

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Surveillance, dépistage et traitement des effets secondaires de l'hormonothérapie des cancers du sein

B. FLIPO *
(Nice)

Résumé

But - Le but de cette présentation est de contribuer à améliorer l'observance en démontrant que si l'hormonothérapie (HT) du cancer du sein présente des effets secondaires comme toute thérapeutique, ceux-ci ne doivent en aucun cas remettre en cause le bien-fondé et le bénéfice sécuritaire incontestable de cette prise en charge.

Matériels et méthode - Après un rappel des bénéfices de l'HT qui améliore de plus de 30 % la survie sans récurrence (SSR), nous décrivons les rares complications graves, et les effets secondaires de degrés variables avec le moyen de les dépister et de les gérer ou de les traiter.

Résultats et conclusions - Le gynécologue est, dans l'équipe multidisciplinaire, le mieux armé pour accompagner le traitement adjuvant qui va améliorer le pronostic de son cancer, voire le guérir. Cela passe obligatoirement par une bonne formation, la persuasion que les effets secondaires ne sont pas automatiques, et par la prise en charge

* Centre Antoine Lacassagne - Service de chirurgie sénologique et réparatrice - Avenue de Valombrose - 06189 Nice - E-mail : bernard.flipo@nice.fnclcc.fr

efficace et globale de cette iatrogénie si nécessaire. C'est à cette condition que l'observance va s'améliorer, entraînant une constante amélioration du pronostic.

Mots clés : observance, hormonothérapie, effets secondaires, bénéfice-risque

Alors que la prise en charge initiale est achevée, le traitement locorégional optimal radiochirurgical réalisé, la redoutée chimio terminée, va commencer « l'après cancer du sein ». Que voilà un concept à mi-chemin entre la Terre Promise et la boîte de Pandore ! La guérison, si elle n'est pas promise, n'est plus exclue ; mais reste à en fixer le prix !

L'opportunité et les indications de l'hormonothérapie furent réfléchies en *réunion de concertation pluridisciplinaire* (RCP) en fonction des thesaurus et guidelines en vigueur, régulièrement réactualisés. Il s'agit d'un **véritable contrat d'objectifs et de moyens** auxquels tous les acteurs peuvent participer ; et nous entendrons par acteurs tous les membres de l'équipe multidisciplinaire cancérologique réglementairement concernés (chirurgien cancérologue et/ou plasticien, chimiothérapeute, radiothérapeute, pathologiste, radiologue), **mais aussi le gynécologue s'il actualise ses connaissances et se donne le temps d'y participer.**

N'oublions pas la patiente qui, si elle ne participe pas à la RCP, reçoit la proposition de traitement et peut, ce qui est très clairement précisé par le plan Cancer et la loi Kouchner, l'accepter, la refuser et/ou la discuter dans le cadre de la « **décision partagée** », ce qui fait d'elle, de facto, un acteur décisionnel de son devenir. Notre propos n'est pas de commenter cette décision mais de l'acter, la rappeler, et en tenir compte.

Notre métier de gynécologue évolue comme et plus que tous les métiers.

Un nouvel aspect apparut ces dernières années, qui mérite d'être mis en exergue, est sa place de conseiller et gestionnaire de la santé de la femme lorsqu'elle est soumise aux aléas des autres maladies et de leur prise en charge. Ainsi, nous allons voir comment nous, gynécologues, pouvons au mieux **accompagner** professionnellement une patiente traitée pour un cancer du sein.

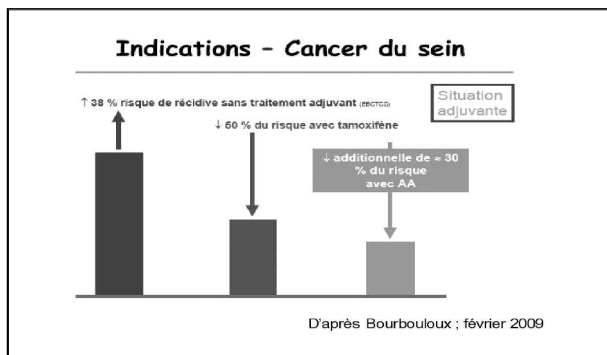
Le gynécologue, qui connaît la patiente avant sa maladie, avec sa vie gynécologique et son environnement, a une position privilégiée pour intégrer cet évènement nouveau, vécu comme un véritable tsunami de santé.

Mais il y a une condition sine qua none : le gynécologue doit s'appropriier (mesure 48) plus que par le passé les connaissances en cancérologie. Nous devons nous y astreindre et nous évaluer. Nos connaissances sont alors boostées et potentialisées, véritable « plus-value » de notre métier.

Le traitement adjuvant systémique est fondamental. Il a actuellement des bénéfices recherchés et des écueils à éviter ou minimiser.

Enfin, ne méconnaissons pas l'impact sociétal et médico-économique considérable, car mieux traité, le cancer du sein peut guérir, ou pour le moins survivre globalement plus longtemps. Ainsi, passé le chiffre de son incidence fluctuant aux environs de 40 000/an, il est beaucoup plus important de retenir sa prévalence d'environ 400 000 personnes qui sont considérées à tort ou à raison comme porteuses d'une **maladie chronique**, en l'absence de définition de... la **guérison**.

L'observance (des traitements adjuvants), qui se chiffre, est une condition d'une amélioration des guérisons et survies après traitement locorégional



L'observance est actuellement médiocre, puisque, si elle est difficile à chiffrer avec précision, la non-observance est estimée à 25~30 %.

