM : 23 patientes ont présenté des kystes , 42 n'en n'ont pas eu : les taux de E2 étaient plus élevés chez les femmes réglées avec des kystes, ceux-ci étant plus fréquents chez les femmes avec aménorrhée courte et résolutive. Assez curieusement, les auteurs évoquent une corrélation dans certains sous-groupes avec une élévation des CA15-3 et IGF1. La problématique constante reste la valeur que l'on peut attribuer au taux d'E2 chez des femmes réglées en fonction de la date du prélèvement.

Le risque de la méconnaissance de ce symptôme classique et souvent spontanément résolutif est de conduire à une attitude chirurgicale inutile, ces kystes étant souvent uniquement révélés par l'échographie pelvienne systématique et très bien contrôlés, s'ils sont symptomatiques, par un traitement complémentaire de quelques mois par blocage ovarien par analogues de la LHRH.

Bouffées de chaleur

L'incidence cumulée de l'apparition de bouffées de chaleur au terme de l'étude programmée, soit à 2 ans était de 55.2% [41.5% ;70%]. A 60 mois, plus des trois quarts de la population a présenté au moins une fois des bouffées de chaleur au cours du traitement par TAM.

Les bouffées de chaleur sont indéniablement l'effet secondaire le plus souvent rapporté et capable de par son inconfort d'être responsable de l'arrêt du traitement chez les femmes jeunes.

Selon Fisher en 2005 [30], le taux de BDC chez les femmes sous TAM est supérieur à celles sous placebo (81,6 % vs 68,6 % respectivement, quel que soit la sévérité), bien que les femmes recrutées n'étaient pas toutes non ménopausées.

Pour avoir une idée du symptôme, spécifiquement lié à la molécule et non au contexte, (notamment post chimiothérapie), les données de l'étude de prévention IBIS I, avec le TAM [57] sont instructives, même si l'auteur conclut à l'absence de différence : sur un total de **1933** femmes sous placebo, on en dénombre **397** qui se plaignent de BDC, alors que dans le groupe TAM de **1890** femmes, **835** sont rapportées.

Dans une étude plus récente de ROSENBERG, en 2015 [58], s'intéressant au vécu de 2035 patientes sous hormonothérapie, les bouffées de chaleur arrivent en tête des désagréments à supporter. Qu'elles soient liées à une hyper émotivité, à la fatigue, ou au manque de sommeil qu'elles engendrent, elles restent un motif continu de plainte dans les consultations de suivi d'hormonothérapie, notamment chez les jeunes femmes en aménorrhée. De nombreuses propositions de traitements ont été formulées dont une rémanente concernant la Venlafaxine [59] qui échappe au diktat du non emploi des antidépresseurs dans la longue saga du cytochrome P2D6 [60].

Ce sont probablement les bouffées de chaleur, survenant sous TAM, qui ont fait évoquer, en premier lieu, dans le cancer du sein, l'hypothèse d'un lien entre intensité d'un symptôme, métabolisme du TAM et marqueur d'efficacité du traitement [61], mais ce, chez des femmes ménopausées. Démentie par la suite et notamment dans l'éditorial de KELLY [62], cette notion d'un lien entre intensité d'un symptôme et efficacité a été à nouveau évoquée pour les arthralgies survenant chez les patientes soumises aux IA [63]. L'hypothèse du lien entre l'intensité de l'effet secondaire et l'efficacité thérapeutique est loin d'être prouvée [64].

Prise de poids

La prise de poids est également l'une des causes d'intolérance du traitement. Les patientes s'en plaignent assez fréquemment en consultation, avec, dans notre étude, une incidence cumulée à 60 mois de 54.6%. Pour rappel, au terme de l'étude programmée, soit à 2 ans, l'incidence cumulée de la prise de poids était de 31.4% [20.6% ;46.1%].
Toutefois, dans la littérature cette notion n'est pas forcément admise. Certains auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative de prise de poids sous TAM, contre placebo [7,65]. Un facteur confondant souvent non identifié est la modification induite par l'aménorrhée durable due à la chimiothérapie, modifiant le statut hormonal et cumulant les effets de la chimiothérapie avec les corticoïdes et les modifications liées à la carence ovarienne.

Goodwin [66], dans une étude prospective, suivant pendant un an 535 femmes, dont 57% de femmes non ménopausées, traitées pour cancer du sein, a montré que le TAM n'était pas associé à un risque élevé de prise de poids, contrairement au statut ménopausique et à la chimiothérapie adjuvante.

Une étude chinoise récente de 2017 [67], portant sur 280 patientes pré-ménopausées, a suggéré que le jeune âge et l'aménorrhée chimio-induite augmentait le risque de prendre du poids et d'avoir un IMC anormal avec en association, des profils cardio-vasculaires comprenant des dyslipidémies, et de l'hypertension artérielle.

Autres effets secondaires

Un des effets secondaires le plus gênant du TAM, si on exclut le risque de cancer utérin rarissime en cours de prise chez la femme de moins de 50 ans, comme constaté dans les études de prévention, réside en la survenue augmentée de ***phlébites ou / et d'embolie pulmonaire***. Dans notre étude, une phlébite est survenue à 12 mois et une Embolie pulmonaire à 59 mois de prise de TAM. Le risque augmenté de phlébite est similaire à celui de la contraception orale à base d'estrogènes et doit toujours être recherché, et l'information donnée lors de la prescription. Un article récent de MATHEWS [68] a fait une revue complète à travers les articles publiés des risques cardiovasculaires rapportés en fonction du type de molécule de l'hormonothérapie. Cet effet secondaire n'intervient que peu chez les femmes jeunes mais mérite d'être connu et prévenu dans les situations à risque.

Concernant le statut hormonal, s'il est une donnée difficile à obtenir en ce qui concerne la tolérance du TAM, c'est bien celle de la modification ou non du statut hormonal ovarien en cours de traitement, chez des femmes non ménopausées au diagnostic.

Curieusement, les modifications induites potentiellement par le TAM ont été bien étudiées dans les années 90, notamment par JORDAN, qui a été à l'origine de sa promotion [18]. Plus son usage a été validé dans les référentiels, et moins la littérature s'est intéressée à cet aspect. Nous l'avons vu, son emploi seul chez des femmes non ménopausées a été long à être admis puis reconnu comme efficace. C'est donc dans les études consacrées à son usage dans le cadre de la prévention que l'on pourrait trouver de plus amples données [69] (notamment les essais de prévention conduits avec les SERM aux USA, les NSABP P1 et P2(STAR)). Néanmoins, aussi éloquents que soient les résultats de ces études, le recrutement de patientes à titre préventif peine à se faire, même dans les pays l'autorisant. De surcroit, le pourcentage de femmes non ménopausées jeunes est très faible *(par exemple dans l'essai IBIS I, l'âge moyen était de 49,9 ans (46-55) et 54 % étaient ménopausées* [70]*)* et la persistance encore plus médiocre qu'en adjuvant [71].

Ainsi, force est d'admettre que trop peu de notions sont disponibles, et si elles le sont, c'est en général dans le contexte de son utilisation *au décours d'une chimiothérapie.* La chimiothérapie, utilisant des doses et produits différents au cours du temps, induit un taux variable d'aménorrhée plus ou moins longue, incertitude générant d'innombrables publications, à la recherche du marqueur idéal fiable pour en définir sa possible réversibilité.

Avec la tendance actuelle à la désescalade des indications des traitements adjuvants par chimiothérapie, et en présence de tumeurs de meilleur pronostic, survenant néanmoins chez des femmes non ménopausées, la question des répercussions du Tamoxifène sur les ovaires, entrainant modifications des cycles, sans pour autant jouer sur l'âge de survenue de la ménopause, et la signification des aménorrhées observées [72] va devenir une vraie gageure, quand il faudra l'expliciter aux patientes et les inciter à prendre et poursuivre le traitement.

Il est donc tout particulièrement intéressant d'appréhender avec précision ces notions dans la cohorte de l'essai clinique conduit en 2001-2002, et notamment, dans le sous-ensemble des patientes de l'ICL. Et ce, bien que le nombre de cas n'ayant pas eu recours à la chimiothérapie

est moindre par rapport à l'ensemble de la cohorte, n'ayant pas retenu dans notre référentiel l'indication des CCIS, contrairement aux équipes de Toulouse notamment.