L'OBSERVANCE NÉCESSITE 3 CONDITIONS DE LA PART DU GYNÉCOLOGUE

- La connaissance de la maladie
- La connaissance des traitements
- La connaissance de la personne malade

1. La connaissance de la maladie ; le dossier

Particularités du cancer de **cette** patiente qui est face à nous :

- taille, unifocalité, statut ganglionnaire ?,
- canalaire, lobulaire ou autre ?,
- aux facteurs histopronostics péjoratifs ?,
- facteurs prolifératifs sévères ou pas ?,
- récepteurs hormonaux ; surexpression HER,
- de première intention ou en récidive,
- a priori locale ou métastatique.

2. La connaissance de la personne malade ; la consultation

La consultation est le moment privilégié du face à face singulier entre le gynécologue et la patiente. C'est le moment où il faut créer le climat propice à l'échange. C'est le moment où la confiance qui s'installe va favoriser l'observance.

Elle va porter sur :

- son âge ; et particulièrement si elle est jeune, cela implique :
 - des facteurs proliférants agressifs possibles,
 - mais aussi un contexte à prendre en charge au regard de sa vie de jeune femme (contraception, fertilité, grossesse, sexualité, vie sociale et relationnelle),
 - voire un contexte de prédisposition familiale où le traitement adjuvant se partage entre curatif et prophylactique (études en cours),
- ou ménopausée [8],
- dans son histoire clinique mammaire :
 - quel type d'intervention a-t-elle subi ?,
 - lui a-t-on parlé et expliqué son plan personnalisé de soins (PPS) ? Lui a-t-on parlé de, ou réalisé une chimiothérapie ? Ou un traitement ciblé ? De l'agressivité gonadique possible des traitements ?,
 - connaît-elle ses facteurs pronostiques ? Est-elle de première intention ou en récidive ?
- son environnement personnel :
 - sur le plan social, personnel ou professionnel,
 - sur le plan médical avec ses possibles comorbidités,
 - sur le plan psychologique :
 - est-elle « battante », dépressive, en situation de refus ? Passive ? Résignée ? Négative ?,

- accepte-t-elle le traitement pour mettre toutes les chances de son côté ? Ou va-t-elle mettre des conditions et peser en fonction des effets collatéraux ?,
- est-elle confiante en l'équipe médicale ou « internet dépendante » ou les deux ?

3. La connaissance des traitements adjuvants systémiques

À l'heure de l'information maximum, du consentement éclairé et de la décision partagée, il n'est plus concevable de parler de l'hormonothérapie du cancer du sein qu'en étant valablement et professionnellement au courant. Savoir ce qui est sur internet n'est pas suffisant. La formation continue, quel qu'en soit le mode d'approche, auto-évaluée, est indispensable pour accompagner la patiente et lui donner les meilleures chances de se positiver sa balance bénéfice/risque.

Pourquoi le(s) traitement(s) systémique(s) adjuvant(s) ont-ils lieu d'être proposés [13] ?

Rôle : traiter la maladie micrométastatique (μM) ou résiduelle, statistiquement estimée avec des traitements (probabilistes) de plus en plus adaptés, voire ciblés, évalués et validés par les essais thérapeutiques avec niveaux de preuves (*www.adjuvantonline.com*).

Objectif : diminuer l'incidence de la récurrence locale, contralatérale et métastatique. Objectif essentiellement de concourir à conforter la guérison, mais peut-être également de participer à la chimio ou hormono-prévention, concept en cours d'études prometteuses, sans validation actuelle.

Le challenge : la maladie μM est un risque estimé (probabiliste) sans preuve **individuelle** ; la preuve **collective** est une amélioration statistiquement prouvée de la SSR et plus hypothétique de la SG.

Les effets secondaires sont d'autant plus redoutés s'ils concernent potentiellement plus de patientes que n'en concerne l'amélioration du pronostic, et qu'il faut les subir sans promesse d'en tirer bénéfice. Voilà probablement une raison des réticences. Néanmoins, le bénéfice des cohortes fait nettement pencher la balance en leur faveur quand l'indication est réfléchie.

Moyens : elle mobilise pour l'essentiel actuellement trois types de médicaments : la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies dites ciblées ; sans oublier les trop nombreux traitements nécessaires pour parer à leur iatrogénicité.

Par qui : si la chimiothérapie est de fait et de droit la prescription exclusive de l'oncologue médical, l'hormonothérapie peut être prescrite par tout médecin. Néanmoins, même si cela n'est pas formalisé par les textes, il serait convenu de préciser : par tout médecin concerné par la prise en charge des maladies cancéreuses et pouvant le justifier (formation, évaluation etc.), **ce qui doit être le fait des gynécologues.**

Rôles et « devoirs » du gynécologue : il est de ce qui précède irremplaçable, tant pour la prescription ou son renouvellement que pour le dépistage du risque iatrogène et sa gestion.

Actualiser ses connaissances (but de l'AFACS).

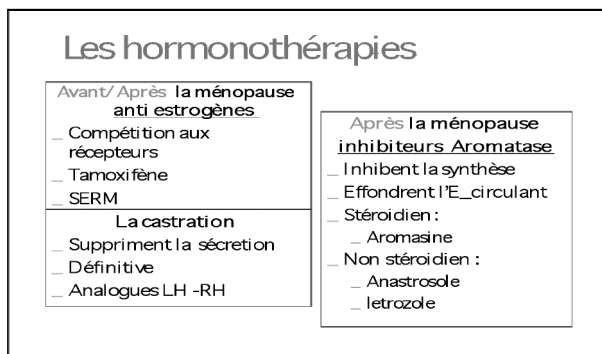
Participer dans l'équipe multidisciplinaire (RCP).

Ceci est fondamental et rend compte de l'importance du gynécologue, de ses acquis en cancérologie, de sa connaissance de la patiente avec son dossier, son environnement, y compris familial et ses co-morbidités, ainsi que de sa participation effective et assez régulière aux RCP. On rappellera à cet effet que la RCP est, à juste titre par la richesse de son contenu, une des possibilités de valider l'évaluation de nos pratiques professionnelles (EPP).

C'est sous la lumière de ces réflexions que nous allons voir l'hormonothérapie adjuvante (HT) excluant les traitements néo-adjuvants [14] et prophylactiques, et tenter de répondre aux questions posées.

L'hormonothérapie adjuvante (HT) : pourquoi ? Pour qui ? Par qui ? Comment ?

Les hormonothérapies : tamoxifène (Tx), analogues LH-RH, et inhibiteurs de l'aromatase (I.A.)



a. EHT : pourquoi ?

Message essentiel dans notre société sur et mal informée. Comment une patiente pourrait-elle accepter des inconvénients [3] si on ne commence pas par lui expliquer ce qu'elle est en droit d'en attendre ? Les bénéfices recherchés par l'hormonothérapie, une fois réalisée la prise en charge initiale, sont par le biais cytotatiques, et en favorisant l'apoptose : améliorer la Survie Sans Récidive (SSR), cible actuellement essentielle ; améliorer le risque de récurrence controlatérale (RCL) ; améliorer le risque de récurrence métastatique à distance ; améliorer si possible la survie globale (SG) ; améliorer la balance bénéfice/risque.

Situation adjuvante (récepteurs hormonaux positifs)

Tx en préménopause (avec effet durée)
<ul style="list-style-type: none"> - 30 % de réponses, - diminution de 41 % (RR) du risque de récurrence, - diminution de 34 % du risque de mortalité, - diminution de 39 % d'évènement controlatéral, - plus le pronostic est sévère (N+) ; plus la réponse est intéressante
I.A. en ménopause : (en comparaison avec le Tx) [1]
<ul style="list-style-type: none"> - Risque relatif (versus Tx) : - 0,60 à 0,80 en fonction des critères d'inclusions <ul style="list-style-type: none"> & - S.S.R. : bénéfice absolu de 2,6 à 3 % sur 5 ans versus Tx & - Effet durée : positif au-delà de 5 ans (considérer le bénéfice/risque)
S.G. : des petites avancées, mais pas de certitude ; à valider

b. EHT : pour qui ?

Message également essentiel, car comment une patiente pourra-t-elle accepter une surmédicalisation contraignante que sa voisine n'a parfois pas eue, sans qu'on lui explique qu'elles sont différentes !

Déjà, on présuppose des récepteurs hormonaux positifs, et il est convenu de demander des récepteurs au moins égaux à 10 % comme prédictif de réponse. Toutes les publications ont confirmé l'absence d'intérêt en cas de récepteurs négatifs.

L'hormonothérapie adjuvante est proposée dès que le risque de récurrence locale ou à distance la rend souhaitable et fait pencher la balance bénéfice/risque en sa faveur ; c'est-à-dire qu'elle n'est pas indiquée de la même manière par toutes. Elle est de plus en plus personnalisée au regard de la tumeur et de l'hôte (intérêt du plan personnalisé de soins = PPS).

De plus,

- toutes les patientes ne sont pas égales devant le risque évolutif,
- certaines patientes bénéficieront d'une HT néoadjuvante, d'autres d'une hormonothérapie en situation métastatique,
- toutes les patientes ne relèvent pas de la même réflexion adjuvante.

c. LHT : par qui ?

La place de chaque acteur et particulièrement du gynécologue dans la prise en charge et le suivi trouve dans l'hormonothérapie adjuvante son fondement et sa justification. C'est certainement ici que le gynécologue trouve sa place prépondérante et on se trouve au cœur de notre métier à la condition de s'y former en permanence. Bien sûr, nous resterons dans le domaine adjuvant standard, en gardant dans l'équipe oncologique la surveillance des patientes sous traitement néoadjuvant, incluses en essai thérapeutique, et à risque spécifiquement élevé.

Rappelons brièvement que leur prescription ne se conçoit que chez les patientes récepteurs hormonaux positifs (RH > 10 %), et qu'il existe :

le Tamoxifène (Tx) anti-œstrogène périphérique, efficace à tout âge, à action sur les récepteurs,
les Inhibiteurs de l'Aromatase (IA) qui inhibent la sécrétion de l'E2, utilisables exclusivement en postménopause, sans ou de peu d'action sur les récepteurs [2],
la castration : irréversible (chirurgicale, radiothérapique) ou réversible (par analogues LH-RH).

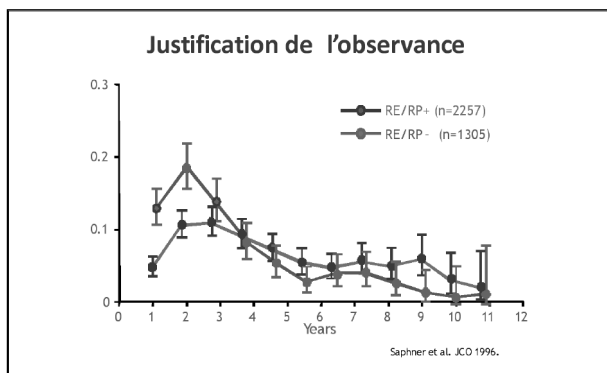
d. Comment et combien de temps surveiller et traiter ?

Pour répondre, il faut évaluer le bénéfice à attendre en termes de récurrences locales et leur délai de survenue, dépister des contre-indications, les complications, traquer les effets secondaires dans le but d'améliorer l'observance [6].

- Les cancers RH+, réputés les plus curables, présentent, contrairement à ce qu'on a longtemps pensé, au-delà de 4 ans plus de récurrences que les RH-, même en ayant lissé l'effet des décès précoces des RH-.

Les bénéfices à attendre *** : il n'est pas possible de parler de la tolérance des effets secondaires sans rappeler les immenses bénéfices qu'ils rendent [10].