Pour mémoire, *dans le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie* (12 femmes), on constate un arrêt des règles chez 5 d'entre elles dans un délai médian de 3 mois, avec reprise des cycles après l'arrêt du traitement pour l'une d'elles.

Si on considère les 10 patientes sans aménorrhée chimio induite, 4 ont eu un arrêt des cycles sous TAM (40%). Parmi ces dernières, 3 ont eu une reprise des cycles dans un délai de 1, 4 et 8 mois après l'arrêt des cycles.

Dans *l'ensemble de la cohorte nationale*, 38 % de l'effectif (soit 73 femmes) n'a pas reçu de chimiothérapie, et s'additionnent, à M0, aux 34 femmes sans aménorrhée chimio induite. (107 patientes, ayant des cycles avant de commencer le TAM). Malheureusement, les données manquantes à M24 rendent difficiles les conclusions, ne permettant d'évaluer que 111 patientes sur les 194 initiales: 54 ont encore des cycles (48,6%) [47].

Il reste donc mal aisé de prévoir l'effet du TAM seul sur des patientes ayant des cycles : KIM a montré en 2016, sur 59 patientes non ménopausées et n'ayant reçu que du Tamoxifène (dans le cadre de CCIS), que 36 femmes étaient aménorrhéiques et 23 avaient gardé leurs cycles [73]: seul le taux de FSH est significativement différent, plus élevé chez les femmes en aménorrhée. La prévalence de l'aménorrhée de 61% chez des femmes d'âge moyen de 42 ans est à prendre en considération, mais il s'agit d'une étude revue rétrospectivement, et on ne connait pas le statut hormonal après l'arrêt du traitement.

BERLIERE en 2013 (étude franco-belge) conclut également que l'aménorrhée n'est pas un critère suffisant pour définir le statut hormonal et que les dosages d'œstradiol ne sont pas assez informatifs [36] : les auteurs, ont comparé les données concernant 68 femmes traitées par TAM seul et 70 femmes traitées par TAM après chimiothérapie, suivies régulièrement tous les 3 mois, pendant 3 ans. La réponse ovarienne au TAM ne semblait pas influencée par l'administration préalable d'une chimiothérapie. En effet, 4.6% des femmes traitées par TAM seul ont gardé des cycles réguliers pendant tout le suivi versus 2.9 % pour les femmes ayant eu une chimiothérapie préalable. En revanche, dans les deux groupes, la plupart des femmes (58% et 55.8%) ont présenté une oligo-ménorrhée importante. Les taux d'estrogènes observés (élevés pour les patientes avec cycles réguliers après les traitements, bas pour les patientes

avec oligo-ménorrhée importante voire aménorrhée) ne mettaient pas en évidence de différences en termes de survie sans rechute ou de survie globale.

Les notions les plus récentes sont favorables au dosage de l'AMH qui semble le seul paramètre fiable [74].

En ce qui concerne les 43 patientes (60%) ayant reçu une chimiothérapie avant le traitement par TAM :

- 77 % d'entre elles (n = 33) ont présenté une aménorrhée chimio-induite persistante à M0, c'est-à-dire au commencement du traitement par TAM, dans un délai médian de 3 mois après le début de la chimiothérapie. Parmi celles-ci, la moitié a repris des cycles dans un délai médian de 9 mois.
- 23, 3% (n=10) n'ont pas présenté d'aménorrhée chimioinduite : 4 ont eu un arrêt des cycles sous TAM (40%). Parmi ces 4 patientes, 3 ont eu une reprise des cycles dans un délai de 1, 4 et 8 mois.

En analyses bivariées, les facteurs favorisant la reprise des cycles après aménorrhée chimio induite étaient un **taux de FSH<20 mU/ml** (HR=2.50, 95%CI [1.49 ;4.15]), un **taux de E2>20 pg/ml** (HR=2.31, 95%CI [1.29 ;4.15]) et un **âge < 40 ans** (HR=2.46, 95%CI [1.49 ;4.05]).
En analyse multivariée, seuls le taux de FSH<20 mU/ml (HR= 1.84, 95%CI [1.02;3.31], et l'âge < 40 ans (HR=1.93, 95%CI [1.08;3.46]) étaient significativement liés à la reprise des cycles.

Ainsi que mentionné plus haut, l'évaluation du statut hormonal après chimio a fait l'objet de très nombreuses publications, et beaucoup d'auteurs sont à la recherche d'un nomogramme fiable, qui reste à ce jour inconnu [75–77]. La difficulté majeure réside dans la constitution des données relevées : toutes les études rétrospectives se heurtent à des informations sporadiques et mal vérifiables, et ce n'est pas mieux quand il s'agit de faire appel au souvenir des patientes. Beaucoup d'entre elles ne prennent pas en compte la prescription du TAM qui, nous l'avons vu, modifie possiblement les cycles et les dosages [78].
Lors de relevés prospectifs dans le cadre d'études programmées, le manque des données au cours du temps augmente, et s'il y a plusieurs centres participants, les valeurs et la date des recueils des constantes hormonales sont souvent variables. Les dosages du 17 beta estradiol

varient d'un jour à l'autre lorsqu'une femme est réglée et peut prêter à confusion dans l'interprétation.

Il n'en reste pas moins que ces incertitudes génèrent plusieurs difficultés : la réversibilité dans le cadre de la fertilité ultérieure et de la contraception. Il demeure par ailleurs, depuis l'avènement des IA, totalement contre-indiqués chez la femme non ménopausée, le risque toujours possible d'un passage trop précoce à cette thérapeutique avec le risque réel d'une reprise ovarienne délétère [37,79,80]. Toutes les études concordent pour affirmer l'absence de fiabilité de l'aménorrhée en termes de prédiction hormonale de même que les dosages des estrogènes, pourtant utilisés dans la randomisation de l'étude SOFT.

Il est également unanime de constater que les variations hormonales des cycles peuvent avoir lieu jusqu'à deux ans et même au-delà. Le dosage de la FSH semble être le moins mauvais indice, en l'absence du dosage couteux et non pratiqué en routine de l'AMH, même si l'on connaît les perturbations possibles liées au TAM [81].

Les constatations de notre étude sont donc en accord avec les données des études de la littérature. L'âge garde une valeur prédictive indéniable.

Perspectives et conclusion

Notre étude initiale et complétée par nos relevés dans les dossiers, permet un éclairage intéressant et global. A travers le rapport des observations de suivi au cours du temps, l'analyse de notre sous-groupe a, d'une part, montré que la persistance du traitement par Tamoxifène est satisfaisante, et d'autre part, a offert une opportunité rare de suivi à très long terme avec des données validées et contrôlées.

Malgré ses effets secondaires, variables d'une patiente à l'autre, le Tamoxifène reste la molécule importante dans le traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée. Le bénéfice attendu n'est plus à démontrer sur le plan carcinologique. La prédiction de l'évolution du statut hormonal sous TAM est une équation complexe, où l'âge et l'éventuelle aménorrhée chimio-induite à l'introduction du traitement semblent tenir une place prépondérante. Les effets secondaires du TAM sont bien connus pour la plupart, certains sont encore discutés de nos jours.

Le recul que nous apportent ces données, permet de pouvoir délivrer une information plus concrète et détaillée aux patientes, avant la mise en route d'un traitement par Tamoxifène. Même s'il n'est pas vraiment possible de prévoir dans quel groupe la patiente va se situer, cela permet, pour la patiente, de mieux comprendre les mécanismes en jeu, d'être informée et également de poser des questions souvent restées sans réponse car non formulées. Cela devrait potentiellement être un facteur de meilleure observance.

Par ailleurs, une consultation initiale dédiée semble fondamentale, car ce traitement oral survient après un parcours souvent difficile, tant dans l'acceptation des traitements que dans la notion de risques ultérieurs de récidive, avec laquelle il va falloir apprendre à vivre. Il parait indispensable de savoir adapter au mieux le traitement, toujours dans un esprit de cohésion avec la patiente, dans le souci d'intégrer ce parcours thérapeutique dans un parcours global de vie.

Conflits d'intérêts: aucun

Tableaux et Figures

Age	42 [38 ;45]
Diagnostic entraînant la prescription de TAM	
Carcinome canalaire infiltrant	41 (75.93%)
Carcinome lobulaire infiltrant	10 (18.52%)
Carcinome tubuleux	2 (3.7%)
Carcinome mucineux	1 (1.85%)
Atteinte ganglionnaire au diagnostic	
Positif : N+	21 (38.18%)
Négatif : N-	34 (62.82%)
Récidive, cancer controlatéral	7 (14%)
Antécédents familiaux :	
Cancer du sein	16 (29.6%)
Cancer de l'ovaire	0
Recherche de mutation génétique	25 (45,45%)
Positive	4 (16%)
BRCA1	1 (25%)
BRCA2	3 (75%)
Traitements :	
Chirurgie : - Conservatrice + curage - Radicale + curage - Non	 29 (52.7%) 22 (40%) 4 (7.3%)
Radiothérapie	47 (85.4%)
Chimiothérapie	43 (78.2%)

Tableau 1 : Caractéristiques des 55 patientes de la cohorte de NANCY et des traitements réalisés avant la mise sous TAM

Causes d'arrêt du TAM	Nombre de cas	Délai d'arrêt du TAM (mois)
Ménopause supposée	8	24, 36, 42, 48, 54
Récidive	4	2, 24, 54, 60
Effets secondaires simples : bouffées de chaleur principalement	3	12 et 18
Ménopause suite à une annexectomie bilatérale (découverte mutation BRCA2)	1	36
Saignement	1	56
Phlébite	1	12
Embolie Pulmonaire	1	59
Pancréatite aigüe	1	2
Amaurose transitoire	1	36

Tableau 2 : Description des raisons et des délais d'arrêt du TAM chez les vingt-et-une patientes ayant arrêté le TAM avant 5 ans

	Toute la population	Patientes sans chimiothérapie	Patientes avec aménorrhée chimio induite	Patientes avec chimiothérapie sans aménorrhée
Effectif	N=55	N=12	N=33	N=10
FSH (mU/ml)				
0	55.3 [8.2;86.2]	7.4 [6.7;39.8]	75 [43;92.1]	9.7 [5.4;35.6]
3	22.2 [9.6;46]	16.5 [7.9;35.4]	41.2 [21;56.3]	9.9 [7.1;11]
6	32.6 [9.6;44.7]	18.8 [7.5;33.5]	41.9 [20.6;50.6]	12.6 [8.9;32.8]
12	23 [8.9;35.3]	10.2 [7.5;27.7]	29 [10;45.4]	14.5 [8.5;16.5]
24	20 [9.3;23.5]	15.7 [8.1;20.8]	19.8 [11.7;23.2]	22.7 [12.4;34.9]
E2 (pg/ml)				
0	31.4 [18.2;106]	106 [82;184]	20 [14.6;68.2]	63 [22.4;95]
3	64.5 [17.4;291.3]	140 [19.7;342]	37.2 [11;66]	264.5 [211;321.1]
6	27.3 [16.2;359]	132.2 [18;732]	19.1 [13.5;298.1]	217.5 [112;498]
12	46.5 [13.2;324.5]	47 [17;619]	35 [12;202.6]	112.2 [28;591]
24	37.1 [15.5;450.8]	105 [20;574]	26 [15.2;334.2]	48.2 [15.7;426]

Tableau 3 : Taux d'E2 et de FSH au cours du traitement par TAM (médianes et intervalles interquartiles), en fonction du traitement ou non par chimiothérapie

	Sans reprise des cycles	Avec reprise des cycles	
Effectif	N=16	N=17	
FSH (mU/ml)			
0	88.8 [60.8;99.5]	70 [23.2;84.4]	(0/17)
3	52.9 [40.3;78.1]	22 [8.5;45.3]	(1/17)
6	47 [41.5;67.5]	31.1 [7.7;42.8]	(6/17)
12	38.5 [29.4;52.3]	31.9 [27.9;40.2]	(11/17)
24	22 [20.3;35.9]	19.8 [19.5;20.1]	(13/17)
E2 (pg/ml)			
0	19.9 [10.6;28]	20 [19.3;143]	(0/17)
3	19.1 [10.5;41.5]	63 [11;426.5]	(1/17)
6	15.1 [9;18.1]	330.6 [20;571]	(6/17)
12	12.6 [11.6;20]	15 [7.5;166]	(11/17)
24	17.3 [15.2;26]	247.1 [26.1;468]	(13/17)

Tableau 4 : Taux d'E2 et de FSH chez les 33 patientes en aménorrhée chimio induite selon la reprise ou non des cycles. Seules les valeurs avant la reprise éventuelle des cycles sont présentées. Le nombre de patientes avec reprise de cycle en fonction du temps est indiqué entre parenthèses.

Durée de suivi en années	Nombre cumulé de patientes ayant arrêté leur suivi	Nombre de patientes restantes	% de patientes restantes
2	1	54	98.2%
5	5	50	90.90%
10	21	34	61.81%
15	38	17	30.90%
18	55	0	0

Tableau 5 : Nombre de patientes restantes et ayant arrêté leur suivi en fonction des années de suivi

Type de récidive	Localisation des récidives à distance	Délai (en années) entre le début du TAM et la survenue d'une récidive
Loco-régionale		2
Loco-régionale		2
Loco-régionale		5
Loco-régionale		5
Loco-régionale		9
Loco-régionale		10
A distance	Pulmonaire, hépatique, médiastinale	3
A distance	Osseuse	6
A distance	Cérébro- Méningée	9
A distance	Vertébrale et hépatique	9
A distance	Pleuro-pulmonaire et hépatique	10
A distance	Pulmonaire et osseuse	11
A distance	Osseuse, ganglionnaire, sous claviculaire	13
A distance	Osseuse et pulmonaire	14

Tableau 6 : Type de récidive et délai depuis le début du TAM chez les 14 patientes ayant présenté une récidive