Les délais de survenue (histoire clinique des récurrences)



Ne nous trompons pas de combat ! À trop parler des effets secondaires, rappelons que notre mission est de faire faire valoir les bénéfices indiscutables de l'hormonothérapie.

Le cancer du sein est une maladie qui tue.

Si la Qualité de Vie est une préoccupation fondamentale, elle n'existe que si la vie est vécue. Notre premier devoir est d'assurer les meilleures chances de guérison. La sécurité ne se rattrape jamais ; la qualité de vie peut se restaurer. Il ne faut pas confondre la juste compassion qui s'accorde de la rigueur ; et la pusillanimité qui se paye en « pertes de chances ».

Les complications : à connaître absolument : les complications et contre-indications

Tx (durée dépendants) :

- carcinome endométrial,
- accidents thromboemboliques.

I.A. :

- possibilité de maladie cardiovasculaire, non encore statistiquement prouvée,
- risque fracturaire.

Les effets secondaires : leur gestion = observance****. Celle-ci sera le reflet de notre conviction. On estime à 20-25 % les abandons de traitement, qu'ils soient avoués ou occultés.

Cela pèse très lourd si on ajoute pêle-mêle les ordonnances coûteuses que les patientes n'osent pas toujours refuser ; les bilans de surveillance des traitements... non pris, les biais statistiques des SSR et SG, et au final, les pertes de chances subies par nos malades au profit

d'une qualité de vie qu'une bonne prise en charge globale peut souvent préserver.

Donc, **l'observance** est en partie sous notre responsabilité. On a vu qu'elle nécessitait la connaissance de la maladie, de la patiente et des traitements [6]. Elle découle aussi de trois réflexions :

- l'importance possible des effets secondaires,
- le rapport bénéfice/risque, vécu par les patientes, tel que nous le présentons avec notre force de conviction et avec l'indispensable accompagnement médical. N'oublions pas qu'une partie du refus de traitement est consécutive à la simple lecture du Vidal et au témoignage de l'entourage (y compris médical),
- la durée du traitement et l'histoire clinique des récidives.

Les effets secondaires des anti-œstrogènes et anti-aromatases

anti estrogènes		anti Aromatases	
∞ Anti E...			
- Risque thrombo embolique	++++	- Ostéoporose	++++
- BVM	++++	- Myalgies- arthralgies	++++
- Sécheresse vaginale	++++	- Risque cardio vasculaire	+/
- Cancer endomètre	+++	- Vie gynécologique & libido	+++
- Troubles de la sexualité	+++	- BVM	++++
		- Poids, phanères	+++
∞ Analgiques		- Cancer endomètre	non
- Ostéoporose	bénéfice	- Psychologiques	+++
- Lipides	bénéfice +/-		
- Sécheresse vaginale & libido	+++		
∞ Poids, rétablissement psychologique			

• Les effets secondaires et notre place de gynécologue : sans revenir en détail sur le catalogue, les pourcentages comparés, et la description des effets secondaires, traités par ailleurs, nous en citons les principales classes.

1. **Les accidents thromboemboliques (ATE)** : ils sont plus fréquents avec le Tx.
2. **Les altérations du métabolisme lipidique** : ils sont [9, 18] plus fréquents avec les I.A. à l'exception possible de l'Exemestane. Notons l'effet hypocholestérolémiant relatif du Tx (et SERM).
3. **Pathologie cardiovasculaire** : elle est plus fréquente avec A.A., 2,1 % *versus* Tx 1,1 % sans toutefois noter une hausse des accidents graves [16].

4. **Qualité de vie de la femme** : c'est un réel problème car leur importance strictement médicale mineure contraste avec le très important retentissement sur la qualité de vie et l'observance.
 - Effets secondaires gynécologiques : bouffées vasomotrices, globalement légèrement plus avec Tx que I.A. ; leucorrhées et sécheresses vaginales. L'ensemble participe à la baisse de la libido [15] et du syndrome dépressif réactionnel.
 - Effets secondaires sur la féminité : prise de poids, chute de cheveux, altération de la qualité de la peau, irritabilité, etc.
 - Divers plus rares : cataracte et stéatose hépatique (pour le Tx).
5. **Myalgies-arthralgies** : y compris le canal carpien [7, 22], essentiellement avec les I.A., mais savoir et dire qu'elles sont difficiles à estimer, qu'environ 50 % des patientes n'en souffriront pas. Inconvénient maximum au début, elles diminuent progressivement en 6 à 12 mois. De plus, ce syndrome douloureux est réversible à l'arrêt du traitement.
6. **Os : ostéoporose et risque fracturaire** : essentiellement avec les I.A., alors que le Tx et SERM sont réputés protecteurs. Les I.A. favorisent la fragilisation sur os prédisposé (il n'y a théoriquement pas d'action déminéralisante si D.O. de départ est normale). Ce risque augmente pendant deux ans, puis se stabilise ensuite, comme s'il y avait un biais de sélection. Le risque est encore majoré si une chimiothérapie a précédé ; une castration définitive ou provisoire a précédé ou chez une patiente fumeuse et/ou sous corticothérapie au long cours [12].

Synthèse

Synthèse (J. Ribière)

- Le risque de fracture est > pour les 3 AA
 - Surtout les 2 premières années
 - Surtout les non stéroïdiens (Létrozole, Anastrozole)
- La DMO diminue aussi, surtout les 2 premières années, 6 à 7 % en 5 ans
- Le risque de devenir ostéoporotique pour une femme ostéopénique est faible et nul pour une femme avec DMO Nale avant trt
- Les effets osseux sur les femmes ostéoporotiques semblent réversibles

7. Le retentissement psychologique : il ne faut pas s'étonner que cette liste d'effets secondaires qui s'immisce dans la vie personnelle puisse retentir sévèrement sur l'équilibre psychologique. La perte de « l'estime de soi » est fréquente et difficile à dépasser. Une patiente ne peut être « guérie » que si elle se retrouve en fin de prise en charge bien dans sa peau et dans son environnement sociétal et personnel.

La peur du lendemain que réserve la maladie se potentialise avec les effets secondaires de tous les traitements pour fabriquer une « tour d'ivoire ». Sont en péril la vie de couple, la vie familiale et la vie sociale.

La sensation d'inutilité est encore majorée par le retrait de la vie professionnelle et les réticences des banques, organismes de crédit et assureurs divers.

Néanmoins, il faut rappeler que les effets secondaires signalés comme possibles ne concernent qu'une partie des patientes. Pour celles-là effectivement, cela peut être une épreuve de plus, ajoutés aux agressions de l'image corporelle du traitement locorégional et de la chimiothérapie (sein, peau, poils et cheveux). Bref, le « ras le bol ». En dehors de ces effets secondaires, le retentissement est celui de la maladie avec la perspective de son risque évolutif (syndrome de Damoclès). Loin de les occulter, il faut les prendre en charge.

EN PRATIQUE : QUELLE HORMONOTHÉRAPIE INDIQUER ?

1. Préménopause (R. Hx. +)

- Le Tamoxifène reste l'hormonothérapie de référence [21],
- +/- castration par analogues en cas de haut risque (N+, par exemple),
- (les anti-aromatases ne sont pas à utiliser en préménopause. Leur association à la castration par analogue fait l'objet d'études).

2. Périménopause

Les I.A. étant contre-indiqués en préménopause, il est nettement souhaitable dans le doute de démarrer par le Tx. La solution de lui adjoindre un analogue peut être séduisante à cette période. On attendra

6 à 12 mois de ménopause confirmée cliniquement et biologiquement avant de switcher pour un I.A.

Tous les I.A. peuvent alors être utilisés. Notons que l'Aromasine a l'A.M.M. pour cette indication après 2 à 3 ans de Tx.

3. *Postménopause*

- Les anti-aromatases sont à utiliser en première intention en raison de leur résultat nettement supérieur :
 - le Létrozole aurait une meilleure action sur le risque de récurrence à distance,
 - l'Anastrosole aurait un meilleur bénéfice persistant après son arrêt,
 - l'Aromasine a été mieux étudié en switch après Tx.
- Le tamoxifène reste une alternative :
 - en cas de contre-indication : ostéoporose sévère par exemple,
 - en cas de bénéfice/risque à discuter : dyslipémie,
 - en switch, si intolérance aux I.A. **après** échec de leur prise en charge.
- L'abandon de toute HT doit être soigneusement pesé au regard du risque probabiliste de R.L. et de la balance bénéfice/risque.

EN PRATIQUE : QUELS DÉPISTAGE ET SURVEILLANCE FAIRE ?

Dans tous les cas, la prise en charge personnalisée est capitale. Elle commence par une consultation où l'échange est primordial. Il faut prévenir et expliquer [11]. Il faut mettre en avant les bénéfices attendus et pourquoi ne pas ouvrir avec la patiente les sites d'ailleurs accessibles au public comme **adjuvantonline** ; expliquer les référentiels ; expliquer le Plan Personnalisé de Soins réfléchi en équipe multidisciplinaire. Ceci permet d'accroître la sécurité, la transparence et notre crédibilité. Il faut parler vrai, ni occulter, ni dramatiser, ni banaliser pour garder l'écoute. Il faut savoir proposer une période « probatoire » aux plus réticentes ; une fenêtre thérapeutique à d'autres ; prévenir qu'il y a des adaptations de traitement possibles, que les effets secondaires s'atténuent souvent avec le temps, et surtout... qu'ils sont inconstants.

1. Pour le Tamoxifène

• **En initiation de traitement** : et bien qu'il n'y ait pas de recommandation officielle, il peut paraître légitime de s'assurer de l'absence de facteur de risque majeur :

- par l'interrogatoire :
 - antécédents à risque de thrombose ou embolie,
 - tolérance générale et gynécologique ;
- par l'examen clinique : examen gynécologique au minimum annuel et recherche clinique des éléments à risques de thrombose ;
- par la paraclinique :
 - exploration vasculaire complémentaire si nécessaire,
 - échographie endométriale et ovarienne de démarrage.

• **En cours de traitement** : il n'y a aucune recommandation de contrôle systématique.

Toute exploration, y compris l'échographie gynécologique ou le prélèvement endométrial, sera guidée par un signe d'appel comme une métrorragie.

2. Pour les inhibiteurs de l'aromatase

• **En initiation de traitement** : il est de bonne pratique clinique de contrôler :

- par l'interrogatoire :
 - les facteurs de risque importants d'ostéoporose ; familiaux, personnels, corticothérapie, tabagisme, etc.,
 - les facteurs de risque importants de maladie cardiovasculaire et particulièrement les dyslipémies,
 - l'état bucco-dentaire au cas où un biphosphonate injectable serait envisagé,
 - les facteurs de risque d'intolérance aux I.A. tels que chimiothérapie antérieure, traitements substitutifs antérieurs, obésité (Lancet Oncology 2008) ;
- paraclinique :
 - une densitométrie osseuse de référence, avec éventuellement contrôle de la vitD,
 - un bilan lipidique de référence.

• **En cours de traitement** :

- densitométrie normale : il est maintenant établi qu'une densitométrie osseuse normale au départ ne va pas s'altérer. Il n'est donc pas utile de la renouveler au prétexte du suivi de traitement. En revanche, si elle est altérée à l'initiation, il sera

- nécessaire de la traiter et de suivre l'évolution de la minéralisation osseuse,
- bilan lipidique : dans tous les cas, le retentissement des I.A. sera suivi en ce qui concerne le HDL et les triglycérides.