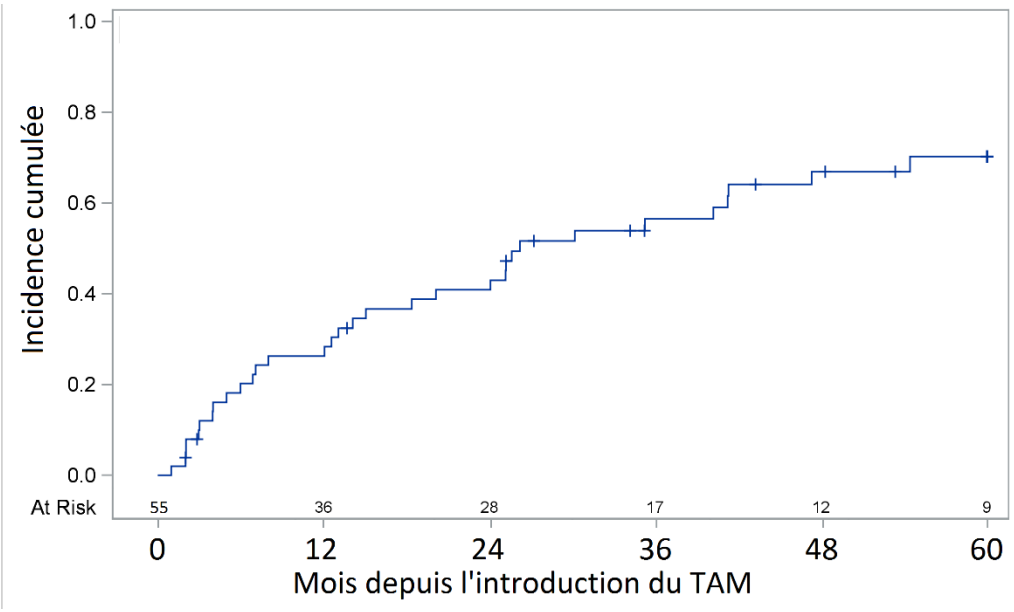


Figure 1 : Incidence cumulée de l'apparition de kystes sous TAM

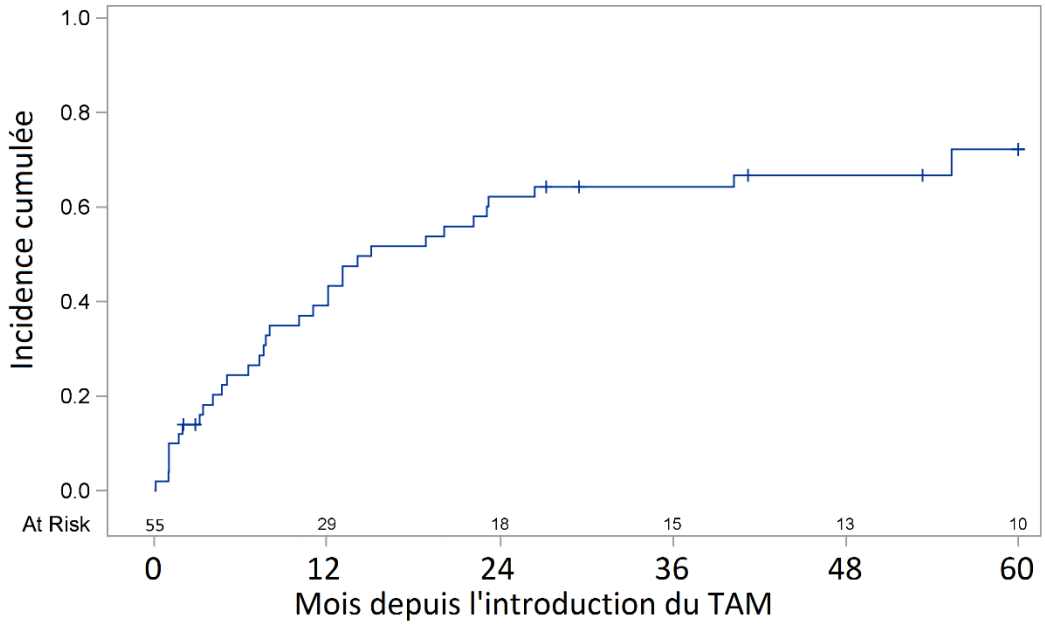


Figure 2 : Incidence cumulée de l'apparition de bouffées de chaleur sous TAM

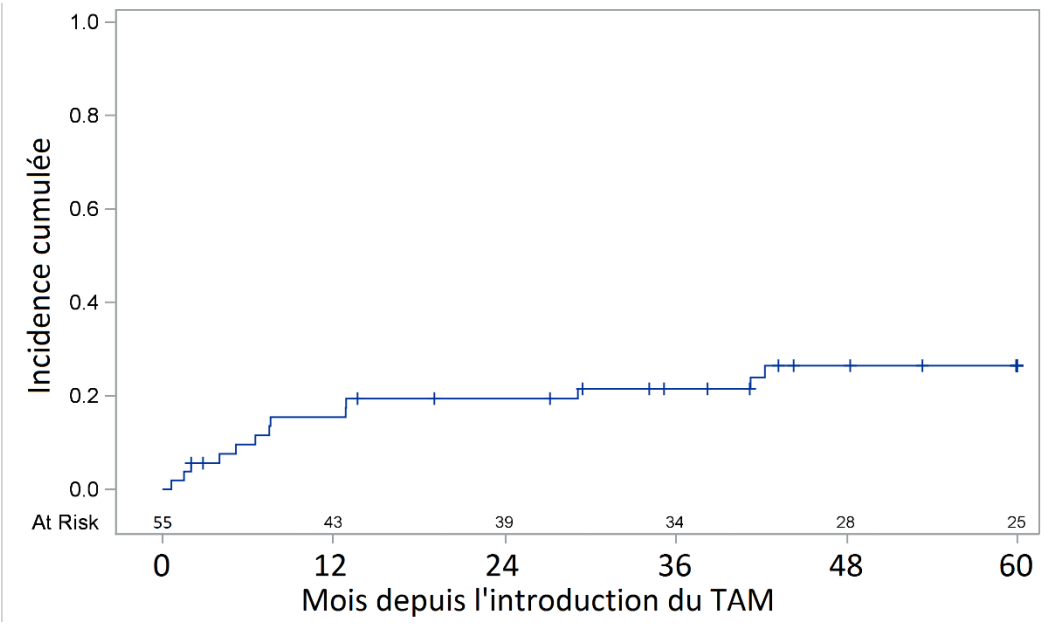


Figure 3 : Incidence cumulée de l'apparition de douleurs pelviennes sous TAM

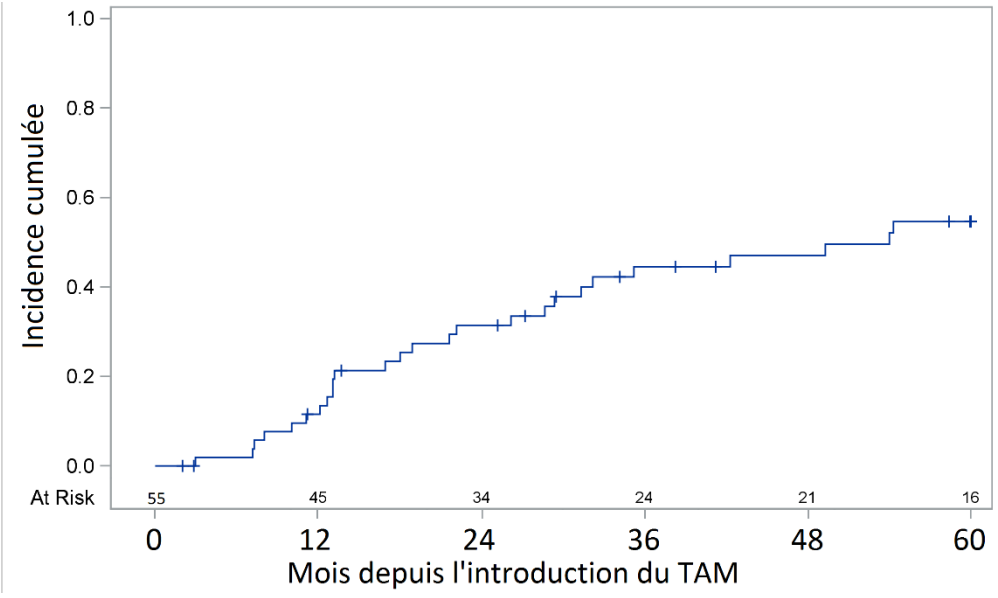


Figure 4 : Incidence cumulée de la prise de poids sous TAM

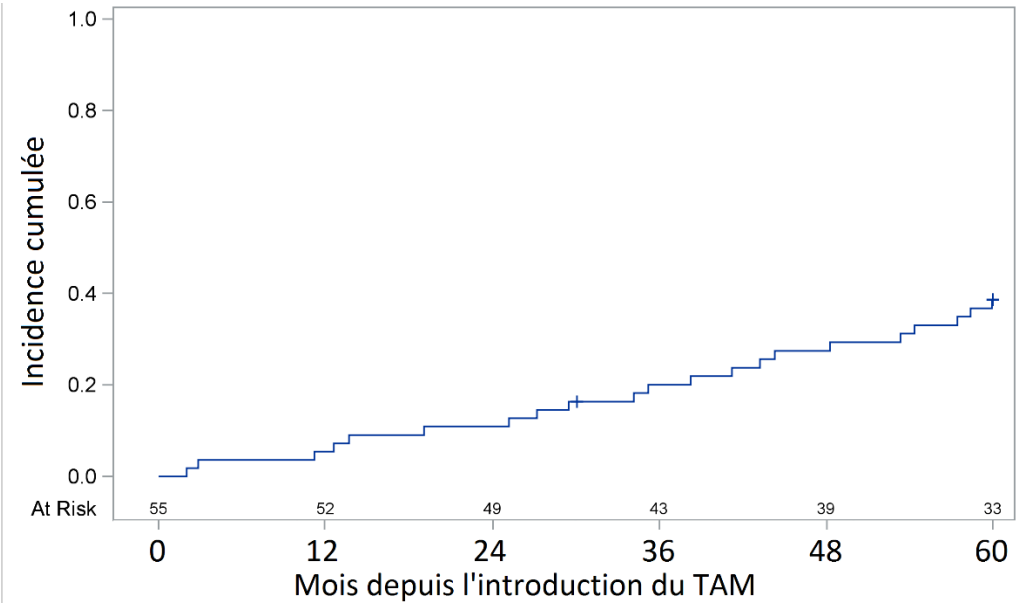


Figure 5 : Incidence cumulée d'arrêt du TAM

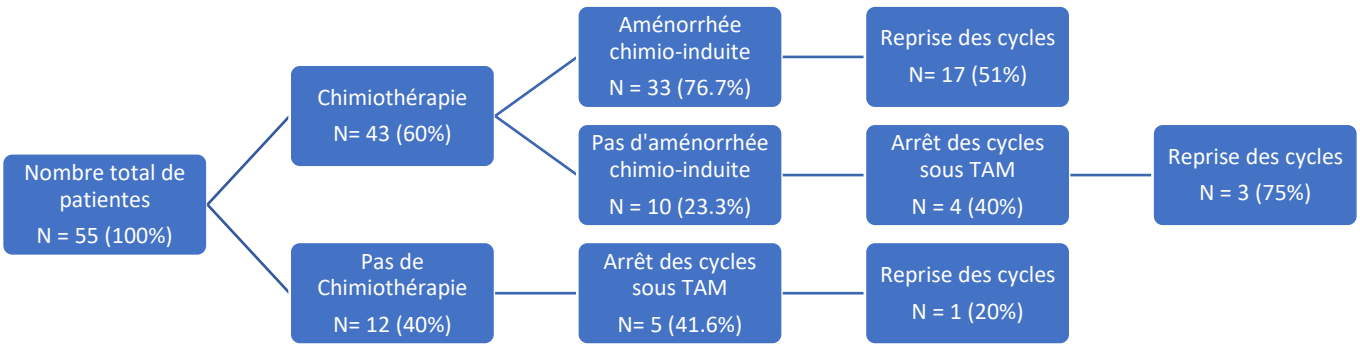


Figure 6 : Schéma explicatif de l'évolution du statut hormonal de la cohorte étudiée en fonction de l'exposition ou non à une chimiothérapie

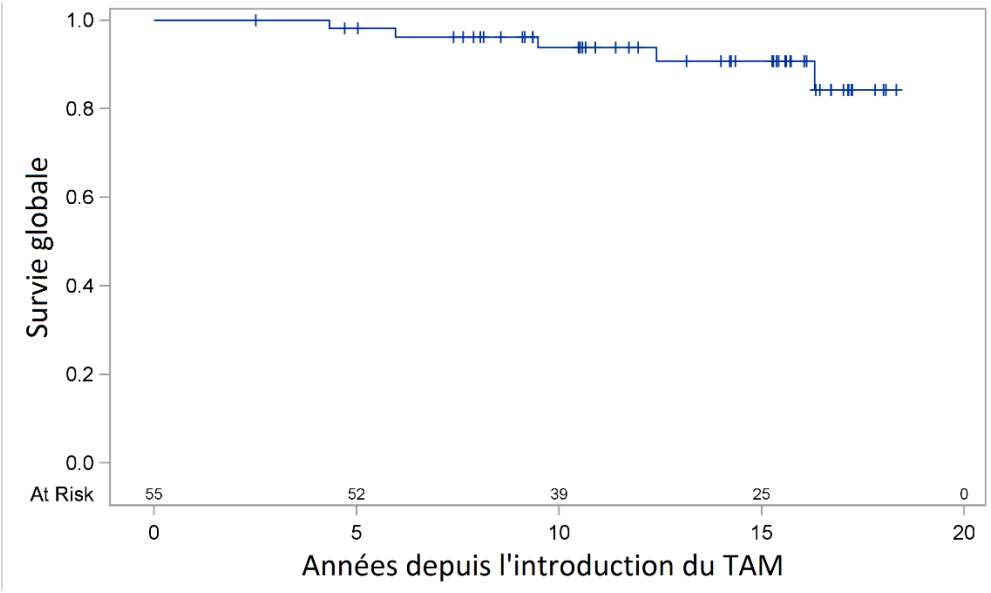


Figure 7 : Survie globale

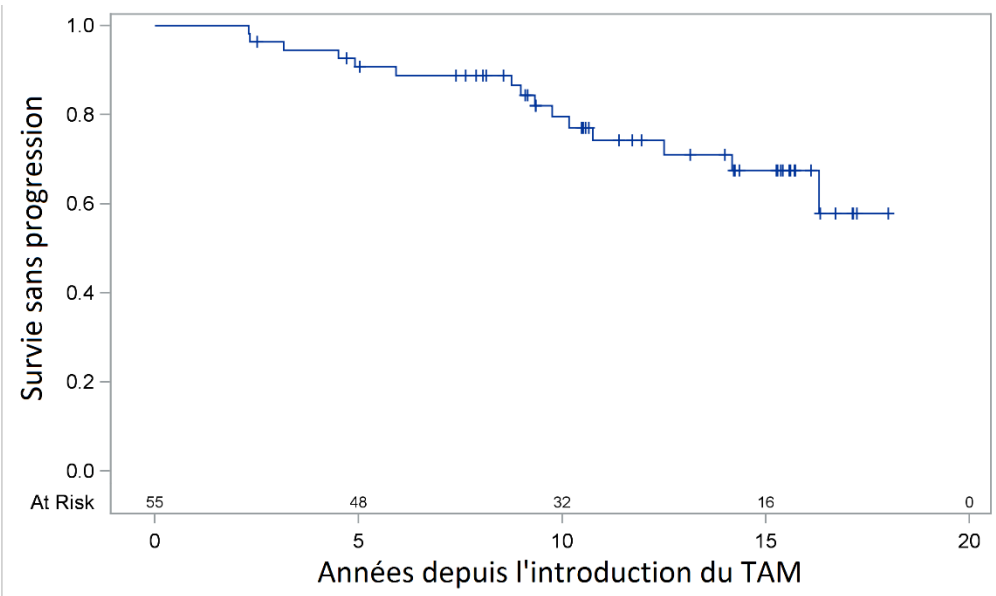


Figure 8 : Survie sans progression

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A travers les résultats de notre étude, le statut hormonal des femmes non ménopausées traitées pour un cancer du sein, apparaît plus clair, malgré sa complexité.

Le recul important que nous avons apporté à travers ce suivi médian de 14 ans, a pour but d'améliorer la qualité de l'information délivrée à la patiente, avant la mise en route d'un traitement par TAM, et par conséquent d'en augmenter l'adhésion.

De surcroît, l'observance et la persistance devraient s'en trouver améliorées.

1. TAM et suppression de la fonction ovarienne (SFO)

Bien que le TAM soit le standard de traitement chez les patientes surexprimant les récepteurs hormonaux, il existe d'autres combinaisons, récemment investiguées, associant la suppression de la fonction ovarienne à l'aide d'analogues de la LH-RH (aLHRH) au TAM ou à un AI. Pour autant, les opinions retrouvées dans la littérature scientifique sont divergentes quant au bénéfice clinique apporté par ces associations.

Les deux essais complémentaires Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) et Tamoxifen and EXemestan Trial (TEXT) s'instaurent au cœur des controverses visant à mieux définir l'emploi de l'hormonothérapie pour les femmes pré ménopausées avec un cancer du sein RH+. Les objectifs de ces essais sont d'évaluer l'intérêt d'associer la suppression de la fonction ovarienne (SFO) au TAM, et d'étudier si un traitement par IA est plus efficace que le TAM chez les femmes non ménopausées traitées par SFO.

Il en résulte que, le fait de combiner l'hormonothérapie à la SFO apporte un bénéfice clinique plus important chez les patientes avec un âge inférieur à 35 ans pour lesquelles on relève une réduction du risque de rechute avec une survie sans maladie de 78,9% et de 83,4% pour les bras SFO + TAM et SFO + exemestane, respectivement par comparaison au bras TAM seul (67,7%)[82–84].

L'analyse combinée de ces deux essais, permettant d'en augmenter la puissance statistique, a pour but de comparer TAM + SFO avec Exemestane + SFO. Il a été mis en

évidence que la SFO associée à un IA était plus efficace que la SFO associée au TAM (91.1% vs 87.3%) en termes de survie sans rechute, sans gain en survie globale à 68 mois de suivi [85].

Leur actualisation à 8 ans [86] confirme la supériorité de l'association SFO + TAM par rapport au TAM seul en termes de survie sans maladie et de survie globale, mais aussi la supériorité de l'association SFO + exemestane par rapport à l'association SFO + TAM en termes de survie sans maladie et de survie sans récidive à distance.

Ces avancées cliniques ont conduit à une modification des référentiels d'hormonothérapie en pré-ménopause, avec des recommandations révisées de la part des experts.
Depuis 2016, l'ASCO recommande d'appliquer la SFO associée au TAM ou à un IA, chez les femmes jeunes dites *à haut risque de récidive*.
L'avantage majeur de cette proposition est que le blocage ovarien, s'il s'avère trop lourd à supporter, peut être levé, sans conséquences délétères.
Par ailleurs, le blocage ovarien bénéficie à la densité osseuse, pour les femmes sous Tamoxifène, ne créant pas les dégâts attendus d'une suppression supra physiologique d'estrogènes associée à la SFO [87,88].
Dans les cas les plus préoccupants, il est possible de proposer un blocage ovarien puis un traitement par IA, et ce, pendant 5 ans. La tolérance de ce traitement reste un grand point d'interrogation.
La prolongation de ces traitements est envisagée, mais le challenge reste la définition du haut risque de récidive. Qui justifie d'une prolongation de traitement ? et qui arrive jusqu'aux 5 ans de TAM initiaux [43,89] ?