3. Pour les analogues

Il n'y a pas de recommandation spécifique. Prenons néanmoins garde à l'accumulation possible des risques d'ostéoporose, si ce traitement est utilisé au long cours, après une chimiothérapie, et s'il doit être relayé par un I.A., ce qui finalement peut se présenter.

Les effets secondaires principaux des traitements anti-hormonaux (hormonothérapie) (d'après IGR)

Les effets secondaires principaux des traitements anti-hormonaux (hormonothérapie)		
	Tamoxifène	Antiaromatases
Indication	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du sein avec récepteurs aux hormones positifs - Adjuvant - Néoadjuvant - En cas de rechute de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du sein avec récepteurs aux hormones positifs chez la femme en ménopause avancée - Adjuvant (Arimidex®, Femara®, Aromasin®) - Néoadjuvant - En cas de rechute de la maladie
Posologie	1 comprimé à 20 mg par jour	1 comprimé par jour
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> - Examen gynécologique obligatoire avant traitement, surveillance gynécologique annuelle ensuite également - Echo pelvienne en surveillance : optionnelle - Contraception efficace en cours, non hormonale, chez les femmes non ménopausées - Surveillance des tests hépatiques recommandée 	<ul style="list-style-type: none"> - Ménopause certaine - Ostéodensitométrie de référence puis à surveiller tous les deux ans - Dosage du Cholestérol
Contre-indications majeures	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - Hypersensibilité - Galactosémie congénitale 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Grossesse et allaitement
Contre-indications relatives	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperplasie endométriale pré-existante - Antécédent de thrombose profonde ou embolie pulmonaire - Rétinopathies, cataractes 	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents thrombo-emboliques : indication à mesurer
Effets secondaires les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies bénignes de l'endomètre (partie interne de l'utérus) (atrophie, hypertrophie) avec risque très faible mais réel de cancer de l'endomètre : en cas de pertes de sang en dehors des règles, une consultation gynécologique s'impose ainsi qu'une hystéroscopie - Bouffées de chaleur - Bouffées de chaleur 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs musculaires et articulaires très fréquentes avec dédoublement matinal ou après immobilité - Bouffées de chaleur - Sécheresse vaginale
	<ul style="list-style-type: none"> - Disparition des règles ou cycles irréguliers chez les femmes non ménopausées. Une contraception mécanique efficace est indispensable car la tamoxifène est inducteur d'ovulation et par ailleurs tératogène (risque de malformations en cas de grossesse sous ce traitement) - Cataractes, modifications cornéennes, rétinopathies (rares) - Prise de poids assez fréquente - Anomalies hématés et tests hépatiques rares - Thrombose profondes (phlébites) et embolies pulmonaires : en cas d'intervention chirurgicale, d'immobilisation, voire de long voyage, une anticoagulation préventive et/ou l'arrêt très transitoire du médicament peuvent être recommandés. En parler avec votre médecin. 	<ul style="list-style-type: none"> - Modifications des enzymes hépatiques sur la prise de sang - élévation du cholestérol (contrôle régulier annuel du cholestérol recommandé) - Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose - Eruptions cutanées très rares en début de traitement - Thrombophlébites (très rares) - Exacerbation d'un syndrome du canal carpien - Insomnies - Pertes de mémoire

EN PRATIQUE : QUELS TRAITEMENTS POUR LES EFFETS SECONDAIRES ?

1. Traitement des myalgies-arthralgies

Si on ne peut pas empêcher leur fréquence, il faut tout faire pour qu'elles ne retentissent pas sur l'observance dont elles sont le frein principal. Ceci commence par une bonne information en consultation, et notamment rappeler que ces douleurs diminuent spontanément au bout de 18 à 24 mois et, liées au traitement, elles cèdent à son arrêt. Proposer une ordonnance d'entrée peut aussi bien sécuriser une patiente que la persuader à tort de la constance de ces effets. En tous les cas, cela mène de manière discutable à l'inflation iatrogène.

- Antalgiques de palier 1, type paracétamol, aux posologies habituelles.
- Puis association type dextropropoxyphène (Diantalvic®) aux posologies habituelles.
- Puis AINS prescrits à plus de la moitié des patientes.
- Vitaminothérapie D : 50 000 U/sem. Approche intéressante en cours de validation, qui mérite d'être suivie.

2. Traitement du risque ostéoporotique

En pratique, ce risque n'est lié qu'à l'hormonothérapie par I.A. [20]. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- densitométrie osseuse (D.O.) de départ normale ; pas d'antécédents, pas de traitement préventif recommandé, pas de densito systématique de contrôle recommandée liée à cette prescription ;
- D.O. montrant une ostéopénie (T-score < 2) : Ca + vitD associé à raloxifène insuffisamment utilisé surtout si le risque est vertébral ou biphosphonate oral ;
- D.O. montrant une ostéopénie avec risque sur les os longs : Ca + vitD + biphosphonate oral ;
- ostéoporose avec risque fracturaire : Ca+ vitD + biphosphonate oral sous surveillance. Et il est bon alors de discuter le rapport bénéfique/risque des I.A. et de peser l'intérêt de switcher pour le Tx. La prescription de biphosphonate injectable (Zometa®) s'envisagera lorsque ses indications auront reçu une plus large validation.

3. Traitement des effets secondaires gynécologiques

Gros pourvoyeurs d'arrêts de traitement, il est de notre devoir de les traiter et d'aller au-devant car nombre de patientes hésitent à en parler.