Ces données ont entraîné une évolution des pratiques puisqu'en janvier 2019, une étude portugaise a constaté une augmentation de l'utilisation de la SFO après 2014. Un quart des femmes non ménopausées ont reçu une SFO en adjuvant, dont plus de 30% en association avec une IA, avec un bénéfice en terme de survie globale [90].

2. TAM et effets secondaires

La liste des effets secondaires recensés sous TAM dans la littérature et auprès de nos patientes est longue : dépression, pertes vaginales, asthénie, alopécie…

La prescription du TAM arrivant après tous les autres traitements néo-adjuvants ou adjuvants, la première difficulté est l'imputabilité de ce symptôme au traitement en question, ce qui n'est pas toujours évident surtout chez les femmes en aménorrhée chimio-induite et/ou en pré-ménopause au diagnostic de leur cancer.

Ensuite, se pose rapidement la question de la poursuite ou de l'éventuel arrêt du traitement. Pour les effets secondaires graves (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, cancer de l'endomètre, cataracte…) aucune difficulté ; mais ceux-ci sont rares et la problématique sera portée sur la thérapeutique ultérieure à adopter. Or pour les effets secondaires « mineurs » qui peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patientes non ménopausées, la balance bénéfice/risque pèse parfois trop lourd.

L'éducation thérapeutique des femmes au moment de débuter une hormonothérapie apparaît donc fondamentale, incluant notamment une information claire et précise sur les bénéfices attendus de leur traitement ainsi que l'existence d'éventuels effets indésirables souvent passagers.

3. Perspectives pour les dix prochaines années

L'incidence du cancer du sein est estimée à 58 968 cas incidents en 2017, pour 48 763 en 2012, alors qu'en 1980, elle était à 22 000.

La proportion des tumeurs hormonosensibles restant stable et importante, quelque soit l'âge, le challenge des dix prochaines années est celui de l'adhésion aux traitements, au cours du temps, qui dépendra de l'expertise du prescripteur et de la qualité des informations délivrées. De nombreux articles pertinents ne cessent de le rappeler [42,91–93].

La balance bénéfices/risques doit être acceptable pour la patiente, notamment par une implication forte du prescripteur dans la communication, avec une prise en compte des effets secondaires, un investissement dans l'éducation thérapeutique, la

connaissance du mode de vie de la patiente afin d'intégrer une modification de l'hygiène de vie si nécessaire, incitant à lutter contre la sédentarité et le surpoids.

Par ailleurs, une *consultation initiale dédiée* semble fondamentale, car il ne faut jamais oublier que ce traitement oral survient après un Parcours souvent difficile, tant dans l'acceptation des traitements que dans la notion de risques ultérieurs de récidive, avec laquelle il va falloir apprendre à vivre.

Les patientes arrivent donc à cette étape dans un état d'esprit des plus perplexe, et rien ne sert de prescrire, si l'on n'a pas appréhendé le contexte, ce qu'elles craignent, ce qu'elles ressentent, et comment elles vivent leur quotidien de l'après [43].

Par ailleurs, les grandes institutions de santé se tournent vers la méthode des patients traceurs, la formation de patients experts, et la prise en compte des retours patients [94–96].

C'est donc dans une volonté de changement en profondeur de la relation médecin-soigné que se trouve probablement une des clefs du futur, en considérant la patiente en tant que partenaire dans une cogestion.

4. Conclusion

Malgré ses effets secondaires variables d'une patiente à l'autre, le TAM a révolutionné la prise en charge des patientes surexprimant les récepteurs hormonaux, et a conquis l'arsenal thérapeutique en devenant le standard de traitement.

Le bénéfice attendu n'est plus à démontrer sur le plan carcinologique, et il est en règle générale bien toléré par les patientes malgré quelques petits tracas occasionnels. La prédiction de l'évolution du statut hormonal sous TAM est une équation complexe, où l'âge et l'éventuelle aménorrhée chimio-induite à l'introduction du traitement semblent tenir une place prépondérante. L'hyperoestrogénie et l'apparition de KO ajoutent une difficulté supplémentaire.

Ainsi, la prescription de l'hormonothérapie s'est considérablement complexifiée, passant de deux attitudes standards à une quantité de schémas thérapeutiques différents.

En effet, les décisions thérapeutiques incombant cette population, requièrent une approche multidisciplinaire prenant en compte non seulement les caractéristiques cliniques, mais également d'autres considérations comme la fertilité et la dimension psycho-sociale.

Il parait donc indispensable de savoir adapter au mieux le traitement, toujours dans un esprit de cohésion avec la patiente, dans le souci d'intégrer ce parcours thérapeutique dans un parcours global de vie.

ANNEXES

N° inclusion |__|__|__|__|__| Nom |__|__|__| Prénom |__|__|

FICHE D'ENREGISTREMENT
DES PATIENTES **NON** MENOPAUSEES SOUS TAMOXIFENE

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

Centre : .....

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

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

Statut hormonal au Diagnostic : ⇨ Cycles spontanés réguliers ❑
⇨ Cycles spontanés irréguliers ❑
⇨ Pilule ❑
laquelle.....
⇨ Progestatifs ❑
lesquels : .....
⇨ Stérilet ❑

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

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

Aménorrhée induite : non ❑ oui ❑,en clair .....

Antécédent familial de cancer : non ❑ Sein ❑ Ovaire ❑

Dystrophie ovarienne antérieure : non ❑ oui ❑,en clair.....

1ère CONSULTATION : Information + consultation gynécologique

Date : |__|__|__|__|__|__|__|__|

Echographie pelvienne avant le traitement : Normale ❑ Pathologique ❑
Si pathologique .....

Dosages hormonaux au 10 ème jour : FSH |__|__| 17 ß oestradiol |__|__| |__|__|

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

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

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

N° inclusion |__|__|__|__|__| Nom |__|__|__| Prénom |__|__|

BILAN A TROIS MOIS

Date |__|__|__|__|__|__|__|__|

Observation des cycles pendant le début du traitement

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

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

Dosages hormonaux : FSH |___| 17 ß oestradiol |___| |___|

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

Traitements ajoutés :
Pour les bouffées de chaleur, lesquel (si progestatifs, lesquels).....
.....
Autres.....

BILAN IDENTIQUE A 6 MOIS

Date : |__|__|__|__|__|__|__|__|
Cycles conservés : OUI ❑ NON ❑

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

Dosages hormonaux : FSH |___| 17 ß oestradiol |___| |___|

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé
Normale ❑ Pathologique ❑ Si pathologique en clair .....
Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels).....
(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

BILAN A 1 AN

Date : |__|__|__|__|__|__|__|__|
Cycles conservés : OUI ❑ NON ❑

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

Dosages hormonaux : FSH |___| 17 ß oestradiol |___| |___|

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé
Normale ❑ Pathologique ❑ Si pathologique en clair .....
Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels).....
(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

N° inclusion |__|__|__|__|__| Nom |__|__|__| Prénom |__|__|

FICHE D'ENREGISTREMENT (2)

DES PATIENTES **NON** MENOPAUSEES SOUS TAMOXIFENE

BILAN A 2 ANS

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

Date : |__|__|__|__|__|__|__|__| **DDR :** |__|__|__|__|__|__|__|__|

Cycles conservés : OUI ☐ NON ☐

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

Dosages hormonaux : FSH |___| 17 ß oestradiol |___| (Valeur) |___| (Unité)

Date Dosages hormonaux : |__|__|__|__|__|__|__|__|

Echographie pelvienne (au 10ème jour si cycles conservés; n'importe quand si cycles non conservé
Normale ☐ Pathologique ☐ Si pathologique en clair .....
Traitements médicaux ou chirurgicaux (lesquels).....
(* Si commentaires, veuillez les noter sur une fiche détachée).

Signature :

BIBLIOGRAPHIE

[1] INCA - Les cancers en France n.d. https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/.

[2] Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. Br J Cancer 1971;25:270–5.

[3] Gorodeski GI, Beery R, Lunenfeld B, Geier A. Tamoxifen increases plasma estrogen-binding equivalents and has an estradiol agonistic effect on histologically normal premenopausal and postmenopausal endometrium. Fertil Steril 1992;57:320–7.

[4] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451–67.

[5] Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. Breast 2007;16 Suppl 2:S136-146. doi:10.1016/j.breast.2007.07.023.

[6] Bramwell VH, Pritchard KI. Tamoxifen added to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer: is it standard practice or still a subject for study? Eur J Cancer 1999;35:1625–7.

[7] Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Clin Oncol 1999;17:2659–69. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2659.

[8] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–88.

[9] Cuzick J, Baum M. Tamoxifen and contralateral breast cancer. Lancet 1985;2:282.

[10] Delozier T, Switsers O, Génot JY, Ollivier JM, Héry M, Namer M, et al. [Tamoxifen adjuvant delays early breast cancer. Results of a cooperative randomized trial]. Bull Cancer 1997;84:25–30.

[11] Delozier T, Switsers O, Génot JY, Ollivier JM, Héry M, Namer M, et al. Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). Ann Oncol 2000;11:515–9.

[12] Gray R, Davies C, Perry P. Tamoxifen for early breast cancer: better late than never. Ann Oncol 2000;11:505–7.

[13] Rea D, Poole C, Gray R. Adjuvant tamoxifen: how long before we know how long? BMJ 1998;316:1518–9.

[14] Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805–16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.

[15] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684–90.

[16] 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Journal of Clinical Oncology 31. doi:10.1002/central/CN-01007430.

[17] Groom GV, Griffiths K. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. J Endocrinol 1976;70:421–8.
[18] Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. J Natl Cancer Inst 1991;83:1488–91.
[19] Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. Cancer Res 1988;48:1026–9.
[20] Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Endocrine effects of adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen administration on node-positive patients with breast cancer. Cancer Res 1987;47:624–30.
[21] Cohen I, Figer A, Tepper R, Shapira J, Altaras MM, Yigael D, et al. Ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure: comparison between tamoxifen-treated and nontreated breast cancer patients. Gynecol Oncol 1999;72:202–7. doi:10.1006/gyno.1998.5201.
[22] Cohen I, Tepper R, Figer A, Flex D, Shapira J, Beyth Y. Successful co-treatment with LHRH-agonist for ovarian over-stimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure. Breast Cancer Res Treat 1999;55:119–25.
[23] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994;86:527–37.
[24] Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Int J Cancer 1998;76:325–30.
[25] Lasset C, Bonadona V, Chauvin F, Mignotte H, Brémond A. Risk of endometrial cancer in premenopausal women on tamoxifen. Lancet 1998;352:1476. doi:10.1016/S0140-6736(05)61308-6.
[26] Buijs C, Willemse PHB, Tinga DJ, Hollema H, de Vries EG, Mourits MJE. Side effects of therapy: case 2. Tamoxifen and uterine abnormalities. J Clin Oncol 2004;22:2505–7. doi:10.1200/JCO.2004.07.123.
[27] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771–84. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
[28] Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol 1997;66:233–7. doi:10.1006/gyno.1997.4739.
[29] Millet I, Badat N, Petit E. Cancer de l'endomètre induit : quelle place pour l'échographie ? EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/medecine/article/1064360/article/cancer-de-l-endometre-induit -quelle-place-pour-l- (accessed April 22, 2019).
[30] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical

Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652–62. doi:10.1093/jnci/dji372.
[31] Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. Cancer 2009;115:4442–9. doi:10.1002/cncr.24508.
[32] Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998;352:98–101. doi:10.1016/S0140-6736(98)85012-5.
[33] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687–717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
[34] Lesur A, Cutuli B, Teissier M-P, Luporsi E. [Role for aromatase inhibitors as adjuvant treatment of breast cancer in menopaused women: facts and questions in 2005]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:327–40.
[35] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1718–29. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1718.
[36] Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, Baurain J-F, Dellevigne L, Galant C, et al. Tamoxifen and ovarian function. PLoS ONE 2013;8:e66616. doi:10.1371/journal.pone.0066616.
[37] Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, Ortiz B, Martínez F, García A, 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 Oncol 2013;24:674–9. doi:10.1093/annonc/mds464.
[38] Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2014;89:27–42. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.07.007.
[39] Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P, Degrelle H, Namer M. Tamoxifen for adjuvant treatment of premenopausal women treated for breast cancer: Endocrine and gynaecological effects. References En Gynecologie Obstetrique 2003;10:21–6.
[40] Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. J Clin Oncol 2006;24:1332–41. doi:10.1200/JCO.2005.03.0783.
[41] Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). The Breast 2017;35:203–17. doi:10.1016/j.breast.2017.07.017.
[42] Luschin G, Habersack M. Oral information about side effects of endocrine therapy for early breast cancer patients at initial consultation and first follow-up visit: an online survey. Health Commun 2014;29:421–6. doi:10.1080/10410236.2012.743096.
[43] Lesur A, Barlier C. Rétrospective sur 20 ans de prescriptions d'hormonothérapie : quels enseignements pour le futur? n.d. https://www.edimark.fr/lettre-senologue/retrospective-sur-20-ans-prescriptions-hormonotherapie-quels-enseignements-futur.

[44] Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. Breast Cancer Res Treat 2013;138:325–8. doi:10.1007/s10549-013-2422-4.
[45] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2012;134:459–78. doi:10.1007/s10549-012-2114-5.
[46] Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;126:529–37. doi:10.1007/s10549-010-1132-4.
[47] El Hamdaoui S. Tolérance du tamoxifène en traitement adjuvant chez les femmes non ménopausées traitées pour un cancer du sein 2015.
[48] Pritchard KI, Sousa B. Long-Term Follow-Up of Women in Trials of Adjuvant Therapy for Breast Cancer: Is It Still Important? JCO 2011;29:1651–2. doi:10.1200/JCO.2010.34.2766.
[49] Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R, et al. Long-Term Benefits of 5 Years of Tamoxifen: 10-Year Follow-Up of a Large Randomized Trial in Women at Least 50 Years of Age With Early Breast Cancer. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2011:15.
[50] van Herk-Sukel MPP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Herings RMC. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. Breast Cancer Research and Treatment 2010:843. doi:10.1007/s10549-009-0724-3.
[51] Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Chia SK, Gotay CC. Understanding adjuvant endocrine therapy persistence in breast Cancer survivors. BMC Cancer 2018;18:732. doi:10.1186/s12885-018-4644-7.
[52] Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. Ann Oncol 2012;23:882–90. doi:10.1093/annonc/mdr330.
[53] Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: Antitumour treatment. Cancer Treatment Reviews 2002;28:165–80. doi:10.1016/S0305-7372(02)00036-1.
[54] Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. Am J Obstet Gynecol 1996;174:141–4.
[55] Shushan A, Peretz T, Mor-Yosef S. Therapeutic approach to ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. Int J Gynaecol Obstet 1996;52:249–53.
[56] Han W, Kim H, Ku S-Y, Kim SH, Choi YM, Kim JG, et al. Ovarian cysts during tamoxifen use may affect the prognostic markers of premenopausal breast cancer. Gynecological Endocrinology 2013;29:16–9. doi:10.3109/09513590.2012.705374.
[57] Smith SG, Sestak I, Howell A, Forbes J, Cuzick J. Participant-Reported Symptoms and Their Effect on Long-Term Adherence in the International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS I). J Clin Oncol 2017;35:2666–73. doi:10.1200/JCO.2016.71.7439.