- Les bouffées vasomotrices : leur prise en charge symptomatique est hélas aléatoire.
 - Abufène®
 - Modificateur du comportement type venlafaxine ou paroxétine (deroxat®) souvent efficace, mais à ne pas utiliser sous Tx car agissant en compétition avec lui [17].
- Métrorragies (et leucorrhées). Après contrôle de l'absence de risque carcinomateux :
 - prescription d'acide tranexamique ou équivalent (EXACYL®) à mettre en balance avec le risque thromboembolique,
 - voire chirurgie à type d'endométrectomie ou d'hystérectomie si une pathologie gynécologique associée existe.
- Sécheresse vaginale, dyspareunie :
 - traitements symptomatiques locaux non hormonaux en ovules ou en crèmes,
 - traitements locaux à base d'œstrogènes. Ils sont plus efficaces, mais leur innocuité demande à être validée par les études en cours [19].

4. Traitement des effets secondaires lipidiques et cardiovasculaires

- Si dyslipémie sous I.A. : l'exemestane serait moins délétère que les deux autres molécules. Il convient de faire effectuer une prise en charge et suivi spécialisés par monitoring de la T.A. et traitement hypolipémiant.
- En cas de risque thromboembolique, arrêt de Tx et switch pour I.A. si la patiente est ménopausée.

5. Traitement des effets secondaires psychologiques

Il ne suffit en aucun cas de les citer et les déplorer. Le « Plan Cancer » a été une réelle prise de conscience et a mis en place des règles et des structures pour faire face. Les soins de support sont une thérapeutique fondamentale qui s'inscrit dans la prise en charge de la personne.

- Syndrome dépressif réactionnel : le gynécologue peut prendre en charge lui-même s'il s'est formé, sinon il doit au moins être proposant et incitatif face aux réticences. Il peut transférer la prescription d'antidépresseur et/ou avis d'un oncopsychologue, voire d'un psychiatre. Il est important de combattre rapidement

- l'isolement mental que la peur de la maladie, les modifications de l'image corporelle et la perte de l'estime de soi constituent.
- Conseil en reconstruction mammaire : ne pas créer un besoin en transférant ses propres aspirations (!), mais répondre par le conseil avisé et adapté et orienté vers l'équipe chirurgicale dédiée.
 - « Prescription » de sport trop oublié dont on connaît l'impact sur la baisse du risque de récurrence (remplacer le « vous avez été malade ; reposez-vous bien » par « activez-vous bien » !).
 - Proposition d'assistance de kinésithérapeute, de sexologue, de psychologue pour l'attitude dans la famille. Proposition de diététicienne ou d'esthéticienne. Dans un autre registre, proposition d'assistante sociale et de contact avec les associations pour les difficultés professionnelles ou bancaires qui entravent encore le retour à la vie normale.

6. Y a-t-il des prescriptions types ?

Si on postule que chaque cancer a ses caractéristiques qui nous orientent vers les traitements de plus en plus ciblés, et que chaque patiente est unique, on comprend le concept de plan **personnalisé** de soins et la grande difficulté de prescriptions types. Néanmoins, dans la vraie vie, on rencontrera avec une certaine fréquence quelques tableaux cliniques et pronostiques sensiblement voisins, et notre gamme de traitements s'y retrouvera.

Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, pas de co-morbidité (cas standard « pur »)	
Ordonnance n° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Arimidex ou Femara : 1 cp par jour de préférence à Tx — Si myalgies - arthralgies : <ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol : 1 g à la demande - ou Dextropropoxyphène - ou AINS — Trophiques vaginaux
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Densitométrie osseuse de référence
Ordonnance n° 3	<ul style="list-style-type: none"> — Bilan lipidique de référence
Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> — Recherche des facteurs favorisant l'intolérance

Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, facteurs histopronostics agressifs, (ou extension locorégionale), pas de co-morbidité	
Ordonnance N° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Arimidex ou Femara : 1 cp par jour — [Zometa : 1 injection de 4 mg par 6 mois (selon les circonstances et à justifier en attente d'AMM)] — Paracétamol ou dextropropoxyphène ou AINS — Trophiques vaginaux
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Densitométrie osseuse de référence
Ordonnance n° 3	<ul style="list-style-type: none"> — Bilan lipidique et rénal (toxicité rénale du Zometa) de référence
Ordonnance n° 4	<ul style="list-style-type: none"> — Contrôle dentaire (risque d'ostéonécrose mandibulaire sous Zometa)
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, ostéopénie	
Ordonnance n° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Arimidex ou Femara ou Aromasine : 1 cp par jour — Paracétamol ou dextropropoxyphène ou AINS : si douleurs ostéo-articulaires — Trophiques vaginaux — Supplémentation vitamino-calcique — Raloxifène ou Biphosphonates per os
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Densitométrie osseuse en début de traitement et à 1 an
Ordonnance n° 3	<ul style="list-style-type: none"> — Bilan lipidique de référence
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, ostéoporose	
Ordonnance n° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Aromasine ou Arimidex ou Femara ; ou Tamoxifène en cas d'ostéoporose sévère — Paracétamol ou dextropropoxyphène ou AINS si douleurs ostéoarticulaires — Trophiques vaginaux — Supplémentation vitamino-calcique — Biphosphonates per os — [Zometa : 1 injection de 4mg par 6 mois (à justifier en attente d'AMM)]
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Densitométrie osseuse en début de traitement et à 6 à 12 mois
Ordonnance n° 3	<ul style="list-style-type: none"> — Bilan lipidique et rénal de référence
Ordonnance n° 4	<ul style="list-style-type: none"> — Contrôle dentaire
Si ostéoporose mal contrôlée	<ul style="list-style-type: none"> — switch pour le Tamoxifène

Cancer du sein, femme préménopausée, récepteurs positifs	
Ordonnance n° 1	— Tamoxifène : 1 cp par jour
Ordonnance n° 2	— Échographie pelvienne
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, dyslipidémie	
Ordonnance n° 1	— Aromasine : 1 cp par jour — ou Arimidex : 1 cp par jour — Paracétamol ou dextropropoxyphène ou AINS : si douleurs ostéoarticulaires — Trophiques vaginaux — Traitement hypolipémiant, hypocholestérolémiant
Ordonnance n° 2	— Densitométrie osseuse
Ordonnance n° 3	— Bilan lipidique en début de traitement et à 3 mois
Si dyslipidémie mal contrôlée	— switch pour Aromasine ou Tamoxifène si les facteurs de risque cardiovasculaires le permettent.
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, douleurs ostéoarticulaires	
Ordonnance n° 1	— Aromasine ou Arimidex ou Femara : 1 cp par jour — Dextropropoxyphène — ou AINS sous réserve de sa tolérance — Trophiques vaginaux
Ordonnance n° 2	— Densitométrie osseuse
Ordonnance n° 3	— Bilan lipidique
Si traitement mal toléré après un délai de 12 à 18 mois si possible	— switch pour une autre anti-aromatase, puis si persistance des douleurs pour le Tamoxifène.
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, intolérance gynécologique	
Ordonnance n° 1	— Arimidex ou Femara ou Aromasine : 1 cp par jour — Doliprane, dextropropoxyphène ou AINS : si douleurs ostéoarticulaires — Trophiques vaginaux locaux
Ordonnance n° 2	— Densitométrie osseuse
Ordonnance n° 3	— Bilan lipidique
Si traitement mal toléré après un délai de quelques mois	— consultation de sexologie, switch pour une autre anti-aromatase, puis si persistance des signes pour le Tamoxifène.

Cancer du sein, femme en périménopause ou en aménorrhée postchimiothérapie, récepteurs positifs	
Ordonnance n° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Tamoxifène : 1 cp par jour — Trophiques vaginaux locaux si besoin
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Échographie pelvienne
Si patiente en aménorrhée depuis 18 à 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> — switch pour Arimidex ou Aromasine.
Cancer du sein, femme ménopausée, récepteurs positifs, sous Tamoxifène depuis ≥ 2 ans	
Ordonnance n° 1	<ul style="list-style-type: none"> — Aromasine 1 cp par jour, ou Arimidex ou Femara — Paracétamol, dextropropoxyphène ou AINS
Ordonnance n° 2	<ul style="list-style-type: none"> — Densitométrie osseuse — Échographie pelvienne
Ordonnance n° 3	<ul style="list-style-type: none"> — Bilan lipidique

CONCLUSION

Rarement, on a autant parlé des effets secondaires d'un traitement au point que cette préoccupation occulte le but premier. Restons bien concentrés sur le traitement du cancer et la prescription du traitement visant à améliorer son pronostic. Soucieux de ce but, notre rôle sera alors de favoriser au maximum l'observance en facilitant la tolérance de tous nos traitements adjuvants dans un esprit de désescalade thérapeutique. Gageons que l'avenir nous permettra de réaliser une prise en charge optimale de la personne, axée sur les facteurs pronostiques et prédictifs de plus en plus ciblés.

Bibliographie

- [1] Carpenter R. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: aromatase inhibitor *versus* tamoxifen. *EJSO* 2008;34:746-55.
- [2] Eise A, Trudeau M, Wenddy S et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: systematic review. *Cancer treatment review* 2008; 34:157-74.
- [3] Dixon JM, Renshaw L Young O et al. Anastrozole and letrozole, an investigation and comparison of quality of life, tolerability and morbidity. *Breast Cancer Res* 2006;Tr100:S24.
- [4] The ATAC trialists group: effect of Anastrozole and tamoxifeneas adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial: *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
- [5] Altuntag K, Ibrahim NK. Aromatase Inhibitors in breast cancer: an overview. *The Oncologist* 2006;1:553-562.
- [6] Partridge AH, Lafountain A, Mayer E et al. Adherence to initial adjuvant anastrozol therapy among women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556-62.
- [7] Sestak I, Cuzik J, Sapunar F et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2008;9:866-72.
- [8] Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26(5):798-805.
- [9] Bundred NJ. Effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *British Journal of cancer* 2005;93(1):523-527.
- [10] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the big 1-98 trial. *Annals of oncology* 2007;18:859-867.
- [11] Rouzier R. Surveillance des femmes sous anti-aromatases. *Réflexions en gynécologie-obstétrique* 2008;1(1):34-36.
- [12] Powles TJ, Hichkish T, Kanis JA et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-x ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84.
- [13] Namer M, Hery M, Serin D, Spielmann M, Gligorov J. Cancer du sein. *Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie de Saint-Paul-de-Vence*. Springer éditeur 2007.
- [14] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with Anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative Anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double blind randomized trial. *Journal of clinical oncology* 2005;23(22):1-9.
- [15] Derzko C, Elloit S, Lamb W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Current Oncology* 14(1):S20-S40.
- [16] Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006;29(9):548-56.
- [17] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6919-30.
- [18] ATAC Trialist's Group. Comprehensive side effects profile of anastrozole and tam as adjuvant treatment for early stage breast cancer: long-term safety analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7:633-43.
- [19] Kendall A, Dowsett M, Folkerd and al. Caution: Vaginal estradiols appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant antiaromatasis inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-7.
- [20] McCloskey EV, Hannon R, Lakner G. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: result of an open randomized, multicenter study of letrozole, exemestane and Anastrozole in healthy post menopausal women. *European Journal of Cancer* 2007;43:2523-2531.
- [21] Parton M, Smith IE. Controverses in the management of patients with breast cancer adjuvant endocrine therapy in pre menopausal women. *Journal of Clin Onco* 2008;28(5):745-752.
- [22] ATAC Trials. Risk factors in joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trials. *Lancet Onc* 2008;9:866-72.