[58] Rosenberg. Symptoms and Symptom Attribution Among Women on Endocrine Therapy for Breast Cancer 2015. https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/full/10.1634/theoncologist.2015-0007 (accessed September 1, 2019).
[59] Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, et al. Management of Hot Flashes in Patients Who Have Breast Cancer With Venlafaxine and Clonidine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. JCO 2011;29:3862–8. doi:10.1200/JCO.2010.33.1298.
[60] Binkhorst L, Mathijssen, Jager, Gelder. Individualization of tamoxifen therapy: Much more than just CYP2D6 genotyping n.d.
[61] Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;108:421–6. doi:10.1007/s10549-007-9612-x.
[62] Kelly CM, Pritchard KI. CYP2D6 Genotype as a Marker for Benefit of Adjuvant Tamoxifen in Postmenopausal Women: Lessons Learned. J Natl Cancer Inst 2012;104:427–8. doi:10.1093/jnci/djs139.
[63] Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L, ATAC Trialists' Group. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:1143–8. doi:10.1016/S1470-2045(08)70259-6.
[64] Pritchard KI. Endocrine symptoms to predict risk of recurrence? LANCET ONCOLOGY 2008:1117.
[65] Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1991;9:286–94. doi:10.1200/JCO.1991.9.2.286.
[66] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999;17:120–9. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.120.
[67] Yeo W, Mo FKF, Pang E, Suen JJS, Koh J, Loong HHF, et al. Profiles of lipids, blood pressure and weight changes among premenopausal Chinese breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. BMC WOMENS HEALTH 2017;17. doi:10.1186/s12905-017-0409-8.
[68] Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ 2018;363:k3845. doi:10.1136/bmj.k3845.
[69] Creasman WT. What is the significance of gynecologic symptoms in the participants in the NSABP study? American Journal of Obstetrics & Gynecology 2011;205:511–2. doi:10.1016/j.ajog.2011.09.014.
[70] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. The Lancet Oncology 2015;16:67–75. doi:10.1016/S1470-2045(14)71171-4.
[71] Meiser B, Wong WKT, Peate M, Julian-Reynier C, Kirk J, Mitchell G. Motivators and barriers of tamoxifen use as risk-reducing medication amongst women at increased breast cancer risk: a systematic literature review. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2017;15:14. doi:10.1186/s13053-017-0075-8.
[72] Chien AJ, Duralde E, Hwang R, Tsung K, Kao C-N, Rugo HS, et al. Association of tamoxifen use and ovarian function in patients with invasive or pre-invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015;153:173–81. doi:10.1007/s10549-015-3511-3.

[73] Kim H, Han W, Ku S-Y, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Feature of amenorrhea in postoperative tamoxifen users with breast cancer. Journal of Gynecologic Oncology 2016;28. doi:10.3802/jgo.2017.28.e10.
[74] Kim M, Suh DH, Lee KH, Eom KY, Toftdahl NG, Mirza MR, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. J Gynecol Oncol 2019;30:e18. doi:10.3802/jgo.2019.30.e18.
[75] Meng K, Tian W, Zhou M, Chen H, Deng Y. 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. doi:10.1186/1477-7819-11-101.
[76] Tham Y-L, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The Rates of Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Patients Treated With Adjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by a Taxane. American Journal of Clinical Oncology 2007;30:126. doi:10.1097/01.coc.0000251398.57630.4f.
[77] Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica 2016;55:664–70. doi:10.3109/0284186X.2016.1155738.
[78] Zhang B, Wu J, Zheng R, Zhang Q, Wang MZ, Qi J, et al. Evaluation of menopausal status among breast cancer patients with chemotherapy-induced amenorrhea. Chin J Cancer Res 2018;30:468–76. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.04.10.
[79] Ortmann O, Pagani O, Jones A, Maass N, Noss D, Rugo H, et al. Which factors should be taken into 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;37:97–104. doi:10.1016/j.ctrv.2010.05.005.
[80] Hellemond. Efficacy of anastrozole after tamoxifen in early breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure - International Journal of Cancer - Wiley Online Library 2019. https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/full/10.1002/ijc.32093 (accessed September 1, 2019).
[81] Liem GS, Mo FKF, Pang E, Suen JJS, Tang NLS, Lee KM, et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. PLOS ONE 2015;10:e0140842. doi:10.1371/journal.pone.0140842.
[82] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. The New England Journal Of Medicine 2015;372:436–46. doi:10.1056/NEJMoa1412379.
[83] Pagani O, Regan MM, Francis PA. Are SOFT and TEXT results practice changing and how? Breast 2016;27:122–5. doi:10.1016/j.breast.2016.02.008.
[84] Rossi L, Pagani O. The Role of Gonadotropin-Releasing-Hormone Analogues in the Treatment of Breast Cancer. J Womens Health (Larchmt) 2018;27:466–75. doi:10.1089/jwh.2017.6355.
[85] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014;371:107–18. doi:10.1056/NEJMoa1404037.
[86] Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:122–37. doi:10.1056/NEJMoa1803164.

[87] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. J Clin Oncol 2006;24:675–80. doi:10.1200/JCO.2005.02.3515.
[88] Kyvernitakis I, Kostev K, Hadji P. The tamoxifen paradox-influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer. Osteoporos Int 2018;29:2557–64. doi:10.1007/s00198-018-4642-2.
[89] Wimmer K, Strobl S, Bolliger M, Devyatko Y, Korkmaz B, Exner R, et al. Optimal duration of adjuvant endocrine therapy: how to apply the newest data. Ther Adv Med Oncol 2017;9:679–92. doi:10.1177/1758834017732966.
[90] Ferreira AR, Ribeiro J, Miranda A, Mayer A, Passos-Coelho JL, Brito M, et al. Effectiveness of Adjuvant Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. Clinical Breast Cancer 2019. doi:10.1016/j.clbc.2019.06.003.
[91] Fallowfield L. There's many a slip twixt cup and lip: adherence issues in cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:118–9. doi:10.1038/ncponc1043.
[92] Liu Y, Malin JL, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. Breast Cancer Res Treat 2013;137:829–36. doi:10.1007/s10549-012-2387-8.
[93] Wuensch P, Hahne A, Haidinger R, Meißler K, Tenter B, Stoll C, et al. Discontinuation and non-adherence to endocrine therapy in breast cancer patients: is lack of communication the decisive factor? J Cancer Res Clin Oncol 2015;141:55–60. doi:10.1007/s00432-014-1779-z.
[94] Samuel CA, Turner K, Donovan HAS, Beckjord E, Cardy A, Dew MA, et al. Provider perspectives on barriers and facilitators to adjuvant endocrine therapy-related symptom management. Support Care Cancer 2017;25:3723–31. doi:10.1007/s00520-017-3799-0.
[95] Lagendijk M, van Egdom LSE, Richel C, van Leeuwen N, Verhoef C, Lingsma HF, et al. Patient reported outcome measures in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2018;44:963–8. doi:10.1016/j.ejso.2018.03.009.
[96] Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. Breast Cancer Res Treat 2018;167:615–33. doi:10.1007/s10549-017-4561-5.

VU

NANCY, le **02 juillet 2019**
Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **08 juillet 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10776**

NANCY, le **09 juillet 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Objectifs : Evaluer la tolérance du Tamoxifène en termes d'effets secondaires et statut hormonal, la persistance du traitement sur cinq ans et rapporter les données du suivi lointain (événements médicaux liés ou non à la maladie initiale).

Méthodes : La population étudiée est issue d'une étude prospective multicentrique ayant inclus des patientes entre janvier 2001 et novembre 2002 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, de 50 ans ou moins, traitées par Tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg, pour une durée prévue de 5 ans, en situation adjuvante, pour un cancer du sein, non ménopausées au diagnostic. Les données du suivi au-delà de 24 mois après l'introduction du Tamoxifène ont été recueillies rétrospectivement entre janvier et mars 2019.

Résultats : Chez ces 55 patientes, les incidences cumulées de l'apparition de kystes et de bouffées de chaleur à 5 ans, étaient respectivement de 68.5% et 77.6%. Parmi les 33 patientes en aménorrhée chimio-induite, la moitié ont eu une reprise de cycles dans un délai médian de 9 mois. Chez les 10 patientes sans aménorrhée chimio induite, 4 ont eu un arrêt des cycles sous TAM. Parmi elles, 3 patientes ont eu une reprise des cycles dans un délai de 1, 4 et 8 mois. 34 patientes (61.3%) avaient pris du TAM au moins 5 ans. A 15 ans, les survies globales et sans progression étaient respectivement 90.7% et 67.4%.

Conclusion : L'observation de la tolérance du traitement pendant les 5 ans et au-delà, contribue à la qualité des informations délivrées aux futures patientes débutant le traitement, permettant une meilleure compréhension et à terme une meilleure observance.

TITRE EN ANGLAIS Tolerance of Tamoxifen as an adjuvant therapy and the long-term follow up of 55 premenopausal women with breast cancer, cared for at the *Institut de Cancérologie de Lorraine,* and treated with Tamoxifen

THESE: MEDECINE – GYNECOLOGIE MEDICALE – ANNEE 2019

MOTS CLES: Cancer du sein; Tamoxifène; Femmes pré-ménopausées; Suivi à long terme; Aménorrhée chimio-induite

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex