

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1600

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Léa EDME

Le 22 septembre 2022

**Étude de l'impact de l'hormonothérapie adjuvante sur le risque osseux et
cardiovasculaire à distance de la prise en charge initiale chez les patientes
atteintes de cancer du sein non métastatique**

Directeur de thèse : Dr Anna GOSSET

JURY

Madame la Professeur Florence Trémollières	Président
Madame la Professeur Florence Dalenc	Assesseur
Madame la Professeur Charlotte Vaysse	Assesseur
Monsieur le Docteur Yann Tanguy Le Gac	Assesseur
Madame le Docteur Anna Gosset	Suppléant
Madame le Docteur Caroline Levha	Invitée

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Huques
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme BOURGEOIS Odile
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. PIPONNIER David
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

Madame le Professeur Florence TREMOLLIÈRES,
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de votre implication dans notre spécialité et de l'enseignement que vous nous apportez. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Florence DALENC,
Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. J'admire le dévouement que vous portez aux patients. L'enseignement que vous m'avez apporté lors de mon stage à l'Oncopole a été précieux.

Madame le Professeur Charlotte VAYSSE,
Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Je vous en suis reconnaissante et espère avoir le plaisir de travailler avec vous.

Monsieur le Docteur Yann TANGUY LE GAC,
Je te remercie du fond du cœur pour m'avoir tant appris tout au long de mon internat. Merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur. J'espère pratiquer la médecine avec autant de rigueur que toi.

Madame le Docteur Caroline LEVHA,
Merci de m'avoir encouragé à choisir cette belle spécialité ! Je te remercie d'avoir été là dans les moments compliqués de l'internat. J'espère avoir l'occasion de retravailler avec toi.

Madame le Docteur Anna GOSSET,
Merci infiniment de m'avoir accompagné dans tout ce travail de thèse et surtout merci de m'avoir épaulé dans mes gros moments de stress ! C'était un plaisir de t'avoir comme chef de clinique.

Remerciements personnels

Merci à toutes celles et ceux qui m'ont permis de m'épanouir et de m'apprendre tout au long de mon internat :

A Charlotte, Marie et DIANEDIANE, trop contente de râler à vos côtés tous les jours ! Je suis réellement heureuse d'être votre amie ! J'espère que les rdv Chimères se poursuivront encore et encore !

A Cassandra, merci pour tous tes conseils et ta gentillesse durant l'internat. Je serai toujours chaud pour une soirée Hermitage ou autre en ta compagnie.

Merci à Jessica, Léa, Margaux, Shaada, Hiriata, Aurélie, aux plus jeunes et aux plus vieilles GM pour votre accompagnement au cours de l'internat.

Merci à l'équipe de Auch, c'était juste parfait de débiter à vos côtés ! Vivement de vous revoir !

Merci aux oncologues médicaux et aux chirurgiens de l'Oncopole pour ce que vous m'avez appris. Un merci particulier à Caroline qui m'a épaulé dans ce semestre pas facile.

Un immense merci à tous les chefs de PDV. Merci de m'avoir formé durant toutes ces années. Merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance en consultation et à l'échographie ! Les BIP et les gardes sont plus sympas à vos côtés !

Merci à toute l'équipe de la Clinique Rive Gauche, j'ai été ravie de passer 6 mois à vos côtés et je suis toujours ravie de venir faire des échos ! Merci en particulier à Camille Paret pour tous les avis que tu m'as donné, et toute ta gentillesse !

Merci à toutes les chefs de PMA et à mes co-internes Marie, Camille, Elie et Christina, toujours sympas de monitorer et inséminer à vos côtés !

Merci à tous les autres internes de gygy que j'adore : Maurine, Alex, Arnaud, Marine, Maria, Anaëlle, Perrine, Léa B, Lucyle, Ana ! Je ne peux pas toutes vous citer mais vous avez été de très belles rencontres !

Merci à ma famille

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir autant soutenu et encouragé durant ces nombreuses années d'études. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes grands-parents, je n'en serai pas là sans vous aussi. Merci pour tout l'amour que vous m'apportez.

A mes frères, merci de m'avoir soutenu durant ce long périple ! Je sais que ça vous a coûté de devoir baisser la musique quand je bossais !

A mes beaux-parents, merci de m'avoir accueilli dans votre famille et merci pour votre soutien.

A ma Juju, t'es juste un pilier dans ma vie ! Toujours autant de fou rire depuis notre plus jeune enfance. Très heureuse que tu m'aies rejoint à Toulouse !

Merci à mes amis

A Chloé, plus de 20 ans que je t'ai à mes côtés... Merci pour nos soirées pyj, nos reportages, nos virées à Poudlart et nos conneries d'ado qui me manqueraient presque.

A mes 4x4 d'amour, merci pour ces années de folies qu'on a passées, toutes ces soirées, ces week-ends et les nombreuses années à venir. Vous faites clairement parti de mon bonheur !

A Pauline, grandir ensemble était un petit bonheur ! Vivement que je vienne te voir à Paris !

A Mathou, t'es un petit soleil, c'est un bonheur de partager ma vie professionnelle et personnelle avec toi au quotidien et ça a été une réelle chance de débiter mes premiers pas de gygy avec toi !

A Marie G et Lulu, merci d'avoir été présentes durant mon externat. Nos périodes en Amérique centrale me manquent !

A mes canailles, MAC, Léo, Thibault, Guigui, Célichou, Laure, Ludi, Mehdi, Jean, Théo, Fabio, etc, merci d'avoir embelli toutes ces dures années de médecine.

Aux Auchoix, Gallou, Charles, Dadou, je serai quasi nostalgique de l'internat du haut et du confinement avec vous !! Vous êtes de très belles rencontres et des amis très chers.

Et surtout,

A Aymeric, pour ton soutien inconditionnel depuis 10 ans ! Merci pour tout l'amour et le bonheur que tu m'apportes au quotidien. La vie est si belle à tes côtés. Je t'aime.

Table des matières

I. INTRODUCTION	3
II. LE CONTEXTE	3
A. CANCER DU SEIN	3
1) <i>Épidémiologie</i>	3
2) <i>Prise en charge du cancer du sein localisé</i>	5
3) <i>Hormonothérapie adjuvante.....</i>	6
B. IMPACT OSSEUX DE L'HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE.....	10
1) <i>Définitions et physiologie du système osseux.....</i>	10
2) <i>Impact de la carence oestrogénique sur la DMO.....</i>	12
3) <i>Effets du Tamoxifène sur l'os.....</i>	12
4) <i>Effets des IA sur l'os.....</i>	13
5) <i>Stratégies thérapeutiques dans le cadre du cancer du sein.....</i>	16
C. IMPACT CARDIOVASCULAIRE DE L'HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE	19
1) <i>Impact de la carence oestrogénique sur le risque cardiovasculaire.....</i>	19
2) <i>Effets du Tamoxifène sur le système cardiovasculaire.....</i>	22
3) <i>Effets des IA sur le système cardiovasculaire.....</i>	25
D. IMPACT NEUROLOGIQUE DE L'HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE	30
1) <i>Effets des œstrogènes sur le système nerveux.....</i>	30
2) <i>Carence oestrogénique et cognition.....</i>	30
3) <i>Carence oestrogénique et trouble de l'humeur.....</i>	31
4) <i>Effets de l'hormonothérapie sur la cognition.....</i>	32
5) <i>Effets de l'hormonothérapie sur les troubles de l'humeur.....</i>	34
III. MATERIELS ET METHODES	35
A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ETUDE	35
B. POPULATION ETUDIEE	35
C. METHODES.....	35
D. ANALYSE STATISTIQUE	36
IV. RESULTATS.....	37
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	37
B. IMPACT OSSEUX DE L'HORMONOTHERAPIE.....	40
1) <i>Traitement par bisphosphonate</i>	40
2) <i>Évolution de la DMO.....</i>	41
3) <i>Évolution du T-score</i>	43
4) <i>Évolution du statut osseux et du taux de fractures</i>	44
C. IMPACT CARDIOVASCULAIRE DE L'HORMONOTHERAPIE	46
1) <i>Impact sur les facteurs de risque cardiovasculaires</i>	46
2) <i>Impact sur les évènements cardiovasculaires.....</i>	47
D. IMPACT NEUROLOGIQUE DE L'HORMONOTHERAPIE.....	49
V. DISCUSSION	50
A. RESULTATS PRINCIPAUX.....	50
1) <i>Impact osseux.....</i>	50
2) <i>Impact cardiovasculaire.....</i>	51
3) <i>Impact neurologique.....</i>	53
B. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	53
C. PERSPECTIVES.....	55
VI. CONCLUSION.....	56
VII. BIBLIOGRAPHIE	57
VIII. ANNEXES.....	63

LISTE DES ABBREVIATIONS

AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCis	Carcinome canalaire in situ
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CTX	Télopeptide C-terminal
DMO	Densité minérale osseuse
DXA	Ostéodensitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayon-X
HDL-c	Lipoprotéine de haute densité
IA	Inhibiteurs d'aromatase
IV	Intraveineux
LDL-c	Lipoprotéine de basse densité
FESH	Fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus
FESF	Fractures de l'extrémité supérieur du fémur
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PTH	Parathormone
RANKL	Receptor activator of nuclear factor KB ligand
RE	Récepteurs aux œstrogènes
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RP	Récepteurs à la progestérone
SERD	Selective Estrogen Receptor Degradation
SERM	Specific Estrogen-Receptor Modulators
VLDL-c	Lipoprotéine de très basse densité

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein représente un enjeu majeur de Santé Publique. En effet, il s'agit du cancer le plus fréquent ainsi que la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France et dans le monde.(1)

L'incidence du cancer du sein est en augmentation depuis 1990.

Cependant, le taux de mortalité est en diminution. Cela s'explique notamment par le développement du dépistage organisé permettant une prise en charge thérapeutique plus précoce mais aussi par l'amélioration de l'efficacité des thérapeutiques.(2)

De ce fait, le cancer du sein reste le 3^{ème} cancer de meilleur pronostic chez la femme avec un taux de survie nette à 5 ans de 88% en France.(3)

L'hormonothérapie est un élément clé de l'approche thérapeutique du cancer du sein hormonodépendant. 75% des tumeurs du sein possèdent des récepteurs aux œstrogènes. Un traitement bien conduit par hormonothérapie permet de diminuer de manière significative le taux de rechute et d'augmenter le taux de survie sans récurrence.(4)

Le Tamoxifène a été pendant près de trente ans l'hormonothérapie de référence dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible. Du fait d'effets indésirables sévères tels que le cancer de l'endomètre et l'augmentation du risque thrombo-emboliques veineux, d'autres molécules ont été développées : les inhibiteurs d'aromatase (IA). Il a été démontré que les IA étaient supérieurs en termes de survie sans récurrence par rapport aux Tamoxifène dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants chez les femmes ménopausées.(5) Cependant, en bloquant la transformation des androgènes en œstrogènes, ces molécules sont responsables d'une hypo-œstrogénie et ont des effets néfastes sur l'os et le système cardiovasculaire.

Ces effets ont été bien étudiés au cours de la prise de l'hormonothérapie. Néanmoins, très peu d'études ont analysé l'impact de ces traitements après leur arrêt, chez les femmes ayant eu un cancer du sein hormonosensible non métastatique.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les conséquences de l'hormonothérapie sur le tissu osseux et le système cardiovasculaire à distance de celle-ci, chez les femmes ayant eu un cancer de sein hormonosensible non métastatique. L'objectif secondaire est de déterminer l'impact cognitif de l'hormonothérapie à distance de l'arrêt.

II. LE CONTEXTE

A. Cancer du sein

1) Épidémiologie

Le cancer du sein est le **cancer le plus fréquent chez la femme** : il représente 33% de l'ensemble des cancers incidents chez la femme en France. (2)

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine était de 58 500. L'incidence du cancer du sein a doublé en 25 ans (*Figure 1*).

Cela correspond à 1 française sur 9 qui sera atteinte du cancer du sein dans sa vie.(2)

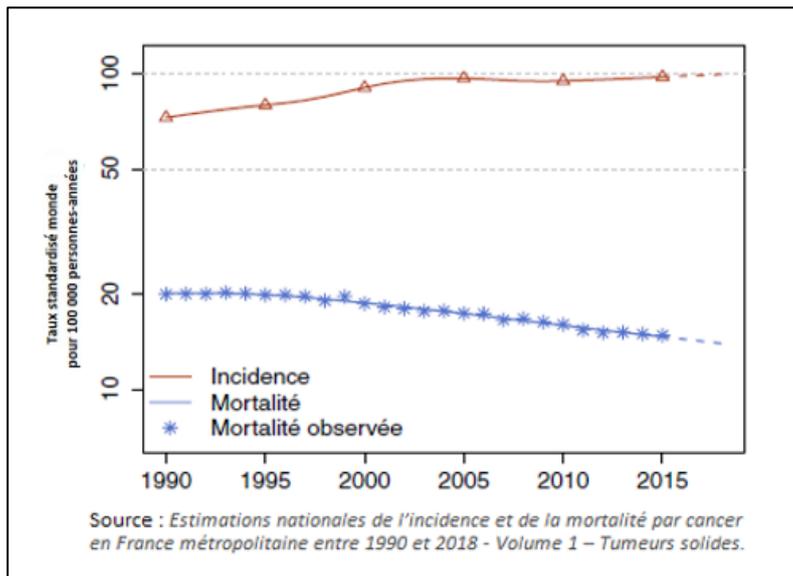


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année INCA2019

L'âge médian au moment du diagnostic de cancer du sein est de 63 ans. L'incidence du cancer du sein progresse avec l'âge jusqu'à 50 ans, pour devenir stable entre 50 et 55 ans et augmenter de nouveau. Après 70 ans, l'incidence du cancer du sein devient plus faible. En revanche, la mortalité augmente avec l'âge avec un âge médian au décès de 74 ans (Figure 2). D'ailleurs, il s'agit du **cancer causant le plus grand nombre de décès chez la femme** avec 12 156 décès estimés en 2018 et de la 2^{ème} cause de mortalité chez les françaises, après les maladies cardiovasculaires. (2)

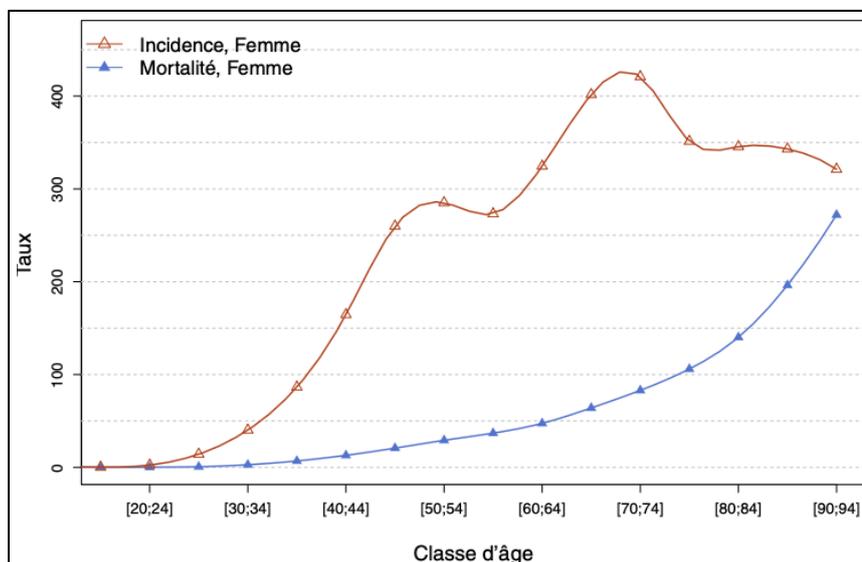


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein selon l'âge en France en 2018 – INCA2019

Actuellement, la survie à 5 ans est de 88% et la survie à 10 ans de 76%. La survie est d'autant meilleure que le cancer est diagnostiqué précocement. Le **taux de mortalité est en diminution** depuis les années 1990. Cela est notamment expliqué par la mise en place du dépistage organisé du cancer du sein mais aussi par l'amélioration des thérapeutiques, dont fait partie l'hormonothérapie adjuvante. Celui-ci est le traitement anti-cancéreux le plus prescrit au monde.(2)

2) Prise en charge du cancer du sein localisé

La stratégie thérapeutique décrite ci-dessous est basée sur les recommandations de 2021 de l'Institut National du Cancer et sur le référentiel régional de sénologie d'Occitanie, actualisé en juin 2022.

Traitements	Indications dans le cancer infiltrant non métastatique
Traitements néoadjuvants (précédant la chirurgie) Chimiothérapie conventionnelle ± thérapie ciblée anti-HER2, hormonothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - T4d - En cas de tumeur T2 ou T3 et si la chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas possible et que la tumeur a une chimiosensibilité potentielle - En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire et si le geste chirurgical axillaire est difficile ou impossible d'emblée - Au cas par cas pour les tumeurs très proliférantes
Chirurgie mammaire	Tumorectomie ou mastectomie : en fonction de la taille et du type de la tumeur, du nombre de lésions, du volume du sein et de l'avis de la patiente.
Geste chirurgical axillaire	<p><u>Technique du ganglion sentinelle</u> dans les cancers du sein de moins de 5 cm, unifocal, sans atteinte ganglionnaire clinique et échographique ou pour les tumeurs multifocales ou multicentriques au cas par cas.</p> <p>Ou <u>curage axillaire</u> d'emblée en cas d'échec de détection du ganglion sentinelle ou en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique prouvée - De tumeur T3 ou T4 - D'antécédent de procédure de ganglion sentinelle homolatérale
Radiothérapie	<p>La radiothérapie de la glande mammaire est systématique en cas de chirurgie conservatrice.</p> <p>La radiothérapie ganglionnaire ou de la paroi thoracique en cas de mastectomie totale est indiqué en fonction du statut ganglionnaire, de la taille et du stade de la tumeur et des facteurs de mauvais pronostics.</p>
Chimiothérapie conventionnelle	<p>Indication et choix des traitements en fonctions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Du risque de récurrence à distance qui dépend des facteurs pronostiques anatomopathologiques - Des paramètres biologiques de chimiosensibilité - Des facteurs liés à la patiente (âge et comorbidités)
Thérapie ciblée (anti-HER2, anti-VEGF)	Indiqué en cas de tumeur HER2 positif
Hormonothérapie	Si la tumeur exprime au moins un des récepteurs hormonaux, pendant une durée minimale de 5 ans

3) Hormonothérapie adjuvante

a. Généralités

Les données suivantes sont issues du référentiel régional de sénologie Onco-occitanie de 2022.

L'hormonothérapie empêche la stimulation des cellules cancéreuses hormonosensibles, qui est faite par l'œstradiol.

Le but est de **diminuer le risque de récurrence locale, d'atteinte contralatérale et de dissémination à distance.**

La recherche du caractère hormonosensible de la tumeur est effectuée systématiquement : recherche des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la progestérone.

Le standard diagnostic est de l'évaluer à partir de tissus tumoraux par immunohistochimie. Le seuil d'hormono-positivité est défini par : **RE ≥ 10 %** et/ou **RP ≥ 10 %**. Le résultat est reporté en pourcentage de cellules tumorales marquées et en intensité moyenne de noyaux marqués par évaluation semi-quantitative : +, ++, +++.

L'hormonothérapie est indiquée exclusivement pour les patientes ayant une tumeur avec des récepteurs hormonaux positifs.

La surexpression des récepteurs hormonaux augmente avec l'âge.

Elle sera prescrite à la fin de la chimiothérapie adjuvante, si celle-ci est indiquée. L'indication de l'hormonothérapie pour les rares tumeurs RE négatif et RP positif doit être discuté en RCP.

Les différentes molécules d'hormonothérapie inhibent la signalisation hormonale à partir de 2 mécanismes :

- Par blocage direct de l'activation des récepteurs à la surface des cellules tumorales pour le Tamoxifène
- Par blocage de la synthèse des œstrogènes pour les IA

Un troisième type d'hormonothérapie est utilisé : les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation), en particulier le Fulvestrant (Faslodex®). Il provoque une dégradation des récepteurs aux œstrogènes. Le Fulvestrant est indiqué chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible, en cas de récurrence ou de progression de la maladie sous traitement. La population étudiée dans cette étude n'ayant pas reçu cette hormonothérapie, nous ne l'aborderons pas.

b. Choix de l'hormonothérapie initiale

L'hormonothérapie est choisie en partie en fonction du statut ménopausique de la patiente.

Le statut hormonal à prendre en compte pour le choix de l'hormonothérapie est celui constaté avant le début du traitement. Si le statut hormonal de la patiente n'est pas connu au début du traitement du fait de la prise d'une contraception hormonale, il faut considérer par défaut que celle-ci n'est pas ménopausée.

Une patiente est considérée comme ménopausée si elle a une aménorrhée avant le début des traitements d'une durée minimale d'un an et un âge compatible avec une ménopause physiologique (> 45 ans) ou si elle a subi une annexectomie bilatérale.(6)

Chez les femmes hystérectomisées, il est possible de s'aider des dosages hormonaux (FSH et œstradiol). La décision sur le type de traitement se fera en fonction de plusieurs arguments cliniques dont l'âge et les symptômes climatiques.(6)

Chez les patientes traitées par une chimiothérapie, les dosages hormonaux ne sont pas fiables et ne doivent donc pas être utilisés pour définir le statut ménopausique. La seule interprétation possible des dosages hormonaux est de pouvoir affirmer qu'une femme n'est pas ménopausée si le taux d'œstradiol circulant est élevé (> 30 pg/mL).(6)

En cas d'aménorrhée chimio-induite, il n'est alors pas possible de certifier que la patiente est définitivement ménopausée. Dans ce cadre, la ménopause peut être définie par une aménorrhée de minimum 2 ans, hors hormonothérapie concomitante.(7)

En règle générale, dans le cas où le statut ménopausique de la patiente est incertain, il est recommandé de débiter un traitement par Tamoxifène.

Les données suivantes sont issues du référentiel régional de sénologie Onco-occitanie de 2022.

1. Hormonothérapie des femmes non ménopausées

Le traitement standard est le **Tamoxifène** 20 milligrammes par jour pendant 5 ans.

Les IA sont contre-indiqués car ils seraient inefficaces (*cf. mécanisme d'action des IA*).

L'indication d'un agoniste de la GnRH doit être discuté dans les cas les plus à risque de rechute à distance. De même, la prolongation de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans est à discuter au cas par cas avec la patiente et l'oncologue en cas de facteurs de risque de rechute tardive (atteinte ganglionnaire ou taille tumorale).

2. Hormonothérapie des femmes ménopausées

Le traitement standard est un **IA** pour une durée de 5 ans.

En cas d'intolérance à un IA, il est d'abord recommandé de réaliser une fenêtre thérapeutique entre 4 et 6 semaines afin de vérifier si les effets sont liés à l'hormonothérapie. Si cela se confirme, il est nécessaire de d'abord modifier le type d'IA. Puis, si cela persiste, il est possible d'effectuer un relais par du Tamoxifène.

La prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans d'IA n'est pas systématiquement recommandée. Comme pour le Tamoxifène, elle se discute avec les oncologues et la patiente en fonction de l'atteinte ganglionnaire et de la taille tumorale, en tenant compte du risque de toxicité plus important.

c. Tamoxifène

Le Tamoxifène est la première molécule anti-oestrogénique utilisée.

Elle a été développée pour le traitement du cancer du sein dans les années 1970.

Pendant plus de trente ans, le Tamoxifène a été la molécule de référence dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant (8).

1. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques du Tamoxifène

Le Tamoxifène (Nolvadex®) est un SERM (Specific Estrogen-Receptor Modulators).

Il s'agit d'une molécule de synthèse non stéroïdienne capable de se fixer de manière sélective aux récepteurs des œstrogènes afin d'en moduler la réponse et d'avoir un effet agoniste ou antagoniste en fonction du tissu considéré.

Plusieurs organes possèdent des récepteurs aux œstrogènes. Les effets du Tamoxifène varient selon l'organe :

- Le Tamoxifène a un **effet agoniste** sur l'os, l'endomètre, le système cardiovasculaire et sur le foie, reproduisant l'action des œstrogènes.
- Il possède un **effet antagoniste** sur le tissu mammaire et le système nerveux.

Dans le cadre du cancer du sein, le Tamoxifène est utilisé pour inhiber les récepteurs des œstrogènes présents à la surface des cellules tumorales mammaires hormonosensibles. Il permet ainsi l'inhibition de la croissance des cellules tumorales.(9)

2. Bénéfices du Tamoxifène

Une méta-analyse sur 20 essais randomisés a comparé le taux de récurrence et de mortalité des femmes traitées par 5 ans de Tamoxifène à des femmes n'en n'ayant pas reçu. Le Tamoxifène réduisait le taux de récurrence de 39% durant les 10 premières années chez les patientes RE positif (RR 0,61 ; IC₉₅ = 0.57-0.65), indépendamment du marquage RP, de l'âge, du statut ganglionnaire ou de l'utilisation de chimiothérapie.

La mortalité par cancer du sein a été réduite d'environ un tiers au cours des 15 premières années après le début du traitement (RR 0,70 ; IC₉₅ = 0.64-0.75).

De plus, l'efficacité du Tamoxifène était d'autant plus importante que le taux des récepteurs aux œstrogènes était élevé.(8)

L'effet du Tamoxifène a été largement démontré chez la femme ménopausée ou non, réduisant le risque de récurrence locale, de cancer controlatéral, de récurrence à distance et de décès.

d. Inhibiteurs d'aromatase

Les IA utilisés en France sont des inhibiteurs de 3^{ème} génération. Il en existe trois ayant l'AMM pour l'hormonothérapie adjuvante :

- Les IA non stéroïdiens réversibles :
 - o Le **Létrozole** (Femara®) : 2,5 mg/jour pendant 5 ans.
 - o L'**Anastrozole** (Arimidex®) : 1 mg/jour pendant 5 ans.
- Un IA stéroïdien irréversible :
 - o L'**Exemestane** (Aromasine®) : 25 mg/jour pendant 5 ans.

L'efficacité et les effets indésirables de ces trois molécules sont estimées comme équivalents. Depuis les années 1990, les IA sont l'hormonothérapie de référence chez les femmes ménopausées.(10)

1. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Après la ménopause, la sécrétion d'hormones par les ovaires diminue rapidement. La principale source d'œstrogènes provient alors de la conversion périphérique des hormones stéroïdiennes, sécrétées par les glandes surrénales (l'androsténédione et la testostérone). Cette conversion périphérique se fait grâce à une enzyme : **l'aromatase**.

Les IA bloquent l'activité de cette enzyme et donc bloquent la synthèse d'œstrogènes (Figure 3).

Ce mécanisme se déroule dans les tissus périphériques tel que le foie, le muscle et le tissu adipeux, mais aussi le sein, donc au niveau tumoral.

Chez les femmes en post-ménopause, l'utilisation d'IA a permis de diminuer de manière considérable le taux plasmatique d'œstradiol.(11)

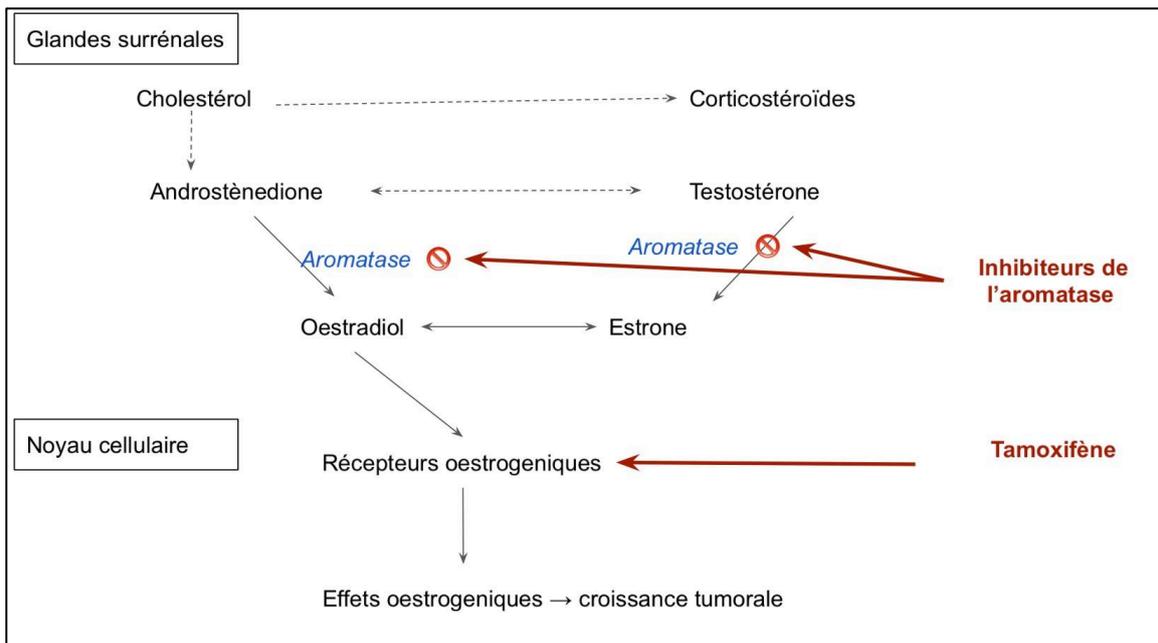


Figure 3 : Mécanismes d'action de l'hormonothérapie

Les IA, n'agissant pas sur la sécrétion d'œstrogène d'origine ovarienne, ne sont pas indiqués en monothérapie chez la femme non ménopausée car ils seraient inefficaces.

2. Bénéfices des IA

Deux études sur des populations importantes ont comparé le bénéfice chez les femmes ménopausées des IA par rapport au Tamoxifène : BIG1-98 (12) (Létrozole versus Tamoxifène) et ATAC (13) (Anastrozole versus Tamoxifène).

Elles ont permis de mettre en évidence une **augmentation significative de la survie sans rechute** avec les IA comparé au Tamoxifène (Pour BIG1-98 : HR 0,83 ; IC₉₅= 0,74-0,94 ; pour ATAC : HR 0,86, IC₉₅ = 0,78-0,95).

L'étude BIG1-98 a montré que le traitement adjuvant par Létrozole réduisait le risque de décès par cancer du sein par rapport au Tamoxifène (HR 0,82 ; IC₉₅=0,70-0,95).

Une méta-analyse de 2015, ayant analysé près de 32 000 femmes ménopausées, a confirmé ces données : la **mortalité par cancer du sein** à 10 ans était significativement **plus faible** de 15% dans le groupe traité par IA comparé au Tamoxifène (RR 0,85 ; IC₉₅=0,75-0,96).(13)

Concernant la mortalité globale, l'étude ATAC a montré qu'il n'existait pas de différence entre les deux traitements (HR 0,95 ; IC₉₅=0,84-1,06) alors que l'étude sur la cohorte BIG1-98 a montré une amélioration avec les IA (RR 0,80 ; IC₉₅=0,67-0,94).

Une méta-analyse a également montré un bénéfice des IA sur la survie globale (RR 0,89 ; IC₉₅=0,81-0,97), mais celui-ci semble minime.

Chez la femme ménopausée, les IA ont démontré leur **supériorité** sur le Tamoxifène en termes de **survie sans récurrence** et de **mortalité par cancer du sein**. Ils constituent l'hormonothérapie de référence chez les femmes ménopausées.

B. Impact osseux de l'hormonothérapie du cancer du sein non métastatique

1) Définitions et physiologie du système osseux

a. Physiologie du tissu osseux

Le tissu osseux est en perpétuel remodelage. Ce remodelage osseux accomplit 3 principales fonctions :

- Il régule l'**équilibre minéral** : homéostasie du calcium et du phosphate.
- C'est un **mécanisme de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux**.
- Il constitue un **mécanisme d'adaptation du squelette à l'environnement mécanique**, permettant une réduction du risque fracturaire.

Le remodelage osseux est le résultat de l'activité de cellules agissant de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace :

- Les **ostéoclastes** qui résorbent l'os ancien.
- Les **ostéoblastes** qui apposent une matrice ostéoïde qui se minéralise par la suite. Elles contrôlent la régulation de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes.

A l'état physiologique, il existe un équilibre entre la résorption et la formation osseuse.

Le mécanisme cellulaire de renouvellement du tissu osseux est soumis à l'influence de facteurs exogènes et endogènes dont les plus importants sont des facteurs hormonaux et locaux ainsi que les contraintes mécaniques.

Les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux du remodelage osseux.

Ils ont d'importants **effets inhibiteurs de la résorption osseuse** :

- En augmentant la production d'ostéoprotégérine, une protéine exprimée par les ostéoblastes, ayant des propriétés anti-ostéoclastiques. En se liant au RANKL, l'ostéoprotégérine bloque l'interaction entre RANK (pro-ostéoclastique) et son ligand.(14)

- Par l'inhibition de la production, via les ostéoblastes, de cytokines (IL-6, RANKL) responsables du recrutement des ostéoclastes.(15)

Ils modulent également la production et l'effet des hormones calciotropes (vitamine D et hormone parathyroïdienne), favorisant la rétention du calcium.

Les œstrogènes exercent également des effets positifs directs sur la formation osseuse par (16):

- L'activation de la prolifération des ostéoblastes par les récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β .
- La sécrétion de facteurs de croissance (IGF-1 et TGF β 3) responsables eux-mêmes d'une accélération de la multiplication cellulaire et de la différenciation des ostéoblastes.
- Des effets anti-apoptotiques sur les ostéoblastes, indépendamment de l'activité transcriptionnelle de leurs récepteurs.

Plusieurs études ont montré une association positive entre le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées et une DMO élevée pour l'âge. (17–19)

Les femmes ayant un antécédent de fracture ostéoporotique auraient une incidence moindre de cancer du sein.(20) Néanmoins, cette association n'a pas été retrouvée chez les femmes en péri-ménopause ou en début de ménopause.(21)

Le lien physiopathologique de cette association semble être l'imprégnation oestrogénique, particulièrement à distance de la ménopause.

Il est émis l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux œstrogènes chez les femmes ayant un cancer du sein, notamment par une variation génétique du métabolisme oestrogéniques, modifiant l'imprégnation tissulaire en œstrogène.(22)

La DMO semble refléter l'exposition oestrogénique au cours de la vie, celle-ci jouant un rôle majeur dans le maintien de la DMO.

b. Définition

L'ostéoporose se définit par une maladie du squelette, caractérisée par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution de la masse minérale et des altérations de la microarchitecture, exposant à un risque de fracture. Ce processus s'accélère à la ménopause suite à la carence oestrogénique.(23)

Les fractures ostéoporotiques surviennent à la suite d'un traumatisme de faible énergie, comparable à une chute de sa propre hauteur à la marche. Elles concernent tous les os, mise à part le crâne, le rachis cervical, les os de la face, les trois premières vertèbres thoraciques, les mains et les orteils.(24)

L'ostéoporose est responsable de 377 000 fractures chaque année en France (20% de fractures du col du fémur, 15% de tassements vertébraux, 15% de fracture du poignet).(23)

Certaines fractures sont associées à une augmentation de la mortalité : les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale, du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal.(25)

2) Impact de la carence oestrogénique sur la DMO

La privation des œstrogènes à la ménopause induit une accélération de la vitesse de remodelage osseux.(26)

Une étude de cohorte a suggéré que la perte osseuse était plus importante dans les 3 années autour de la ménopause : la diminution de la DMO s'accélère environ 1 an avant la ménopause et continue de décroître rapidement durant les 2 ans post-ménopausique. Durant cette période, la perte moyenne de DMO chez les femmes caucasiennes était de 2.5% par an au niveau vertébral et de 1.8% au niveau fémoral.(27)

Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu osseux est fortement oestrogéno-dépendant. Une carence en œstrogène provoque alors une activation des ostéoclastes et donc une hyper-résorption osseuse. La formation osseuse n'arrivant pas à compenser la résorption, il en résulte une **augmentation de la perte osseuse** (Figure 4).

L'augmentation du remodelage osseux est également responsable d'une **altération de la microarchitecture osseuse** avec une désorganisation et un amincissement des travées osseuses et donc augmente le risque de rupture.(23)

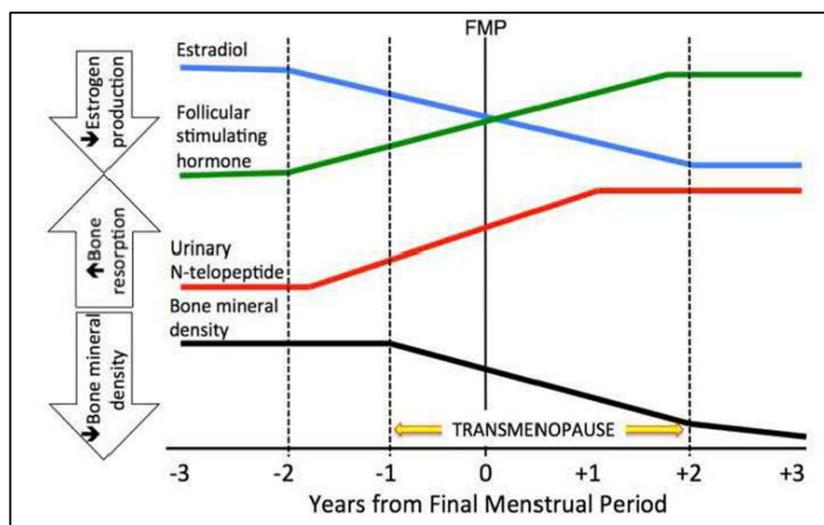


Figure 4 : Relation entre les hormones sexuelles, les marqueurs de la résorption osseuse et la DMO durant la transition ménopausique (Changes in hormones levels and in U-NTX start about 1 year before the transmenopause, A.Shieh)

En conclusion, la carence oestrogénique cause une déminéralisation osseuse et une altération de la microarchitecture pouvant aboutir à de l'ostéoporose et se compliquer de fractures.

3) Effets du Tamoxifène sur l'os

L'effet du Tamoxifène sur la DMO est différent en fonction du statut hormonal de la patiente à l'initiation du traitement.

Une étude sur près de 200 patientes a montré que, chez les femmes pré-ménopausées, la DMO lombaire et fémorale diminuait comparativement au placebo. La perte de DMO annuelle moyenne était de -1.44% chez les femmes traitées par Tamoxifène, contre -0.24% par an chez

les femmes ayant un placebo. A contrario, chez les femmes ménopausées, la DMO annuelle augmentait de +1.17% ($p < 0.005$) au niveau lombaire et de +1.71% au niveau fémorale ($p < 0.001$), comparé à une perte de DMO non significative dans le groupe placebo.(28)

De la même manière, une étude finlandaise a montré que, après chimiothérapie, le Tamoxifène entraînait une perte osseuse chez les femmes non ménopausées (-4,6% de DMO à 3 ans de Tamoxifène vs +0,6% dans le groupe témoin). Chez les patientes ménopausées, le Tamoxifène permettait de ralentir la perte osseuse au niveau lombaire (-6,8% de DMO lombaire dans le groupe Tamoxifène vs -9,5% dans le groupe témoin).(29)

De plus, dans l'étude ATAC, qui concerne des femmes ménopausées, il est également observé une augmentation de la DMO lombaire (+2,77%) et fémorale (+0,74%) durant les 2 premières années de traitement. Il n'existait pas d'augmentation supplémentaire de la DMO de la 2^{ème} à la 5^{ème} année de traitement.(30)

Enfin, il existe peu d'études s'intéressant à l'impact du Tamoxifène sur le taux de fractures. Une étude de cohorte a montré que les femmes non ménopausées traitées par Tamoxifène présentaient un risque accru de fracture par rapport à des témoins sains n'ayant pas eu d'hormonothérapie (HR 1,75 ; IC₉₅=1,25-2,48). Les femmes ménopausées ne présentaient quant à elles aucune réduction de risque comparées aux témoins (HR 0,97 ; IC₉₅=0,81-1,16).(31)

Au total :

Chez la femme non ménopausée, le Tamoxifène semble avoir un effet anti-oestrogénique et être responsable d'une diminution de la DMO.

En revanche, chez la femme ménopausée, le Tamoxifène possède un effet protecteur sur la DMO au niveau lombaire et fémorale. Cependant, il ne semble pas que cet effet protecteur soit suffisant pour entraîner une modification du risque fracturaire.

4) Effets des IA sur l'os

a. Effets des IA sur la DMO

Les IA diminuent considérablement les taux d'oestrogènes circulants, il est alors attendu que ces traitements accélèrent la perte osseuse.

Dans l'étude ATAC, la prise d'Anastrozole durant 5 ans est associée à une **perte de DMO** lombaire (-6,08%) et fémorale (-7,24%). La diminution de la DMO lombaire est **plus importante durant les 2 premières années de traitements**, puis elle ralentit jusqu'à la 5^{ème} année, ce qui n'a pas été observé avec la DMO fémorale. Dans cette étude, seules quelques femmes ayant une ostéopénie avant le début du traitement ont développé une ostéoporose après 5 ans d'Anastrozole. Aucune femme avec un T-score initial > -1 n'a développé d'ostéoporose à 5 ans de traitement.(30)

Tout comme l'Anastrozole, le Létrozole est également responsable d'une diminution de la DMO lombaire (-5,35% ; contre -0,70% avec le placebo ; $p=0,0008$) et fémorale (-3,6% contre -

0,71% ; p=0,044). Dans l'étude MA-17, 4,1% des patientes traitées par Létrozole ont développé une ostéoporose au niveau lombaire contre aucune dans le groupe placebo (p=0,064).(32)

Concernant l'Exemestane, une diminution de la DMO lombaire de 2,6% à 12 mois et 3,5% à 24 mois et une diminution de la DMO fémorale de 1,3% à 12 mois et 3,3% à 24 mois a été retrouvé dans l'étude TEAM.(33)

Peu de données comparent la perte osseuse entre les 3 IA. Il a été supposé que l'Exemestane avait un effet moins néfaste sur l'os que les autres IA non stéroïdien, du fait qu'il possède une action légèrement androgénique. Cependant, aucune différence significative de perte osseuse entre l'Anastrozole et l'Exemestane n'a été démontrée dans l'étude MA-27B.(34)

De plus, le taux de perte osseuse pendant le traitement est globalement comparable entre les différents IA.

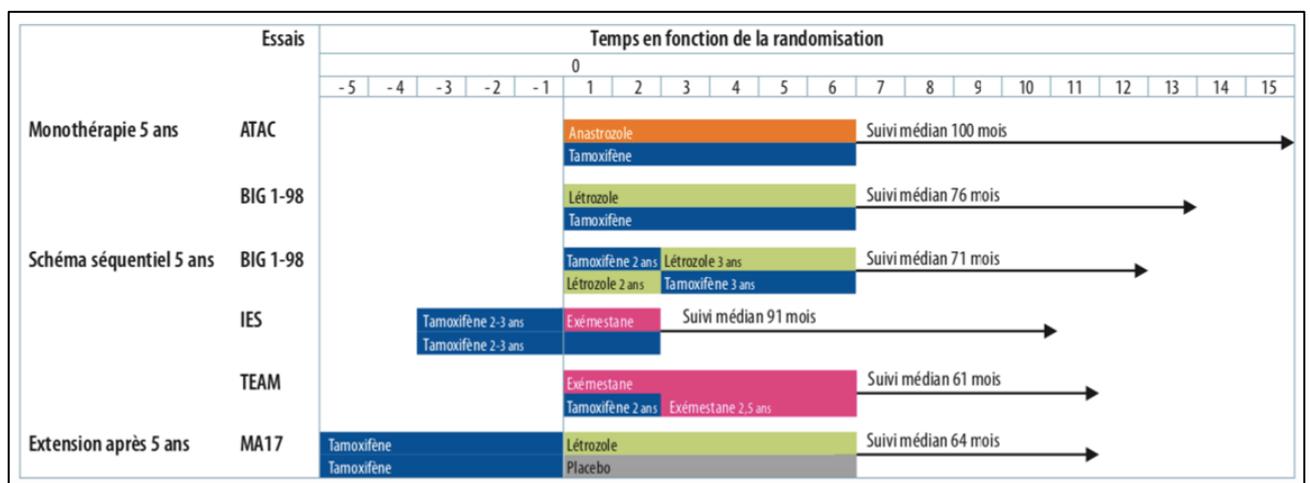


Figure 5 : Schéma des principaux essais étudiant l'hormonothérapie adjuvante par inhibiteurs d'aromatase (La lettre du Sénologue, Edimark)

b. Effets des IA sur le risque fracturaire

La plupart des études ont montré une augmentation du risque de fracture chez les patientes traitées par IA.

Dans l'étude ATAC, le nombre de fractures était plus important chez les patientes traitées par Anastrozole (11%) que chez celles traitées par Tamoxifène (8%) après 68 mois de suivi (p<0.0001).(35) Le taux de fracture annuel chez les patientes traitées par Anastrozole était de 2.93% (contre 1.90% pour celles traitées par Tamoxifène) après 100 mois de suivi. Parallèlement à la diminution de la DMO, **le taux de fracture a augmenté rapidement les 2 premières années de traitement puis s'est stabilisé.**

Concernant le Létrozole, l'étude BIG1-98 a montré, sur un suivi de 5 ans, une augmentation du nombre de fractures (9,3%) par rapport au Tamoxifène (6,5%), notamment chez les femmes âgées de plus de 55 ans.(36)

L'étude IES a comparé la prise de 2 à 3 ans de Tamoxifène puis un switch par Exemestane, pour une durée totale de 5 ans, à la prise de 5 ans de Tamoxifène seul. Une augmentation du nombre de fracture a été constatée dans le groupe Exemestane (4,3%) comparé au Tamoxifène (3,1%)

(p=0,03).(37) Néanmoins, dans la plupart des études sur l'Exemestane, celui-ci était administré en relais du Tamoxifène, ce qui ne permet pas d'évaluer si la perte osseuse est due à l'Exemestane lui-même ou à l'arrêt du Tamoxifène, qui possède un effet de protecteur osseux.

Une méta-analyse portant sur 30 023 patientes traitées par un des 3 IA a également montré qu'un traitement par IA est associé à une augmentation du risque de fracture par rapport au Tamoxifène (OR=1,47 ; IC₉₅=1,34-1,61). L'incidence des fractures était de 7,5% dans le groupe IA contre 5,2% dans le groupe Tamoxifène.(38)

Les IA sont responsables d'une augmentation de la perte osseuse, notamment plus importante les 2 premières années de traitement. Le risque fracturaire des patientes traitées par IA est alors augmenté mais reste tout de même peu élevé.

c. Bilan osseux nécessaire avant l'instauration de l'hormonothérapie

Il convient de prendre en compte les facteurs de risque clinique pour évaluer le risque fracturaire, classé suivant leur impact :

- **Age** : la prévalence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge.
- **Antécédent personnel de fractures ostéoporotiques**
- **Indice de Masse Corporelle faible**
- Consommation d'alcool excessif ou de **tabac**
- Survenue d'une **chute** : il s'agit d'un facteur de risque majeur de fracture comprenant les déficits neuromusculaires, les troubles de l'équilibres, les troubles visuels, la prise de psychotropes, les dysfonctions cognitives et la démence.
- **Antécédent familial au 1^{er} degré de fracture de l'extrémité supérieure du fémur ou vertébrale**
- Ostéoporose secondaire :
 - o Maladies digestives (malnutrition, malabsorption, maladie chronique hépatique)
 - o Endocrinopathies : hyperthyroïdie non traitée, diabète de type 1, hyperparathyroïdie, etc.
 - o Polyarthrite rhumatoïde, lupus, insuffisance rénale chronique
 - o Corticothérapie à plus de 7,5 mg/jour pendant plus de 3 mois
 - o Hypogonadisme : IA, agoniste de la GnRH, hypogonadisme précoce (avant 40 ans).
- Carence en vitamine D ou faible apport calcique

Chez les patientes traitées par Tamoxifène, il n'est pas recommandé d'effectuer un bilan osseux particulier avant l'instauration du traitement.

Concernant les IA, l'augmentation de la perte osseuse étant accélérée les 2 premières années de traitement, il est recommandé d'effectuer une **densitométrie osseuse** et de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose **avant de débiter un traitement par IA**. La surveillance ultérieure dépendra du risque fracturaire de la patiente à l'initiation.

5) Stratégies thérapeutiques dans le cadre du cancer du sein

L'objectif de la prise en charge est de prévenir la survenue de fractures en diminuant la perte osseuse et en diminuant les facteurs de risque de fracture.

a. Prévention des facteurs de risque fracturaire

- La prise en charge du risque de fracture comprend tout d'abord la suppression des facteurs de risque modifiables tels que l'arrêt du tabac et de l'alcool.
- De plus, il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière associant exercices en charge avec impact et renforcement musculaire.(6)
- Ensuite, un apport calcique d'au moins 1 à 1,2 gramme par jour est recommandé chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans. Cet apport doit préférentiellement être d'origine alimentaire.(6)
- La prévention de la carence en vitamine D est également nécessaire : un apport suffisant est apporté à 80% par les ultraviolets.(6)
- Enfin, il est important de prévenir le risque de chute en traitant ces facteurs de risque (correction visuelle, adaptation des traitements anti-hypertenseur, etc).

b. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

1. Indications

Un traitement anti-ostéoporotique est recommandé chez les patientes à hauts risques de fractures ayant :

- Un antécédent personnel de fracture sévère de faible traumatisme.
- Un T-score (lombaire ou fémoral) $\leq -2,5$ en l'absence de fracture sévère.
- Un T-score compris entre -1 et -2,5 lorsque le score FRAX est supérieur au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture.(39)

Dans le cadre du cancer du sein, les deux principales classes pharmacologiques utilisées sont les bisphosphonates et le Dénosumab.

2. Bisphosphonates

Les bisphosphonates contenant de l'azote (zoledronate, pamidronate, alendronate, risédronate et ibandronate) réduisent la résorption osseuse en inhibant une enzyme dans les ostéoclastes : la farnésyl pyrophosphate synthase. Cela permet de diminuer l'activité et la survie des ostéoclastes. Les bisphosphonates sont chimiquement similaires au pyrophosphate inorganique se trouvant dans le composant minéral de l'os, ce qui leur permet de se lier avidement aux ions métalliques divalents tels que le calcium et de s'accumuler dans l'os.(40)

De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité des bisphosphonates pour prévenir la perte osseuse causée par les IA.

- L'utilisation des bisphosphonates oraux chez les patientes traitées par IA a montré dans de nombreuses études une prévention de la perte osseuse, voire une augmentation de la densité osseuse, notamment avec le Risédronate 35 mg hebdomadaire. (Cf. *Tableau 1*)
- Concernant le traitement par bisphosphonates en intraveineux, des études avec de grandes populations ont été effectuées (ZO-FAST, Z-FAST, E-ZO-FAST). Des femmes traitées par Létrozole recevaient un traitement par Zolédronate 4 mg IV tous les 6 mois quand les patientes présentaient une fracture ou un T-score <-2, soit d'emblée soit différée. Comme indiqué dans le tableau 1, il a été montré que l'acide zolédronique augmente efficacement la DMO chez ces patientes et que le bénéfice est plus important lorsque celui-ci est pris d'emblée. Néanmoins, l'impact des bisphosphonates sur le taux de fracture reste incertain.(41)

Tableau 1 : Étude évaluant l'efficacité des traitements anti-résorptifs chez les femmes traitées par hormonothérapie

Essaie	Biphosphonates	N	Hormonothérapie	Durée (mois)	Augmentation de la DMO lombaire (par rapport à l'inclusion)	Augmentation de la DMO fémorale (par rapport à l'inclusion)
SABRE(42)	Risédrone 35 mg/semaine PO	154	Anastrozole	24	+2,2% (si ostéopénie de base) +3% (si ostéoporose de base)	+1,8% (si ostéopénie de base) +2% (si ostéoporose de base)
Markopoulos (43)	Risédrone 35 mg/semaine PO	213	Anastrozole	24	+5,7% (si ostéopénie de base) +6,6% (si ostéoporose de base)	+1,6% (si ostéopénie de base) -1,9% (si ostéoporose de base)
IBIS-II(44)	Risédrone 35 mg/semaine PO	258	Anastrozole	60	-0,4% (vs -4,2% pour placebo)	-2,5% (vs -3,8% pour placebo)
Greenspan (45)	Risédrone 35 mg/semaine PO	109	Tout inhibiteurs de l'aromatase	24	+2,3%	+0,6%
ZO-FAST(46)	Acide zolédronique 4 mg IV/6mois	1065	Létrozole	60	+ 4,30%	+1,60%
Z-FAST(47)	Acide zolédronique 4 mg IV/6mois	602	Létrozole	60	+6,20%	+2,60%
E-ZO-FAST(48)	Acide zolédronique 4 mg IV/6mois	527	Létrozole	12	+2,72%	+1,72%
ABSCG-12(49)	Acide zolédronique 4 mg IV/6 mois	1803	Anastrozole	60	+3,1%	+3,3%
			Tamoxifène		+5,2%	+5%

La majorité des études ont montré que les bisphosphonates par voie orale et intraveineuse permettaient d'augmenter la DMO des femmes ayant une ostéopénie ou une ostéoporose en comparaison aux femmes ayant un placebo. Cependant, peu d'études ont démontré une réduction du risque de fractures.(50)

3. Dénosumab

Le Dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le RANKL, un régulateur essentiel de l'ostéoclastogénèse. Il altère le développement, l'activation et la survie des ostéoclastes en bloquant l'activateur du récepteur du ligand kappa-B du facteur nucléaire (RANKL). Contrairement aux bisphosphonates, le Dénosumab ne s'accumule pas dans les os au fil du temps.(40)

L'efficacité du Dénosumab sur la perte osseuse induite par les IA a été étudié.(54)

Des patientes présentant une diminution de la DMO et traitées par IA ont été randomisées pour recevoir soit du Dénosumab soit un placebo. Après 12 et 24 mois, les patientes traitées par Dénosumab ont eu une augmentation de la DMO lombaire de 5,5% et 7,6% respectivement, par rapport au placebo. L'augmentation de la densité osseuse était similaire quel que soit l'IA et la durée de prise de celui-ci.

De plus, l'essai ABCSG-18 a étudié l'effet du Dénosumab sur le risque de fracture chez les femmes traitées par Létrazole à 48 mois de suivi. Le taux de fracture a été diminué de moitié dans le groupe traité par Dénosumab comparé au placebo (HR 0.5 ; IC₉₅=0.39-0.65). La réduction du taux de fracture était indépendante du T-score de départ et de l'âge.(55)

Cependant, l'arrêt du Dénosumab est associé à un effet rebond, responsable d'une résorption osseuse importante après son arrêt et donc d'une diminution rapide de la DMO.(51,52)

Au total, les bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse ainsi que le Dénosumab ont démontré leurs efficacités pour prévenir la perte osseuse induite par les IA. Il a également été rapporté une diminution du risque de fracture chez les patientes traitées par Dénosumab, mais du fait de l'effet rebond à l'arrêt, il doit être utilisé avec précaution. Peu d'études ont été effectuées sur le Tamoxifène.

4. Recommandations de prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose dans le cancer du sein traité par hormonothérapie

Dans le cas où un traitement médicamenteux est indiqué, il est recommandé d'utiliser en 1^{ère} intention le Risédronate 35 mg en prise hebdomadaire par voie orale, étant le bisphosphonate le plus étudié.

Par voie intraveineuse, l'acide zolédronique 4 mg tous les 6 mois ne dispose pas encore d'AMM. En France, le traitement recommandé par voie injectable est alors l'acide zolédronique 5 mg annuellement.

Le Dénosumab pourrait être une alternative aux bisphosphonates, mais celui-ci ne dispose pas encore d'AMM dans cette indication et des études après arrêt du traitement sont nécessaires. Actuellement, il peut être discuté en 2^{ème} intention ou après relais des bisphosphonates. Il est considéré que le traitement anti-résorptif est nécessaire durant au moins la durée du traitement par IA.(39)

Le tériparatide, un dérivé de la PTH, n'est pas recommandé chez les patientes ayant un cancer du fait de son effet anabolique. (57)

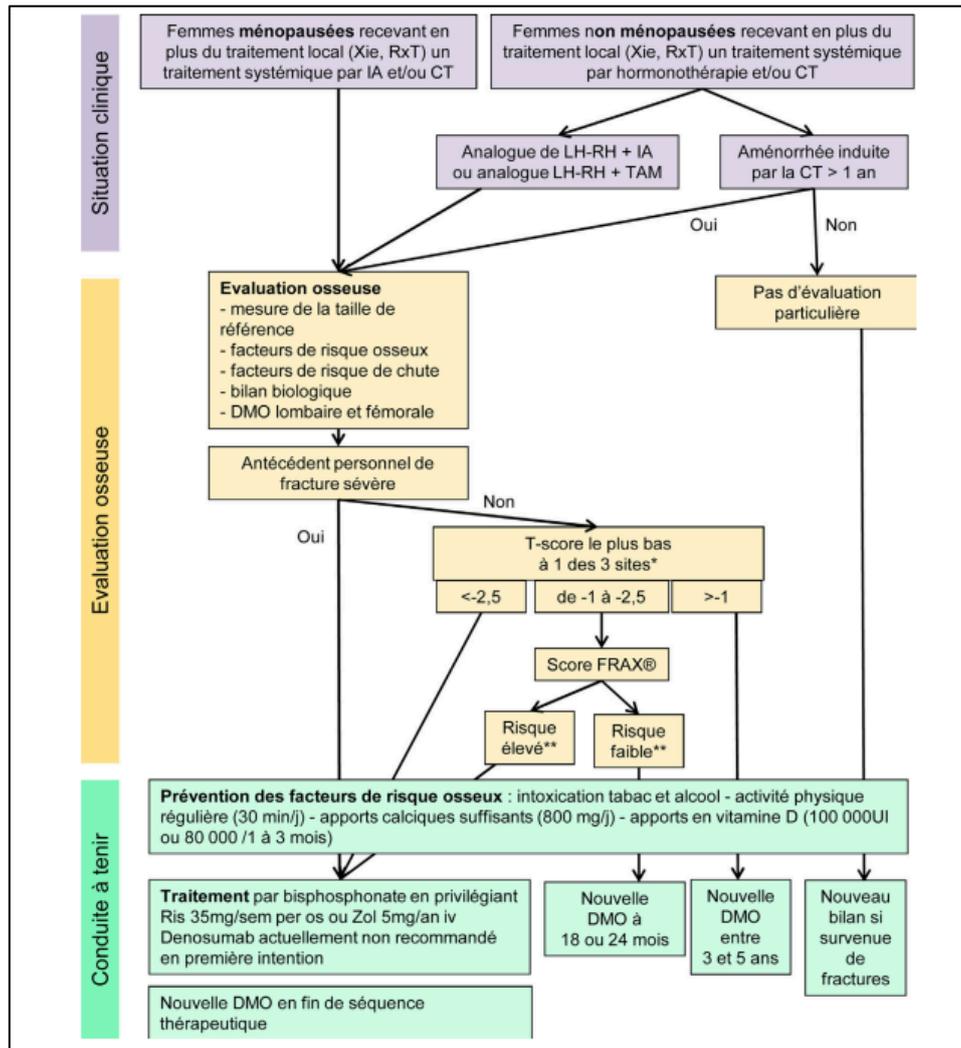


Figure 6 : Recommandations de prise en charge de la perte osseuse induite par les traitements adjuvants du cancer du sein, GRI02019.

C. Impact cardiovasculaire de l'hormonothérapie du cancer du sein non métastatique

La carence oestrogénique associée à la ménopause est responsable de la survenue de troubles métaboliques et de complications cardiovasculaires.

Le risque cardiovasculaire des femmes avant la ménopause est inférieur à celui des hommes. Cependant, celui-ci atteint celui de l'homme en post-ménopausique, vers l'âge de 70 ans.(53) Les maladies cardiovasculaires sont actuellement la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme dans le monde avec en premier lieu l'infarctus du myocarde puis l'accident vasculaire cérébral ischémique.(INSEE 2021)

La carence oestrogénique ayant un impact néfaste sur le risque cardiovasculaire, il paraît donc probant que l'hormonothérapie ait également des effets sur le système cardiovasculaire.

1) Impact de la carence oestrogénique sur le risque cardiovasculaire

L'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée est expliquée par plusieurs perturbations dû à la carence oestrogénique : des perturbations indirectes métaboliques et des altérations vasculaires.

a. Effet métabolique

Le déficit progressif en œstrogène est responsable d'une transition métabolique vasculaire :

- Modifications lipidiques

Au niveau lipidique, de nombreuses études ont montrées que la carence oestrogénique est responsable d'une **augmentation du cholestérol total**, du LDL-cholestérol, du VLDL-cholestérol, de l'apolipoprotéine B et des **triglycérides** et d'une **diminution du HDL-cholestérol**.(54) L'étude SWAN, évaluant les modifications lipidiques chez les femmes à partir de la dernière menstruation, a montré que le taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d'apolipoprotéine B augmentent fortement dans l'année suivant la ménopause, indépendamment de l'âge.(55)

- Métabolisme glucidique

Les œstrogènes, via l'activation de leurs récepteurs α , préviennent le développement d'un excès d'adiposité viscérale, améliorent la sensibilité à l'insuline et exercent un effet bénéfique sur le pancréas en amplifiant la sécrétion d'insuline.(56) Durant la ménopause, la carence en œstrogène favorise alors **l'insulino-résistance**, augmentant le risque de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

- Modification de la composition corporelle

La carence oestrogénique est associée à une modification de la composition corporelle : il y a une **augmentation de la masse grasse viscérale** et une diminution de la masse maigre. Dans une étude portant sur la cohorte SWAN, la masse grasse a doublé au début de la ménopause alors que la masse maigre a diminué rapidement. Ces modifications accrues ont continué durant 2 ans pour ensuite rester stables.(57)

b. Effet vasculaire

Après la ménopause, il survient une activation de la coagulation, une dysfonction endothéliale et une diminution de la compliance artérielle.(58)

Plusieurs facteurs sont modifiés :

- Hémostase

Durant la ménopause, on observe notamment :

- Une augmentation d'activateur tissulaire du fibrinogène.(59)
- Une augmentation du PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) : le taux de PAI-1 est inversement corrélé à celui de l'oestradiol.(60)
- Une éventuelle augmentation du facteur VII.

Ces modifications sont essentiellement des facteurs de risque artériel et non veineux.

- Dysfonction endothéliale vasculaire

Les œstrogènes modulent la fonction vasculaire en ciblant les récepteurs aux œstrogènes des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires. Ils conduisent également à la libération de monoxyde d'azote et de prostacycline, tous les deux étant vasodilatateurs. De plus, ils peuvent réduire la production d'endothéline et d'angiotensine, qui sont vasoconstricteurs. Ils ont donc globalement une action vasodilatatrice.(61)

Les œstrogènes réduisent également l'inflammation et peuvent réduire la sécrétion de cytokines pro-athérogène comme le TNF- α et augmentent la prostaglandine I₂, qui réduit le stress oxydatif et est antiagrégant.(62)

- Hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle chez les femmes ménopausées est deux fois supérieure à celle des femmes pré-ménopausées.(19) Même une hypertension modérée ou limite entrainerait des dysfonctions endothéliales et des complications cardiovasculaires chez la femme ménopausée.(62) Cependant, l'étude SWAN a montré que l'augmentation de la pression artérielle étaient plutôt liée à l'âge que réellement à la ménopause.(55)

L'augmentation de la pression artérielle après la ménopause peut être causée par un effet direct des modifications hormonales sur le système vasculaire mais également au vieillissement.(58)

De ce fait, la carence oestrogénique est responsable d'une altération de la fonction endothéliale par une activation de la coagulation et un effet vasoconstricteur.

- c. Risque cardiovasculaire global

Un âge de ménopause plus précoce a été associé à un risque de maladie cardiovasculaire plus élevé, notamment d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébrale ischémique et de cardiopathie ischémique.

Une étude de cohorte récente a montré que le risque relatif d'évènement cardiovasculaire, sur un suivi de 7 ans chez des femmes ménopausées, est augmenté en cas de ménopause précoce naturelle de 1.36 (IC₉₅=1.19-1.56) ou de 1.87 (IC₉₅=1.36-2.58) en cas de ménopause chirurgicale.(63)

Une autre étude a comparé la mortalité cardiovasculaire chez des femmes ayant eu une annexectomie bilatérale avant 45 ans à un groupe de femmes témoins. Ces femmes ont été suivies pendant 27 ans en moyenne. Les femmes ayant eu une annexectomie ont eu un sur-risque de mortalité cardiovasculaire (HR 1.44 ; IC₉₅ = 1.01-2.05). De plus, les patientes n'ayant pas eu d'hormonothérapie substitutive jusqu'à au moins 45 ans ont eu un risque d'autant plus majoré (HR 1.84 ; IC₉₅=1.27-2.68). A contrario, celles ayant eu une hormonothérapie substitutive jusqu'à minimum 45 ans n'ont pas eu de sur-risque de mortalité cardiovasculaire (HR 0.65 ; IC₉₅=0.30-1.41). Cette étude témoigne de l'importance de la sécrétion d'œstrogène dans la protection cardiovasculaire.(64)

Au total :

La carence oestrogénique favorise la survenue d'une **insulino-résistance**, d'une **adiposité abdominale** et d'un **profil lipidique pro-athérogène**. Elle peut également entraîner une **augmentation de la pression sanguine artérielle** et une **altération endothéliale vasculaire**. Toutes ces modifications concourent à augmenter le risque d'athérome et donc augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires.

2) Effets du Tamoxifène sur le système cardiovasculaire

a. Sur le risque artériel

1. Métabolisme des lipides

De nombreuses études ont montrées que le Tamoxifène réduisait le taux de **cholestérol total** ainsi que celui de **LDL cholestérol** chez les femmes ménopausées.(65)

Entre autres, une étude randomisée a montré une diminution du cholestérol total de 12% et du LDL-cholestérol de 20% après 2 ans de prise de Tamoxifène. Il n'existait aucun changement significatif du taux de HDL-cholestérol. Il était cependant constaté une augmentation de 20% du taux de triglycérides.(65)

Ces effets se sont maintenus dans un sous-groupe de 62 femmes ayant été suivies pendant 5 ans.(66)

Une autre étude montrant une baisse significative du taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol au cours de la prise du traitement, a également démontré que ces taux revenaient à leur taux de base après arrêt du traitement.(67)

Pareillement, il a été constaté une diminution de la lipoprotéine A chez les patientes traitées par Tamoxifène (SMD -0.49 ; IC₉₅ = -0.92- -0.05).(68)

En revanche, ces mêmes études ont montrées que le Tamoxifène augmente le taux de **triglycérides** de manière significative.(69)

Dans le cas d'une hypertriglycémie majeure, cela favoriserait le risque de pancréatite aiguë. Cependant, cela reste une complication très rare.(70,71)

L'impact sur le HDL-cholestérol n'est pas constant et reste encore controversé.

Au total, le traitement par Tamoxifène est associé à des diminutions du cholestérol total, de LDL-cholestérol et de la lipoprotéine A, mais à des augmentations des triglycérides, pouvant dans de rares cas être responsable de pancréatite aiguë. L'impact sur le HDL-cholestérol n'est pas certain.

2. Autres facteurs de risque cardiovasculaires

- Hypertension artérielle

L'étude BIG1-98 retrouve un taux d'hypertension artérielle légèrement supérieur chez les patientes traitées par Létrozole (3,8%) par rapport à celles traitées par Tamoxifène (3,4%).(72) De la même manière, l'étude ATAC retrouve moins d'hypertension chez les patientes traitées par Tamoxifène (11%) que chez celles traitées par Anastrozole (13%) mais cette différence reste faible.(35)

- Diabète

Une étude cas-témoin portant sur 14360 patientes ayant un cancer du sein et âgées de plus de 65 ans a montré que le Tamoxifène été associé à une augmentation de 24% du risque de diabète comparées à celles n'ayant pas de Tamoxifène (OR1,24 ; IC₉₅=1,08-1,42).(73)

Une augmentation du risque de diabète de 31% a également été rapporté dans une étude incluant 22257 patientes de plus de 20 ans et suivies pendant 12 ans.(74)

Les données suggèrent donc que le Tamoxifène est associé à un risque accru de développer un diabète. Il serait nécessaire de le confirmer avec des études de plus fortes puissances.

- Surpoids, obésité

Les seules études s'intéressant à l'évolution de la composition corporelle sous Tamoxifène sont des études observationnelles avec une petite population.

Celles-ci suggèrent que le Tamoxifène est associé à une augmentation de la masse grasse sans pour autant être responsable d'une variation de poids.(75)31/08/2022 18:23:00

Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure.

3. Autres évènements cardiovasculaires

Les méta-analyses comparant le Tamoxifène à un placebo ou à aucune prise d'hormonothérapie ont constaté une **diminution des évènements cardiovasculaires** avec le Tamoxifène.(76)(77)

L'étude de Sung Hyong, collectant des données sur 47 569 patientes de janvier 2009 à décembre 2016, a démontré que le Tamoxifène réduisait le nombre d'évènement cardiovasculaire par rapport aux patientes n'ayant pas eu d'hormonothérapie (HR 0.63 ; IC₉₅=0.47-0.84). Celui-ci avait notamment un **effet protecteur sur le syndrome coronarien aigu** avec une diminution de 32% du risque.(78)

L'effet protecteur vis-à-vis du risque coronarien est retrouvé dans d'autres études.(79)

L'effet du Tamoxifène sur le risque d'accident vasculaire cérébral reste encore débattu. Dans l'étude de Sund Hyong, il n'existait aucun effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique (80) alors que d'autres études retrouvent un risque accru d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral lorsque le Tamoxifène est pris pendant plus de 4 ans.(80)

Au total, il a clairement été établi un effet protecteur du Tamoxifène sur les événements cardiovasculaires et en particulier sur le risque coronarien.
L'effet du Tamoxifène sur les accidents vasculaires cérébraux reste quant à lui encore débattu.

b. Sur le risque veineux

Il est maintenant bien connu que le Tamoxifène augmente le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux. En effet, depuis la fin des années 1980, B.Fischer a montré, dans le cadre d'un essai randomisé, l'augmentation du risque de MTEV d'un facteur 6 dû à l'utilisation du Tamoxifène en comparaison à un placebo.(81)

De nombreuses méta-analyses comparant la prise de Tamoxifène à un placebo ou à aucune hormonothérapie ont également montrées ce risque accru de MTEV.(77)

Le risque de MTEV sous Tamoxifène est équivalent à 2% par an, ce qui est 4 fois plus élevé que le risque avant le début du traitement.(82)

Selon une étude danoise, ce risque serait plus fort durant les 2 premières années de traitement, en particulier chez les femmes de plus de 50 ans (RR 3.5 ; IC₉₅=2.1-6).(83)

L'étude IBIS-I, qui compare 5 ans de traitement préventif par Tamoxifène à un placebo, a démontré que le risque de MTEV était plus important dans le groupe Tamoxifène que placebo pendant le traitement (RR 2.26 ; IC₉₅=1.36-3.87), mais après la fin du traitement, ce risque était similaire dans les deux groupes (RR 1.14 ; IC₉₅=0.52-2.53).

Nous pouvons donc penser que le risque de maladie thromboembolique est réversible à l'arrêt du traitement.(84)

En dépit de cet effet délétère, cette molécule a été largement utilisée du fait que ce soit la seule disponible chez les femmes non ménopausées et que la balance bénéfice-risque était largement favorable.

Il n'est actuellement pas recommandé de prophylaxie anti-thrombotique systématique.

Il reste cependant nécessaire d'évaluer les facteurs de risque veineux de la patiente avant la prescription de Tamoxifène.

c. Bilan nécessaire avant l'instauration du Tamoxifène

Il convient d'effectuer une **surveillance biologique des lipides** au cours du traitement par Tamoxifène.

Les patientes doivent être averties qu'il existe un risque augmenté de MTEV sous Tamoxifène. Avant l'instauration du traitement, l'anamnèse doit **rechercher les antécédents de maladie thrombo-embolique personnelle ou familiale**. Un antécédent isolé de phlébite ou une phlébite en cours de traitement n'est pas une contre-indication absolue au Tamoxifène.(85) En cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée, une anticoagulation préventive et/ou l'arrêt du traitement sont recommandés. (*Recommandation Gustave Roussy*)

Tamoxifène			
Métabolisme lipidique	Hypertension artérielle	Métabolisme glucidique	Composition corporelle
- ↓ cholestérol total, LDL-cholestérol - ↑ triglycérides (responsable de pancréatite aiguë dans de rare cas)	Le taux d'hypertension artérielle serait moins important qu'avec les IA.	Potentiellement associé à une majoration du risque de diabète, mais cela nécessite des études complémentaires.	↑ masse grasse, sans causer d'augmentation pondérale.
Risque artériel		Risque veineux	
Effet cardioprotecteur (↓ risque coronarien)		↑ risques thrombo-emboliques veineux (plus important au début du traitement, réversible après arrêt).	

3) Effets des IA sur le système cardiovasculaire

a. Sur le risque artériel

1. Métabolisme des lipides

Les IA sont responsables d'une hypo-oestrogénie dont nous savons qu'elle favorise les perturbations lipidiques, augmentant le risque cardiovasculaire.

Dans l'étude ATAC publiée dans le Lancet en 2006, il a été retrouvé une augmentation significative des dyslipidémies à 68 mois chez les femmes traitées par Anastrozole en comparaison à celles traitées par Tamoxifène, respectivement 8,9% versus 3,5%.⁽³⁵⁾ Cependant, le bilan lipidique n'a pas été systématiquement relevé par les investigateurs dans cette étude.

De la même manière, l'étude BIG1-98 a mis en évidence une différence significative entre les femmes recevant du Létrozole et celles traitées par Tamoxifène, avec une incidence d'hypercholestérolémie de 50,6% versus 24,6% respectivement. Néanmoins, 80% des patientes avaient une hypercholestérolémie de grade 1 et n'ont pas nécessité de traitement. La différence d'incidence avec l'étude ATAC peut s'expliquer par le fait que les biologies n'ont pas été réalisées systématiquement à jeun dans cette étude.⁽¹²⁾

L'étude IES, évaluant l'impact d'un switch par de l'Exemestane après 2 à 3 ans de Tamoxifène, a également retrouvé une augmentation du taux d'hypercholestérolémie chez les patientes sous Exemestane (8,8%) par rapport à celles sous Tamoxifène (7,6%), sans différence significative.⁽³⁷⁾

Il faut souligner le fait que dans ces études, le bilan lipidique des femmes traitées par IA n'a pas été comparé à des patientes sous placebo mais aux patientes traitées sous Tamoxifène, celui-ci possédant un effet hypocholestérolémiant.

Contrairement aux études précédentes, la sous-étude de la MA-17 compare les taux lipidiques des femmes ménopausées recevant du Létrozole après traitement par 5 ans de Tamoxifène contre celles ayant un placebo. A 60 mois, il existait une augmentation significative du cholestérol total, du LDL-c et des lipoprotéines A dans le groupe Létrozole.(32)

La méta-analyse effectuée par E. Amir en 2011 conclu également que l'utilisation d'IA au long court est associée à une **hypercholestérolémie** (OR = 2.36 ; IC₉₅ : 2.15-2.60). Ce risque augmenterait avec la durée de prise du traitement. (38)

De plus, les différents IA n'ayant pas le même mécanisme d'action, une étude chinoise a comparé les effets sur le profil lipidique entre les IA stéroïdiens et non stéroïdiens.

Le taux de triglycérides et de cholestérol total étaient significativement plus élevés chez les patientes traitées par IA non stéroïdien après 24 mois de traitement. Par ailleurs, le taux de LDL-cholestérol était également plus élevé chez les patientes sous IA non stéroïdiens mais seulement à 3 mois et 6 mois, puis le taux était sensiblement le même que chez les patientes traitées par IA stéroïdiens.

Le HDL-cholestérol était significativement plus faible chez les femmes ayant un IA stéroïdien.(86)

Au total, la majorité des études suggèrent que les IA sont responsables d'un profil lipidique pro-athérogène. L'IA non stéroïdien (Exemestane) aurait un impact plus délétère que les IA stéroïdiens.

Il est recommandé d'effectuer un **bilan lipidique de référence** avant la mise en place du traitement par IA. Si le bilan lipidique est normal initialement, il sera contrôlé annuellement. En cas d'anomalie, la mise en route d'un éventuel traitement hypolipémiant et le suivi seront réalisés par le médecin traitant.(85)

2. Autres facteurs de risque cardiovasculaires

- Hypertension artérielle

Comme vu précédemment, l'étude BIG1-98 retrouve un taux d'hypertension artérielle légèrement supérieur chez les patientes traitées par Létrozole (3,8%) que chez celles traitées par Tamoxifène (3,4%).(12)

De même, l'étude randomisée du Pr Cuzick suggère qu'il y a plus d'hypertension artérielle dans le groupe Anastrozole (RR : 1,64 ; IC₉₅ : 1,18-2,28) comparé au placebo.(87)

- Diabète

Il existe très peu d'études ayant examiné l'impact des IA sur le risque de diabète.

Une étude israélienne effectuée sur 2246 femmes ayant un cancer du sein hormonodépendant suggère que les femmes traitées par hormonothérapie ont plus de risque de développer un diabète. L'augmentation du risque était notamment plus importante chez les femmes traitées par IA (HR = 4,27 ; IC₉₅ : 1,42-12,84). (88)

Néanmoins, ces résultats sont discordants avec d'autres études n'ayant trouvées aucun effet (73) ou au contraire, un effet protecteur(89).

- Surpoids, obésité

Peu d'études s'intéressent aux variations de la composition corporelle au cours de l'hormonothérapie. L'une d'elle porte sur 55 patientes ménopausées en surpoids ou obèses traitées par Tamoxifène pendant minimum 2 ans puis continuant leur traitement ou bien ayant un relais par IA (Exemestane). Après un an de suivi, il a été constaté une diminution de la masse grasse de 8% et une augmentation de la masse maigre chez les patientes traitées par IA mais aucune différence de poids entre les deux groupes.(90)

L'effet de l'hormonothérapie sur la prise de poids a également été étudié par Ivana Sestak en 2012, à partir de trois grandes études (ATAC, IBIS-I et IBIS-II). Il a été suggéré que la prise de poids ne différait pas entre l'Anastrozole, le Tamoxifène et le placebo.(91)

Dans une étude récente, la majorité des patientes (61%) avaient un poids stable ou une perte de poids durant les deux premières années de traitement par hormonothérapie. Il n'était pas noté de différence entre les différents types d'hormonothérapie.(92)

Il ne semble pas y avoir d'effet néfaste de l'hormonothérapie sur la prise de poids. Néanmoins, d'autres études avec une population plus importante sont nécessaires pour mieux connaître l'effet des différentes hormonothérapies sur la prise de poids.

3. Évènements cardiovasculaires

La plupart des études ayant comparées les IA au Tamoxifène suggèrent une incidence plus importante **d'infarctus du myocarde** chez les patientes traitées par IA.(38)

Cependant, en prenant compte de l'effet cardioprotecteur du Tamoxifène, il ne paraît pas judicieux de comparer les IA avec celui-ci.

Les études évaluant le potentiel rôle des IA sur les évènements cardiovasculaires utilisant comme comparateur des patientes sans hormonothérapie retrouvent des résultats discordants.

- Une étude de 2012 comparant des patientes atteintes de cancer du sein traitées par IA à des patientes sans hormonothérapie n'a pas trouvé de différence significative concernant le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique.(93)
- L'étude de Matthews et al. datant de 2020 analyse l'effet des IA sur différents évènements cardiovasculaires en les comparant au Tamoxifène mais aussi à la prise d'aucune hormonothérapie. Dans l'analyse comparée au Tamoxifène, les IA sont associés à une augmentation du risque de maladie coronarienne (HR 1.29 ; IC₉₅ = 1.06-1.55) et d'arythmie (HR 1.22 ; IC₉₅=1.05-1.14), alors que cette association n'est pas retrouvée lorsque les IA sont comparés à la prise d'aucune hormonothérapie (HR 0.96 ; IC₉₅ = 0.83-1.10 pour les maladies coronariennes ; HR 0.91 ; IC₉₅=0.81-1.01 pour l'arythmie).(94)

- Cependant, une étude de cohorte effectuée sur 10 209 patientes suggère que les IA sont associés à une augmentation non significative du risque d'insuffisance cardiaque comparé aux patientes n'ayant pas d'hormonothérapie (HR 2,25 ; IC₉₅ = 0,91 à 5,55).(95)
- De plus, dans une étude récente, la prise de traitement par IA n'était pas associée à une augmentation du risque cardiovasculaire comparativement au placebo. Cependant, lorsque la durée de traitement a été prise en compte, la prise d'IA pendant au moins 4 ans était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (HR 2,03 ; IC₉₅ = 1,15-3,58) et d'arythmie (HR 2,12 ; IC₉₅ = 1,40-3,25). Il n'existait pas de différence significative quant au risque d'insuffisance cardiaque et au risque d'AVC.(80)

A propos du risque d'AVC ischémique, une étude a rapporté un risque plus faible chez les patientes traitées par IA comparé à celles n'ayant pas d'hormonothérapie (93). Cependant, une autre étude moins récente a démontré l'opposé.(96)

Enfin, la toxicité cardiaque des IA est encore très controversée. Comme décrit précédemment, certaines études ont souligné un effet cardiotoxique des IA : notamment un risque accru d'infarctus du myocarde et d'arythmie. Ce risque serait potentiellement proportionnel à la durée du traitement. Mais il n'est pas évident si cela reflète une cardiotoxicité réelle du traitement ou plutôt l'effet cardioprotecteur du Tamoxifène.

L'hypercholestérolémie, facteur de risque majeur artériel, pourrait contribuer à expliquer l'augmentation du risque de coronaropathie associée à l'utilisation d'un IA.

A ce jour, il n'existe pas de recommandations particulières vis-à-vis d'un potentiel risque artériel des IA.

Leur utilisation reste largement favorable, compte tenu du bénéfice certain qu'ils apportent pour diminuer le risque de récurrence carcinologique.

Il convient néanmoins de rester prudent avec la prescription de ces traitements chez les patientes ayant des antécédents cardiovasculaires ou chez les patientes ayant un autre traitement cardiotoxique, notamment par Herceptin.

b. Sur le risque veineux

Concernant le risque de MTEV, plusieurs publications rapportent un risque diminué par rapport à celui du Tamoxifène.(97)(12)

En 2011, Amir et al rapportent une réduction de risque de 45% lors de l'utilisation des IA par rapport au Tamoxifène (OR 0,55 ; IC₉₅ 0.46-0.64).

Dans le sous-groupe ayant du Tamoxifène pendant 2 à 3 ans puis un IA, pour une durée totale de traitement de 5 ans, il n'est pas observé de diminution du risque de MTEV.(38)

Dans une étude regroupant 12 904 patientes en post-ménopause, il a également été démontré que l'utilisation des IA était associée à une diminution de 41% du risque de MTEV comparé à l'utilisation du Tamoxifène (HR 0,59 ; IC₉₅ = 0,43-0,81).

Néanmoins, il existait une augmentation de 41% du risque de thrombose veineuse profonde chez les femmes ayant switché d'hormonothérapie. Cela peut possiblement s'expliquer par le fait que l'effet pro-coagulant soit plus fort avec l'association des deux médicaments que avec le Tamoxifène seul.(98)

Une étude de cohorte anglaise de 2016 ne montre pas d'augmentation du risque quand les IA sont comparés à aucune prise d'hormonothérapie (HR 0,8 ; IC₉₅ = 0,5-1,4). Chez les patientes traitées par Tamoxifène puis switchant par un IA, le risque d'évènement thrombo-embolique est similaire dans les deux périodes.(82)

L'essai ATAC a démontré que les femmes ayant été randomisées pour avoir une combinaison d'Anastrozole et de Tamoxifène avaient un risque de MTEV augmenté (4%) par rapport à celles ayant reçu du Tamoxifène seul (3,5%) ou des IA seul (2,1%).(97)

Ainsi, toutes les études s'accordent à montrer que **le risque thrombo-embolique veineux est réduit avec les IA par rapport au Tamoxifène** et qu'il n'existe pas d'augmentation du risque lorsque les IA sont comparés à la prise d'aucune hormonothérapie. Cependant, la prise de Tamoxifène switché par un IA ne semble pas être associé à une diminution du risque de maladie thromboembolique veineux par rapport à la prise de Tamoxifène seul, voire même être associé à une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde.

Inhibiteurs d'aromatase			
Métabolisme lipidique	Hypertension artérielle	Métabolisme glucidique	Composition corporelle
↑ Cholestérol total et triglycérides	Possible ↑ de la pression artérielle	Données supplémentaires requises	↓ masse grasse ↑ masse maigre Pas de modification du poids
Risque artériel		Risque veineux	
↑ risque d'infarctus du myocarde et d'arythmie par rapport au Tamoxifène Mais : <ul style="list-style-type: none"> - Possiblement due à l'effet cardioprotecteur du Tamoxifène - Ce risque n'est pas retrouvé dans certaines études le comparant à la prise d'aucune hormonothérapie. Les données actuelles ne permettent pas de conclure.		Pas de modification du risque	

D. Impact neurologique de l'hormonothérapie du cancer du sein non métastatique

Les capacités cognitives se réduisent avec l'âge, pouvant, dans des cas sévères, se manifester par une démence.

La démence est définie par un déclin progressif des fonctions cognitives avec une altération du système mnésique, de la pensée, du jugement et de l'apprentissage qui affecte les fonctions personnelles, familiales et sociales. La maladie d'Alzheimer, première cause de démence, touche deux fois plus les femmes que les hommes.(99)

Les plaintes cognitives sont courantes chez les femmes en périménopause ou ménopausées. 34 à 62% des femmes se plaignent de troubles de la mémoire après la ménopause.(100) Ces troubles seraient en partie dû à la carence oestrogénique.

1) Effets des œstrogènes sur le système nerveux

Les effets des œstrogènes sur le système nerveux sont nombreux. Les récepteurs aux œstrogènes ont été identifiés dans plusieurs structures cérébrales comme l'hypothalamus, le cortex préfrontal et l'hippocampe.(101)

Ces hormones constituent des mécanismes protecteurs de la démence par plusieurs effets : (102)

- Amélioration de la formation des synapses au niveau de l'hippocampe et augmentation de l'activité de l'acétylcholine transférase, permettant d'augmenter l'acétylcholine au niveau de l'hippocampe et du prosencéphale. (100)
- Augmentation du flux sanguin cérébral et augmentation de l'apport de glucose. L'augmentation de la perfusion globale peut contrecarrer la formation de lésions microvasculaires cérébrales.
- Maintien cellulaire et de la survie des neurones via la modulation des neurotrophines et par une activité anti-apoptotique.
- Effet sur les neurotransmetteurs : les œstrogènes stimulent le système cholinergique et les récepteurs de la sérotonine et de la monoamine ; ayant un effet direct sur la cognition et l'humeur.
- Réduction des dépôts de β -amyloïde au niveau cérébral.

Par ces effets neuroprotecteurs, les œstrogènes contribuent à améliorer les performances de reconnaissance et de localisation des objets, les fonctions exécutives, la mémoire verbale et la fluidité, la mémoire de travail spatiale et l'apprentissage.(102)

2) Carence oestrogénique et cognition

Les études s'accordent à dire que la mémoire verbale est modifiée durant la péri-ménopause. Son impact sur la vitesse de réflexion, l'attention, la mémoire de travail et la fluidité verbale reste discordante.(103)

De plus, le risque de démence est inversement proportionnel à la durée de la vie reproductive des femmes, ce qui suggère l'idée que le risque est également inversement proportionnel à la durée d'exposition aux œstrogènes endogènes.(104)

De ce fait et connaissant l'effet neuroprotecteur des œstrogènes, il est supposé que la carence oestrogénique est en partie responsable de ce déclin cognitif observé à la péri-ménopause et à la ménopause.

D'ailleurs, l'étude de la Mayo Clinic a suivi pendant 29 ans des femmes ayant eu une annexion bilatérale et les a comparés à des femmes ayant eu une ménopause naturelle. Dans cette étude, le risque de démence et de déclin cognitif est significativement augmenté par une annexion bilatérale avant 48 ans (HR 1,6 ; IC₉₅= 1,1-2,4). Plus les femmes avaient une annexion à un âge jeune, plus le risque de déclin cognitif augmentait. Dans un sous-groupe ayant bénéficié d'une oestrogénothérapie, celles ayant été traitées jusqu'à 50 ans n'ont pas eu de sur-risque cognitif (RR 0,79 ; IC₉₅=0,25-2,54) alors que celles ayant arrêté le traitement avant 50 ans avaient un sur-risque cognitif (RR 1,89 ; IC₉₅=1,27-2,83).

Cette étude suggère qu'une ménopause précoce majore le risque de déclin cognitif et serait un facteur de risque de démence. Elle montre également qu'un traitement par œstrogène jusqu'à 50 ans annule ce risque.(105)

La carence en œstrogène serait en partie responsable du déclin cognitif observé durant la transition ménopausique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'étendue des domaines cognitifs impactés et la durée de ces changements cognitifs.

3) Carence oestrogénique et trouble de l'humeur

La transition ménopausique est également associée à un risque 2 à 4 fois plus élevé de symptômes dépressifs.

Tout d'abord, une étude du JAMA de 2015 a étudié l'impact de la carence oestrogénique sur les symptômes dépressifs. L'étude a été menée chez des femmes ménopausées asymptomatiques : un groupe ayant des antécédents de symptômes dépressifs et un second groupe n'ayant pas d'antécédents dépressifs. Toutes les patientes ont eu pendant 3 semaines un traitement par oestradiol transdermique, puis elles ont soit poursuivi le traitement par oestradiol transdermique durant 3 semaines supplémentaires, soit eu un patch placebo. Dans le groupe de femmes ayant un antécédent de symptômes dépressifs, le passage d'un patch d'oestradiol à un patch placebo a augmenté significativement le score de dépression alors qu'aucun effet sur l'humeur n'a été observé dans les autres groupes.(106)

En second lieu, une autre étude randomisée de 2018 a confirmé l'impact de la carence oestrogénique sur les troubles de l'humeur observés durant transition ménopausique. Dans cette étude de 172 femmes en péri-ménopause et ménopause précoce, certaines ont été randomisées dans un groupe ayant un traitement hormonal par patch d'oestradiol et progestérone séquentielle et d'autres dans un groupe ayant un placebo. Le groupe de femmes ayant eu un traitement hormonal a eu un score de dépression significativement plus faible que le groupe de celles ayant eu un placebo (17% vs 32%, p<0,05).(107)

Ces études témoignent du **rôle de la carence hormonal dans l'augmentation des symptômes dépressifs** chez les femmes en période péri et post-ménopausique. Néanmoins, l'arrêt des œstrogènes pourrait favoriser une dépression uniquement chez les femmes ayant des antécédents dépressifs.

4) Effets de l'hormonothérapie sur la cognition

Au vu de l'effet des œstrogènes sur le système nerveux, il est attendu que l'hormonothérapie ait un effet sur celui-ci. Les données des études précliniques et cliniques indiquent que l'hormonothérapie pourrait avoir des effets péjoratifs sur la cognition.

En effet, la sous-étude de l'essai ATAC a notamment évalué l'état cognitif de patientes ménopausées chez des femmes traitées par hormonothérapie pour un cancer du sein et chez des femmes saines. Les patientes ont été suivies durant 100 mois. La mémoire de travail, la mémoire visuelle et l'attention ne différaient pas entre les patientes recevant une hormonothérapie et les témoins. Cependant, les patientes traitées par hormonothérapie ont obtenu de moins bonnes performances dans les domaines de la **mémoire verbale** et de la **vitesse de traitement de l'information**, par rapport au groupe témoin.(108)

De plus, d'autres études semblent affirmer l'altération des capacités cognitives suite aux traitements par hormonothérapie.(109)

Le déclin des fonctions cognitives peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie, il est donc important de connaître l'impact des différentes hormonothérapies sur la cognition.

a. Effets du Tamoxifène sur la cognition

Plusieurs études ont étudié l'influence du Tamoxifène sur la fonction cognitive.

Tout d'abord, l'étude TEAM comparait directement la prise d'Exemestane à la prise de Tamoxifène switché par de l'Exemestane ainsi qu'à un groupe témoin. Les patientes traitées par **Tamoxifène** ont obtenu des résultats significativement **moins bons** que ceux du groupe témoin en ce qui concerne la **mémoire verbale** et les **fonctions exécutives** et significativement moins bons que les patientes traitées par Exemestane en ce qui concerne la **vitesse de traitement de l'information**. Des sous-analyses suivant l'âge montrent que les effets cognitifs sont plus importants chez les patientes plus âgées (> 65 ans), suggérant une possible dépendance de l'âge, alors qu'il n'existait pas d'effet lié à l'âge avec l'Exemestane.(110)

De la même manière, l'essai BIG1-98 a comparé les fonctions cognitives de femmes ménopausées qui avaient reçu du Létrozole ou du Tamoxifène pendant 5 ans. Les 2 groupes ont obtenu des résultats inférieurs aux normes pour l'âge dans la majorité des tâches. Néanmoins, les patientes recevant du Létrozole avaient de meilleures fonctions cognitives que celles recevant du Tamoxifène. L'évaluation cognitive effectuée 1 an après l'arrêt des traitements a montré une amélioration cognitive dans tous les groupes.(12)

Enfin, une méta-analyse datant de 2021 regroupant 17 études interventionnelles et observationnelles a évalué l'impact du Tamoxifène sur différents domaines de la cognition. Les résultats montrent que le Tamoxifène affecte négativement la **mémoire verbale immédiate**, la **vitesse de traitement de l'information**, la **fluidité verbale** et la capacité de prise de décision, par rapport aux témoins sains. Les autres domaines de la cognition étaient similaires dans tous les groupes.(111)

b. Effets des IA sur la cognition

Les études évaluant les conséquences des IA sur les fonctions cognitives sont contradictoires.

- L'étude IBIS-II est une étude randomisée en double aveugle, comparant la prise de l'Anastrozole pendant 5 ans au placebo, chez des femmes présentant un risque élevé d'être atteinte d'un cancer du sein. A 24 mois de traitement, les performances cognitives n'ont pas différé entre les deux groupes. Il y a peu ou pas d'altération de la performance cognitive avec l'utilisation de l'Anastrozole par rapport au placebo chez les femmes ménopausées à haut risque de développer un cancer du sein.(112)
- De plus, dans l'étude TEAM, après 1 an de traitement, les patientes traitées par Exemestane n'ont pas obtenu de résultats significativement plus mauvais que ceux du groupe témoin dans aucun domaine cognitif. (93)

En revanche, une méta-analyse regroupant 14 études randomisées a trouvé que les femmes traitées par hormonothérapie avaient de moins bons résultats que les témoins en matière de mémoire visuelle ($p=0,003$), de **mémoire verbale** ($p<0,001$), de fonction exécutive frontale ($<0,001$) et de vitesse de traitement($p<0,001$).

- Les patientes traitées par IA stéroïdiens avaient de meilleures performances en termes de **vitesse de traitement de l'information** (+16%, $p = 0,03$) que celles traitées par Tamoxifène. Il n'existait pas de différences de performances dans les autres domaines cognitifs.
- Concernant les patientes traitées par IA non stéroïdiens, elles avaient des résultats significativement moins bons que celles traitées par Tamoxifène dans tous les domaines, à l'exception de la vitesse de traitement et de l'efficacité psychomotrice où ils ne différaient pas. Les IA non stéroïdiens pourraient avoir un effet plus néfaste que le Tamoxifène.(113)

Hormonothérapie		
- Effet négatif sur la mémoire verbale et la vitesse de traitement de l'information		
Tamoxifène	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la mémoire verbale immédiate - Altération de la fluidité verbale - Altération de la vitesse de traitement de l'information 	
IA	Stéroïdien	Possiblement moins néfaste que les autres hormonothérapies. Cela pourrait être expliqué par son effet androgénique, compensant les effets négatifs induits par la privation d'œstrogènes.(114)
	Non stéroïdien	Possiblement effet plus néfaste sur la cognition que le Tamoxifène. Nécessité d'études prospectives à plus long terme pour pouvoir l'affirmer.

Au vu de la nécessité de prolonger l'hormonothérapie à 10 ans chez certaines patientes, il semble primordial d'évaluer l'impact de l'hormonothérapie sur la cognition avec plus de certitudes.

5) Effets de l'hormonothérapie sur les troubles de l'humeur

La prévalence de symptômes dépressifs chez les femmes ayant un cancer du sein est plus importante que dans la population générale féminine.(115)

Les études ayant évalué le rôle de l'hormonothérapie adjuvante dans l'augmentation des symptômes dépressifs chez ces patientes sont discordantes.

D'abord, plusieurs études ont montré que le traitement par hormonothérapie, tous types confondus, ne semble pas modifier significativement le taux d'anxiété et de symptômes dépressifs, comparativement aux femmes en bonne santé.(116–118)

Ensuite, dans une étude japonaise comparant l'Exemestane, le Tamoxifène et l'Anastrozole, il n'a pas été retrouvé de différence significative dans le taux de syndrome dépressif à 1 an de traitement. Le taux était même en diminution dans les 3 groupes de traitement. 19,6% des patientes étaient dépressives au début du traitement par Exemestane contre seulement 10,2% après 1 an de traitement. Les taux de dépression étaient supérieurs chez les patientes traitées par l'Anastrozole (22,2% à l'initiation, contre 18,8% à 1 an).(119)

Concernant le Tamoxifène spécifiquement : d'après une étude prospective de 107 patientes et plusieurs études rétrospectives, son utilisation ne semble pas augmenter l'anxiété et les symptômes dépressifs comparativement aux femmes en bonne santé.(120–122)

A propos des IA, certaines études n'ont pas retrouvé de différence significative comparé au groupe contrôle.(112) D'autres études ont même montré que les IA induisaient une amélioration des symptômes dépressifs et anxieux à 4 et 6 mois de traitement. (123,124)

Au contraire, une étude rétrospective sur 36 586 patientes a démontré que le Tamoxifène et les IA seraient des facteurs de risque indépendants de troubles dépressifs (aHR 1,458, IC₉₅= 1,110–1,914, p = 0,007 pour le Tamoxifène et aHR 1,360, IC₉₅ = 1,193–1,550, p<0,001 pour les IA).(125)

Les troubles anxieux et dépressifs ont une prévalence plus importante chez les femmes ayant un cancer du sein. Il est important de les dépister. L'hormonothérapie ne paraît pas délétère sur ces troubles et pourrait même améliorer ces symptômes dans le cas des IA. Mais les études sont encore contradictoires et insuffisantes pour permettre de conclure.

III. MATERIELS ET METHODES

Comme nous l'avons vu, les effets secondaires de l'hormonothérapie dans le cancer du sein ont été bien étudiés. Les connaissances sur la poursuite de ces effets indésirables après l'arrêt des traitements sont pauvres, ce qui nous a conduit à réaliser une étude analysant ces effets 10 ans après la fin de l'hormonothérapie.

A. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle et monocentrique, réalisée dans le service de Ménopause et maladies osseuses métaboliques de la maternité Paule de Viguière au CHU de Toulouse.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact osseux et cardiovasculaire de l'hormonothérapie adjuvante à distance de l'arrêt, chez les femmes ayant eu un cancer de sein hormonosensible non métastatique.

Le risque osseux est évalué par la mesure de la DMO, le taux de fracture ostéoporotiques depuis l'arrêt de l'hormonothérapie et la prise de traitement à visée osseuse en cours ou arrêté.

Le risque cardiovasculaire est évalué par le taux de survenue d'évènement cardiovasculaire depuis l'arrêt de l'hormonothérapie comprenant l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, l'infarctus du myocarde et les maladies thrombo-emboliques veineuses. Il est également évalué par l'évolution des facteurs de risques cardiovasculaires tel que le diabète, la prise de traitement antihypertenseur, la prise de traitement anticholestérolémiant (Statines) et la prise de traitement contre l'hypertriglycéridémie (Fibrates).

L'objectif secondaire est de déterminer l'impact cognitif de l'hormonothérapie à distance de l'arrêt. Celui-ci est évalué à l'aide de l'interrogatoire et du Mini Mental State.

B. Population étudiée

Nous avons inclus les patientes adressées au centre de la Ménopause dans le cadre de leur cancer du sein entre janvier 2004 et novembre 2007. Ces patientes avaient déjà été incluses dans l'étude princeps réalisée en 2010 évaluant l'impact osseux de l'hormonothérapie après 2 ans de traitement : « Retentissement osseux et cardiovasculaire de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein non métastatique ». Cette étude incluait des patientes âgées de 35 à 70 ans, ayant un cancer du sein non métastatique et ayant un IMC compris entre 17 et 40 kg/m². Les patientes ayant déjà eu un cancer du sein traité par hormonothérapie et/ou chimiothérapie, celles n'ayant pas d'indication à une hormonothérapie et celles ayant un traitement par bisphosphonates à l'initiation ont été exclues.

C. Méthodes

Nous avons développé pour cette étude un questionnaire destiné aux patientes ayant eu un cancer du sein traitées par hormonothérapies (Annexe 1).

Il a été envoyé par courrier en version papier à toutes les patientes décrites précédemment. Ce questionnaire les interroge sur leurs éventuelles fractures depuis la fin de leur hormonothérapie, la prise d'éventuelle traitement de prévention osseuse, leurs suivis osseux et oncologiques. Il questionne également sur la survenue d'éventuels événements cardiovasculaires depuis l'arrêt du traitement et d'éventuels apparitions de troubles de la mémoire ou syndrome dépressif. Le questionnaire et le consentement nous ont été renvoyés par courrier ou par mail.

En fonction de leur réponse au questionnaire, il leur a été proposé un rendez-vous au Centre de la Ménopause avec un médecin, afin de compléter ou corriger l'ensemble des données et d'effectuer une ostéodensitométrie et un Mini Mental State.

La DMO a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X sur un système de type Prodigy® de la firme Lunar GE®. Elle a été mesurée au niveau du rachis lombaire entre les vertèbres L2 et L4 (ou L1-L3 lorsque la DMO de L4 n'était pas interprétable) et au niveau des deux cols du fémur.

A la suite de cette consultation, leurs médecins traitants ont été informés des résultats. La prise en charge des patientes a été adaptée si besoin.

Les données médicales des patientes revenues à la fin de leur hormonothérapie et/ou à 10 ans de l'arrêt ont été collectées. Elles proviennent du questionnaire, de l'interrogatoire (lorsque les patientes ont été reconvoquées) et du dossier médical du CHU de Toulouse et de l'IUCT. Elles ont été recueillies après information et anonymisées en conformité avec les lois « Informatique et Libertés ». Notre étude a également obtenu l'approbation du Comité de Protection des Personnes Îles de France IV (2021-A02044-37) (Annexe 2).

D. Analyse statistique

Les données sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives, et en moyenne et écart-type pour les variables quantitatives.

La comparaison entre les groupes a été faite par le test de t de Student pour les variables quantitatives.

La comparaison des variables qualitatives a été faite grâce au test statistique du Chi².

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Au total, 314 patientes ont consulté au centre de la Ménopause entre janvier 2004 et novembre 2007 dans le cadre de leur cancer du sein hormonosensible. Une évaluation osseuse incluant la mesure de la densitométrie a été effectuée lors de la prise en charge initiale de leur cancer du sein avant le début de l'hormonothérapie adjuvante.

Sur ces 314 patientes, 153 avaient été revues avec un nouveau bilan osseux et clinique à la fin de leur hormonothérapie (32% traitées par Tamoxifène et 68% traitées par IA).

A 10 ans de la fin de l'hormonothérapie, le questionnaire a été envoyé aux 314 patientes ayant initialement consulté. Les patientes ont toutes été appelées deux mois après l'envoi afin de les solliciter à répondre au questionnaire. Sur les 314 patientes, 27 n'avaient finalement pas reçu d'hormonothérapie, 24 étaient décédées durant le traitement et 110 ont été perdues de vue. Les femmes décédées avaient en moyenne 70,85 ans ($\pm 13,23$). Ces données ont été récupérées sur le logiciel médical du CHU de Toulouse, de l'IUCT et sur le registre national des décès.

Nous avons reçu 106 questionnaires (37,74% de femmes traitées par Tamoxifène et 62,26% traitées par inhibiteurs d'aromatase) et 54 de ces patientes – après avoir été reconvoquées – sont venues en consultation au centre de la ménopause entre novembre 2021 et avril 2022 (*Figure 7*).

Les 52 patientes qui ont répondu au questionnaire et qui n'ont pas souhaité revenir consulter avaient en moyenne le même âge que celles qui sont revenues consulter (72 ans vs 72,34 ans) et elles avaient approximativement le même taux de fractures après l'arrêt du traitement (10,53% pour le Tamoxifène et 21,21% pour les IA). Pour celles que nous avons contactées, le motif de refus le plus fréquent était l'éloignement géographique et la difficulté pour se rendre au centre de Paule de Viguier.

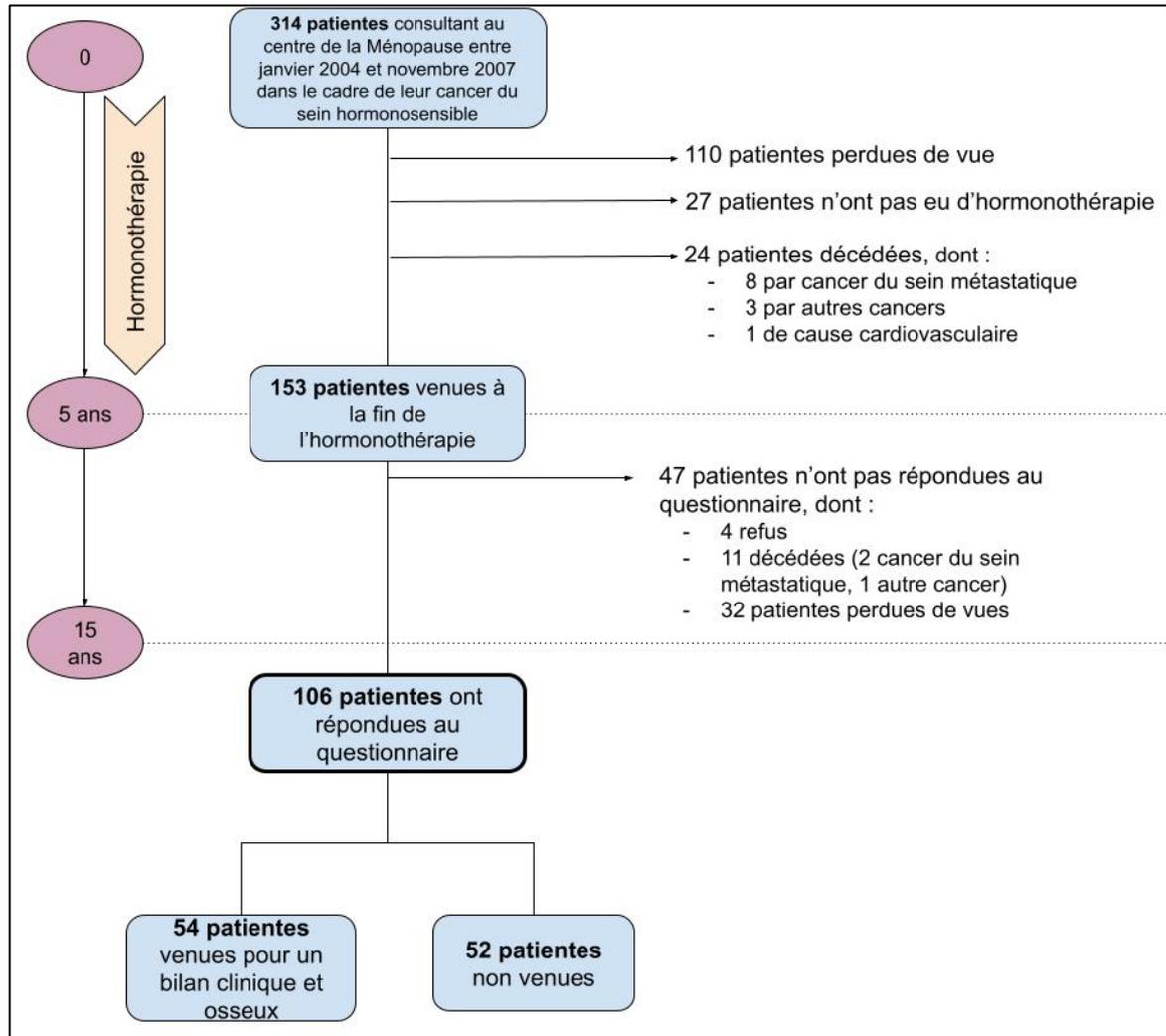


Figure 7 : Diagramme de flux

Les caractéristiques cliniques et tumorales des patientes à l'initiation, à la fin et à 10 ans de l'arrêt de l'hormonothérapie sont présentées dans les tableaux ci-dessous (Tableau 2, 3 et 4).

Tableau 2: Caractéristiques des patientes ayant consultées au centre de la Ménopause dans le cadre de leur cancer du sein entre janvier 2004 et novembre 2007, en excluant les 27 patientes n'ayant pas eu d'hormonothérapie.

	Tamoxifène (n=92)	Inhibiteur d'aromatase (n=195)	P value
Age (ans, SD)	49 ± 9	63,3 ± 9,31	< 0.0001
IMC (SD)	23 ± 4	26 ± 4,94	< 0.0001
Corticothérapie (%)	3,37 (n=3)	3,11 (n=6)	NS
Fracture avant traitement (%)	10 (n=9)	21,76 (n=42)	NS
Antécédent familial de FESF (%)	5,56 (n=5)	13,47 (n=26)	0.0454
Parité (SD)	1,79 ± 1,14	1,90 ± 1,42	NS
Age de ménopause (SD)	50,39 ± 3,14	50,97 ± 3,88	NS
Prise de THS (%)	22,22 (n=20)	33,16 (n=64)	NS
Tabac (%)	40 (n=36)	28,72 (n=56)	NS
Forme de cancer (%)			
Unifocal	64,13 (n=59)	68,20 (n=133)	NS
Bifocal	29,03 (n=27)	20,51 (n=40)	NS
Bilatéral	2,17 (n=2)	3,07 (n=6)	NS

Histologie (%)			
CCI	67,39 (n=62)	74,87 (n=146)	NS
CLI	18,47 (n= 17)	14,35 (n=28)	NS
Non renseigné	7,60 (n= 7)	3,07 (n=6)	NS
Taille (en mm, SD)	21,31 ± 18,83	19,68 ± 14	NS
Grade (%)			
I	18,47 (n=17)	21,53 (n=42)	NS
II	52,17 (n=48)	44,61 (n=87)	NS
III	23,91 (n=22)	27,17 (n=53)	NS
Ganglion (%)	30,34 (n=27)	35,71 (n=65)	NS

Tableau 3 : Caractéristiques des patientes revenues à la fin de leur hormonothérapie

	Tamoxifène (n=49)	Inhibiteur d'aromatase (n=104)	P value
Age (ans, SD)	50 ± 10.61	64.6 ± 7.9	< 0.0001
Durée d'hormonothérapie (ans, SD)	5 ± 1.13	4.8 ± 0.7	NS
IMC (SD)	27 ± 3.97	24.6 ± 4	0.0007
Corticothérapie (%)	6 (n=3)	1.9 (n=2)	NS
Age de ménopause (ans, SD)	46 ± 4.29	50.9 ± 3.5	< 0.0001
Prise de THS (%)	24 (n=12)	39 (n=41)	NS
Fracture avant traitement (%)	9.5 (n=4)	16 (n=14)	NS
Parité (SD)	3.5 ± 1.22	1.75 ± 1.3	< 0.0001
Analogue de la GnRH (%)	0	5 (n=5)	NS
Tabac (%)	28.6 (n=11)	23 (n=12)	NS
Alcool > 3 unités/jour (%)	4.3 (n=2)	8.7 (n=9)	NS
Antécédent familial de FESF (%)	16.3 (n=8)	14.4 (n=15)	NS

Tableau 4 : Caractéristiques des patientes à 10 ans après la fin de l'hormonothérapie

	Tamoxifène (n=40)	Inhibiteurs d'aromatase (n=66)	P value
Age (ans, SD)	66.5 ans ± 8.4	73.8 ± 8.16	< 0.0001
Durée d'hormonothérapie (ans, SD)	4.9 ± 0.66	4.91 ± 0.57	NS
IMC (SD)	24.2 ± 3.93	24.51 ± 4.32	NS
Corticothérapie (%)	3 (n=1)	3 (n=2)	NS
Age de ménopause (ans, SD)	48.9 ± 5.31	50.8 ± 3.34	0.0257
Prise de THS (%)	18 (n=7)	44 (n=29)	0.0065
Fractures avant traitement (%)	10 (n=4)	15 (n=10)	NS
Parité (SD)	1.87 ± 1.03	1.78 ± 1.42	NS
Analogue de la GnRH (%)	3 (n=1)	8 (n=5)	NS
Tabac (%)	8 (n=3)	9 (n=6)	NS
Alcool > 3 unités/jour (%)	0 (n=0)	2 (n=1)	NS
Antécédent familial de FESF (%)	13 (n=5)	12 (n=8)	NS

Le groupe Tamoxifène a gardé les mêmes caractéristiques tout au long du suivi, exceptée la consommation tabagique qui a diminué de 32% entre l'initiation du traitement et 15 ans après ($p=0,0002$). De la même manière, le groupe traité par IA a également gardé les mêmes caractéristiques, excepté à 15 ans de traitement où 44% des femmes avaient eu un THS au cours de leur vie contre 33,16% à l'initiation de l'hormonothérapie. De plus, la consommation tabagique avait également diminué de 19.72% ($p=0.0012$) à 15 ans de traitement par IA.

La majorité des caractéristiques étaient comparables entre le groupe Tamoxifène et le groupe IA tout au long de l'étude, mis à part :

- L'âge : comme attendu, les patientes traitées par IA étaient plus âgées que celles traitées par Tamoxifène (73,8 ans pour les IA vs 66,5 ans pour le groupe Tamoxifène, 10 ans après la fin du traitement, $p < 0,0001$).
- L'IMC : au début et à la fin de l'hormonothérapie, les femmes traitées par IA avaient un IMC plus important que celles traitées par Tamoxifène. La différence d'IMC n'était pas significative à 10 ans de la fin de l'hormonothérapie.
- L'âge de la ménopause : les femmes traitées par Tamoxifène venues à la fin de l'hormonothérapie avaient été ménopausées à l'âge de 46 ans en moyenne, contre 50,9 ans dans le groupe traité par IA ($p < 0,0001$).
- La parité : Parmi les patientes revenues à la fin de leur hormonothérapie, celles traitées par Tamoxifène avaient eu plus d'enfants que celles traitées par IA (3,5 vs 1,75 ; $p < 0,0001$).
- Les antécédents familiaux de FESF étaient plus fréquents dans le groupe IA à l'initiation du traitement (13,47% vs 5,56% dans le groupe Tamoxifène ; $p = 0,0454$).
- La prise de traitement hormonal substitutif était plus fréquente chez les femmes ayant eu des IA parmi celles venues à 10 ans de l'hormonothérapie (44% vs 18% dans le groupe Tamoxifène ; $p = 0,0065$).

- **Suivi oncologique et récidive**

A 10 ans de la fin du traitement, le suivi oncologique était poursuivi chez 72,5% des femmes traitées par Tamoxifène et chez 75,8% des femmes traitées par IA. La surveillance mammographique était à jour chez 95% des femmes traitées par Tamoxifène contre 83% chez les femmes traitées par IA. Un suivi osseux par densitométrie était effectué chez 50% des femmes traitées par Tamoxifène et chez 47% des femmes traitées par IA.

13% des patientes traitées par Tamoxifène avaient eu une récidive de leur cancer du sein (patientes sur 40). Parmi ces cinq patientes, deux ont bénéficiées d'une radiothérapie et une patiente a eu de la chirurgie. Les deux autres patientes n'ont pas renseigné le traitement qu'elles avaient reçues. Chez les 66 femmes traitées par IA et venues à 10 ans de la fin de leur hormonothérapie, cinq patientes ont récidivé, soit 8%. Parmi ces cinq patientes, quatre ont été traitées par chirurgie et une a eu un traitement par hormonothérapie, arrêté à ce jour. Le taux de récidive à 10 ans n'est pas significativement différent entre les deux groupes.

B. Impact osseux de l'hormonothérapie

1) Traitement par bisphosphonate

Pour rappel, les patientes traitées par bisphosphonate au cours du traitement ont été exclues au début de l'étude.

Après la fin de l'hormonothérapie, 20% des patientes traitées par IA avaient débuté un traitement par bisphosphonate (soit 13 patientes sur 66), contre 12,50% chez les femmes traitées par Tamoxifène (soit 5 patientes du 40), cette différence n'était pas significative. Néanmoins, la durée du traitement était plus importante chez les femmes traitées par IA que celles traitées par Tamoxifène (4 ans vs 3 ans ; $p = 0,007$). Au moment de la remise du

questionnaire, 4 patientes du groupe IA et 2 patientes du groupe Tamoxifène poursuivaient toujours un traitement par bisphosphonates.

2) Évolution de la DMO

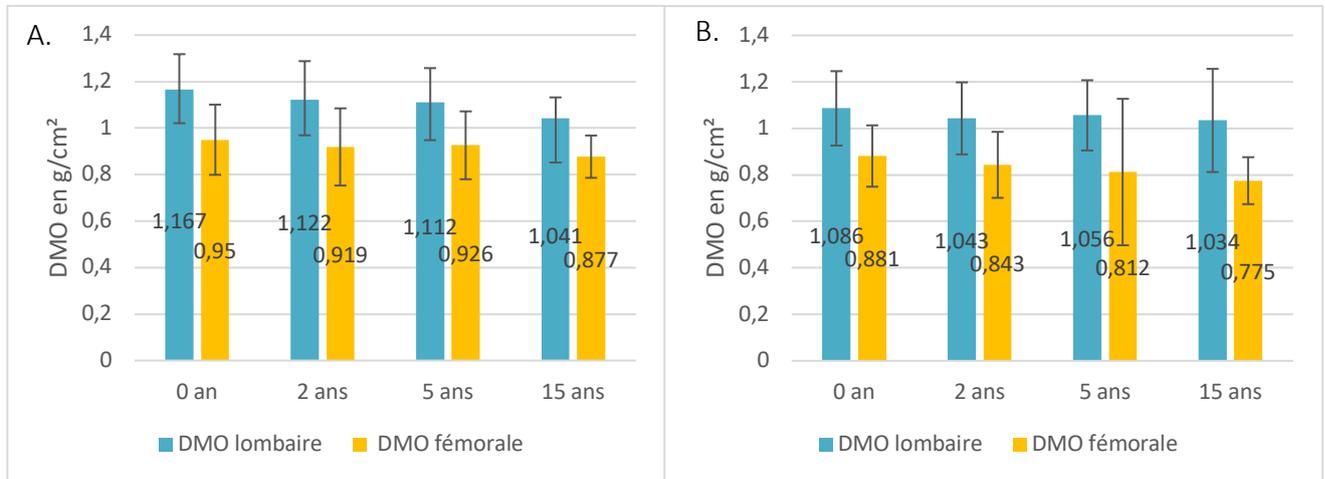


Figure 8 : Évolution de la DMO chez les femmes ayant eu du Tamoxifène (A) et des IA (B)

Les valeurs densitométriques moyennes sur les deux sites mesurées au cours du suivi sont exposées dans la *figure 8*.

- Durant la prise de **Tamoxifène**, les DMO lombaire et fémorale sont restées stables. 10 ans après l'arrêt de l'hormonothérapie, il est noté une diminution de la densité lombaire non significative (1,112 à 5 ans vs 1,041 à 15 ans, $p=0,0612$).
- Concernant les **IA**, après 2 ans de traitement, les DMO ont diminué de 3,95% au niveau lombaire ($p=0,0405$) et de 4,31% au niveau fémorale ($p=0,03308$) ; pour ensuite se stabiliser jusqu'à la fin du traitement. Ensuite, entre la fin de l'hormonothérapie et 10 ans après la fin du traitement par IA, la DMO a diminué non significativement au niveau lombaire de 2,12% et au niveau fémorale de 4,56% (*figure 9*).

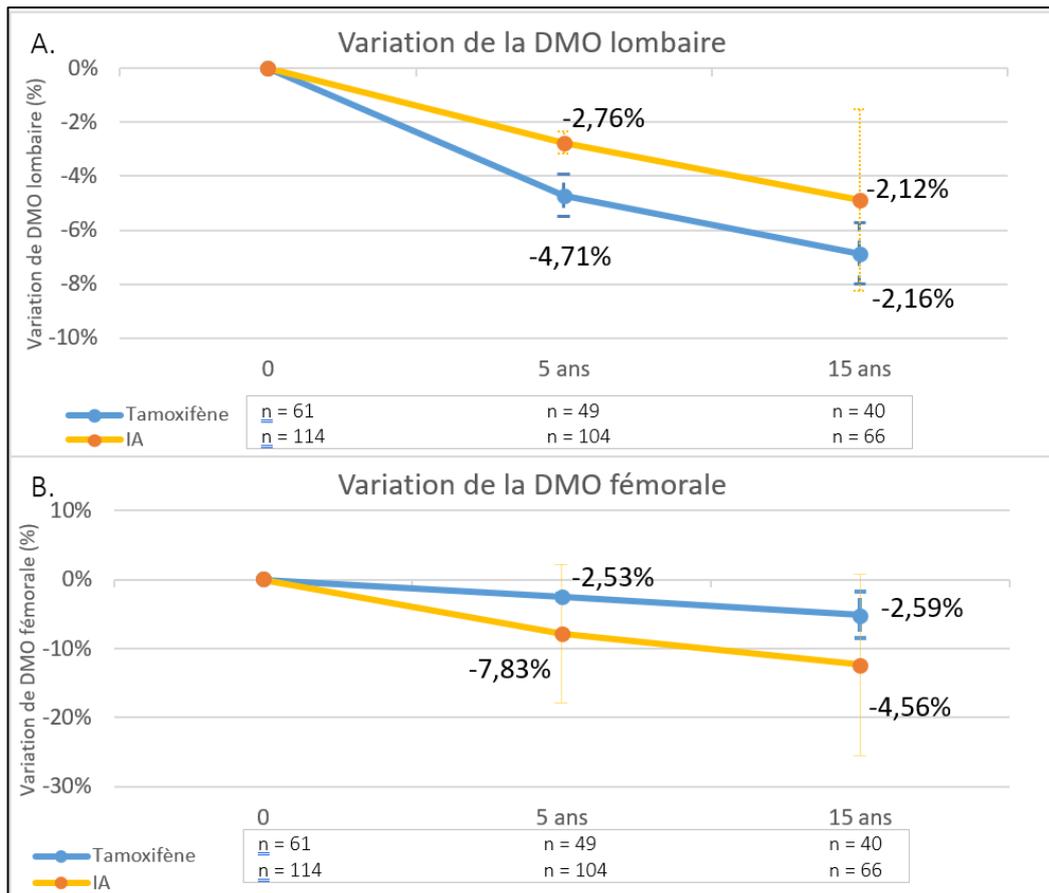


Figure 9 : Variation de la DMO lombaire (A) et fémorale (B) en fonction de l'hormonothérapie à l'initiation, à 5 ans et 15 ans du traitement

- Du fait de la différence d'âge entre les 2 groupes les DMO lombaires et fémorales sont, tout au long du traitement, significativement plus faibles chez les patientes traitées par IA que chez celles traitées par Tamoxifène. Après 10 ans d'arrêt du traitement, la DMO fémorale est restée plus faible dans le groupe IA comparé au Tamoxifène (0,812 g/cm² vs 0,926 g/cm² ; p<0,0001). Cependant, 10 ans après la fin de l'hormonothérapie, il n'a pas été retrouvé de différence pour la DMO lombaire entre les 2 groupes (1,041 g/cm² pour le Tamoxifène vs 1,034 g/cm² pour les IA).
- En prenant uniquement en compte les femmes n'ayant pas bénéficié de traitement par bisphosphonates, les DMO moyennes à 15 ans ont diminué dans le groupe IA (1.049 g/cm² ± 0.227 au niveau lombaire et 0.791 g/cm² ± 0.093 au niveau fémorale), mais de manière non significative. Dans le groupe Tamoxifène, les DMO moyennes restent similaires à 15 ans lorsqu'on exclut les 5 patientes ayant reçu un traitement par bisphosphonates (1.076 g/cm² ± 0.194 pour la DMO lombaire et 0.895 g/cm² ± 0.087 pour la DMO fémorale). Ainsi, si nous prenons en compte uniquement les femmes n'ayant pas reçu de traitement par bisphosphonates, il n'est tout de même pas retrouvé de différence significative de DMO entre 5 ans et 15 ans quel que soit le type d'hormonothérapie.

3) Évolution du T-score

Concernant le T-score lombaire et fémoral des patientes traitées par Tamoxifène, ils sont restés stables durant la prise du traitement ; et également en post thérapeutique pour le T-score lombaire. Le T-score fémoral a lui diminué entre la fin du Tamoxifène et 10 ans après l'arrêt ($p=0,0243$).

Pour les femmes ayant eu un IA, le T-score lombaire a diminué durant et après l'hormonothérapie (NS).

Au niveau fémoral, le T-score a diminué significativement durant la prise d'IA (-0,77 au départ vs -1,09 à 5 ans ; $p=0,0102$) mais également entre la fin de l'hormonothérapie et 10 ans après l'arrêt (-0,09 vs -1,65 ; $p=0,0002$).

Comme le montre le tableau 5, le T-score fémoral était significativement différent entre les 2 groupes durant tout le traitement et à 10 ans de l'arrêt. Le T-score lombaire était lui aussi significativement différent durant le traitement mais il ne l'était plus à 10 ans de l'arrêt de l'hormonothérapie.

Tableau 5 : Évolution des T-score lombaires et fémoraux durant 15 ans de suivi chez les femmes traitées par Tamoxifène ou inhibiteurs d'aromatase

		Tamoxifène	Inhibiteurs d'aromatase	P value
T-score lombaire	Au début	-0,09 ± 1,21 (n=61)	-0,69 ± 1,31 (n=114)	0.0035
	2 ans	-0,44 ± 1,28 (n=61)	-1,09 ± 1,27 (n=114)	0.0015
	5 ans	-0,57 ± 1,36 (n=49)	-1,02 ± 1,26 (n=104)	0.0463
	15 ans	-1,03 ± 1,48 (n=40)	-1,33 ± 1,53 (n=66)	NS
T-score fémoral	Au début	-0,19 ± 1,16 (n=61)	-0,77 ± 1,02 (n=114)	0.0008
	2 ans	-0,44 ± 1,19 (n=61)	-1,11 ± 0,96 (n=114)	0.0001
	5 ans	-0,50 ± 1,12 (n=49)	-1,09 ± 0,95 (n=104)	0.0009
	15 ans	-0,96 ± 0,66 (n=40)	-1,65 ± 0,87 (n=66)	0.0001

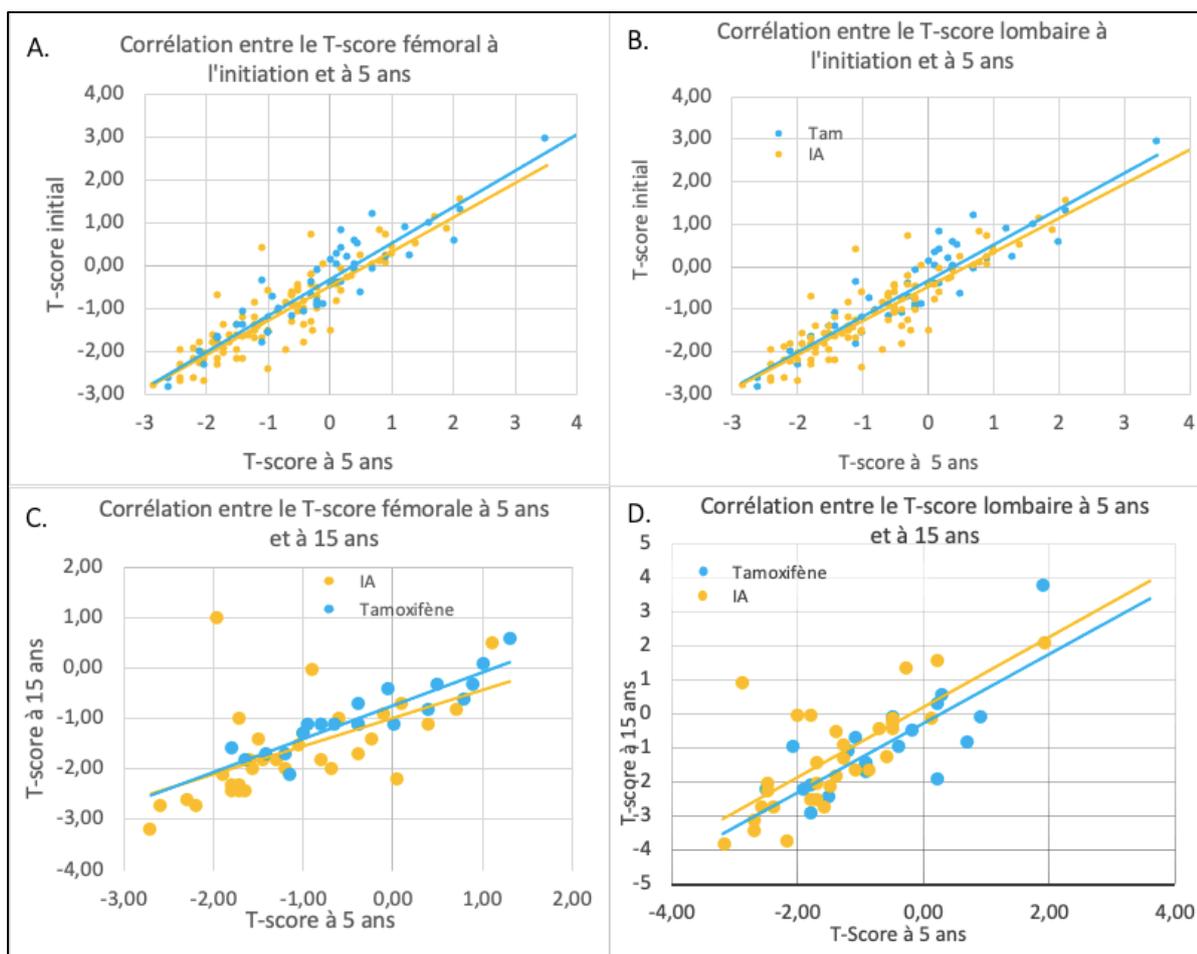


Figure 10 : Corrélation du T-score fémoral (A) et lombaire (B) à l'initiation et à 10 ans et du T-score fémoral (C) et lombaire (D) à 5 ans et à 15 ans de l'hormonothérapie

4) Évolution du statut osseux et du taux de fractures

Dans cette étude, seules trois femmes ayant une DMO normale ou étant ostéopéniques à 5 ans sont devenues ostéoporotiques à 15 ans du début du traitement par IA.

Dans le groupe traité par Tamoxifène, aucune femme ayant une DMO normale ou étant ostéopénique n'est devenue ostéoporotique à 15 ans du début du traitement (*figure 11*).

Dans notre cohorte, l'augmentation du taux de fracture durant l'hormonothérapie et durant les 10 ans après n'a pas été significative quel que soit l'hormonothérapie (*figure 12*). De plus, les femmes traitées par IA n'ont pas fait plus de fracture que celles traitées par Tamoxifène.

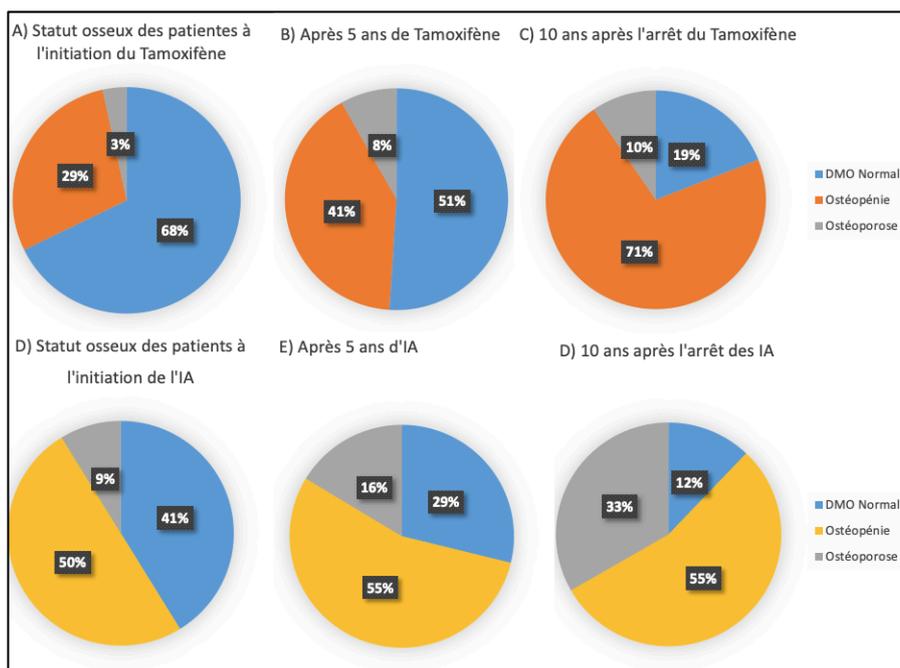


Figure 11 : Statut osseux des patientes traitées par Tamoxifène à l'initiation (A), à 5 ans (B) et à 15 ans (C) du traitement et des patientes traitées par IA à l'initiation (D), à 5 ans (E) et à 15 ans du traitement

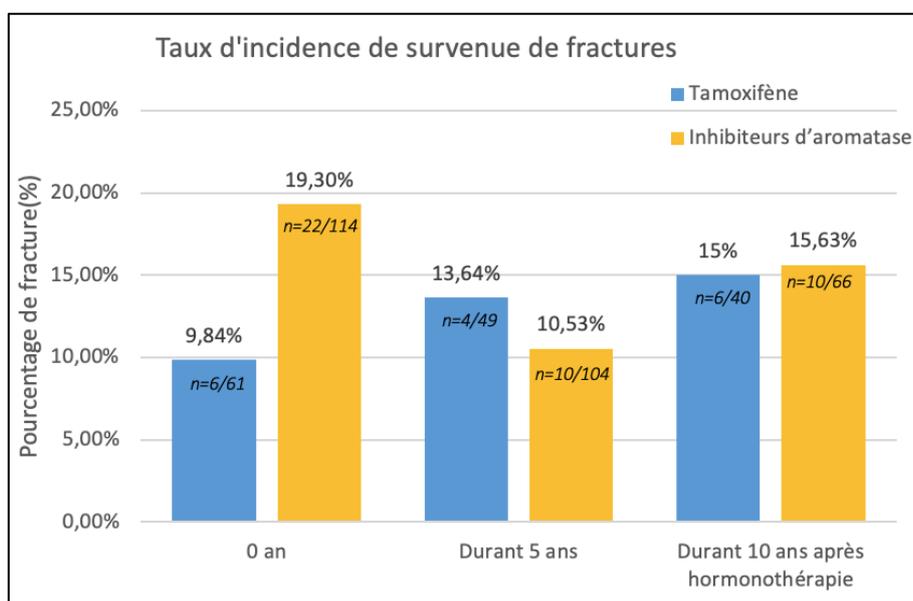


Figure 12 : Taux de fractures à l'initiation, pendant et à 10 ans de l'arrêt de l'hormonothérapie

C. Impact cardiovasculaire de l'hormonothérapie

1) Impact sur les facteurs de risque cardiovasculaires

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires (*figure 13*) :

- Il a été noté une légère augmentation du taux de diabète durant l'hormonothérapie et après 10 ans d'arrêt, en particulier dans le groupe inhibiteur d'aromatase (NS). Aucune patiente n'avait de diabète à l'initiation des traitements (n=61 pour le Tamoxifène et n=114 pour les IA). Pendant l'hormonothérapie, 2 patientes sur 49 ont développé du diabète dans le groupe Tamoxifène et 3 sur 104 dans le groupe IA. Et 10 ans après l'arrêt, 2 autres patientes sur 40 sont devenues diabétiques dans le groupe Tamoxifène et 6 sur 66 dans le groupe IA.
- Le taux de patientes traitées pour hypercholestérolémie a augmenté durant l'hormonothérapie dans les 2 groupes (+24,85% pour le Tamoxifène, $p=0,0015$ et +17,19% pour les IA, $p=0,0008$). Après 10 ans d'arrêt de traitement, le taux d'hypercholestérolémie a diminué et est revenu à son taux de base dans le groupe Tamoxifène ($p=0,008$) alors qu'il est resté stable dans le groupe IA.
- Une augmentation de +16,7% d'hypertriglycémie a été constatée à 5 ans de traitement par Tamoxifène ($p=0,0015$). A 10 ans de l'arrêt, le taux d'hypertriglycémie est revenu à son niveau de base (NS). Chez les femmes traitées par IA, le taux d'hypertriglycémie est resté stable à 5 ans et à 15 ans.
- L'augmentation de la pression sanguine artérielle chez les femmes traitées par Tamoxifène n'était pas significative. Elle concernait seulement 4 patientes sur 49 pendant l'hormonothérapie et 8 patientes sur 40 à 10 ans de l'arrêt. Dans le groupe traité par IA, il a été retrouvé une augmentation de la pression sanguine artérielle de 10,03% ($p=0,0106$) à 5 ans du traitement (n= 15/104) et de 16,83% ($p=0,0088$) à 10 ans de la fin de l'hormonothérapie (n=20/66).

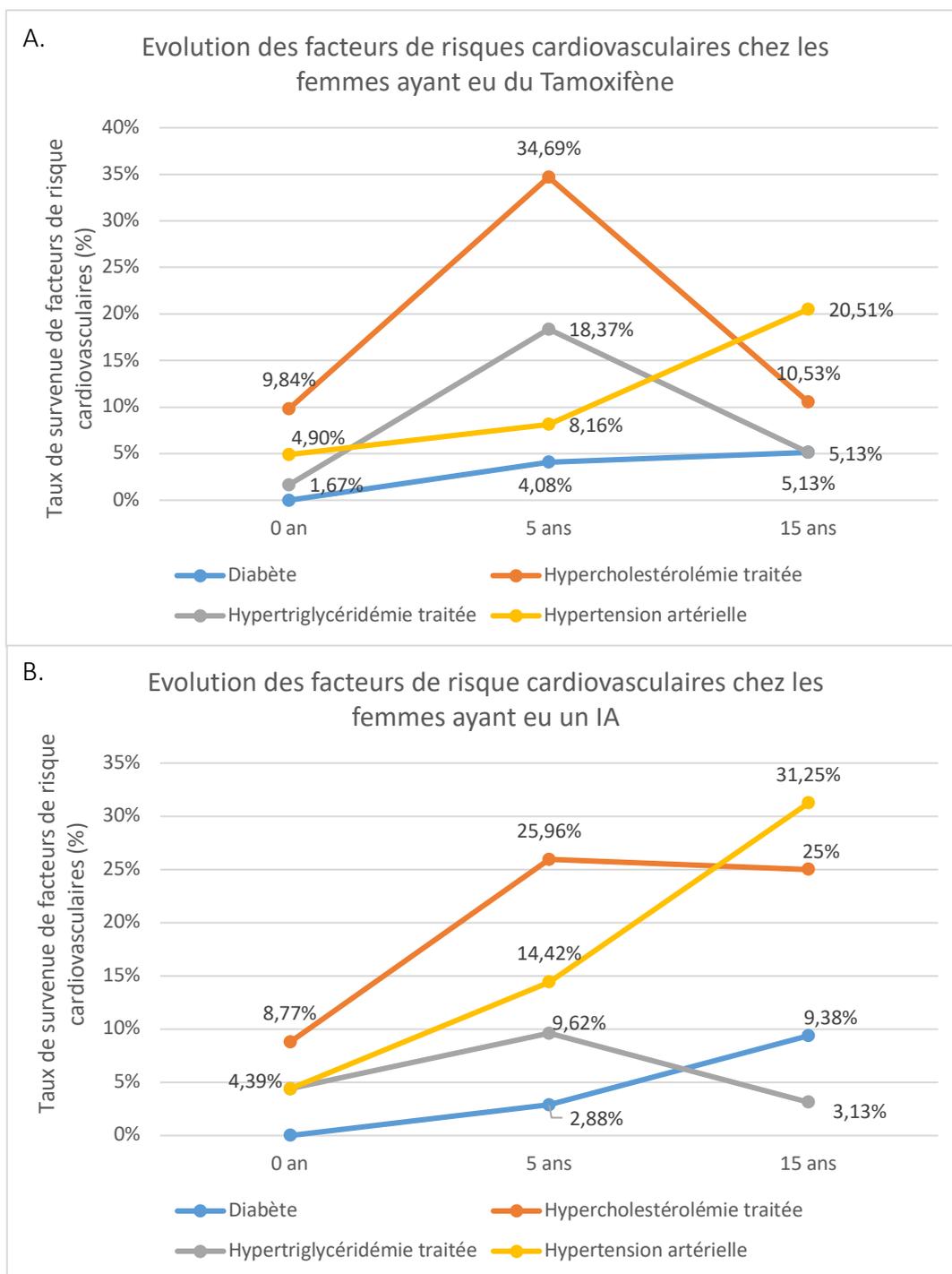


Figure 13 : Évolution des facteurs de risques cardiovasculaires chez les femmes ayant été traitées par Tamoxifène (A) et inhibiteurs d'aromatase (B)

2) Impact sur les évènements cardiovasculaires

Les femmes traitées par Tamoxifène n'ont présenté aucun évènement cardiovasculaire durant la prise du traitement. Durant les 10 années après l'arrêt du Tamoxifène, sur 40 patientes, on note la survenue de deux infarctus du myocarde (5.13%), un AVC (2.56%) et deux AIT (5,13%). Il n'y a eu aucun évènement thromboembolique veineux dans le groupe des femmes traitées par Tamoxifène.

Durant la prise d'IA, sur 104 patientes, deux ont eu un infarctus du myocarde (1,9%) et une seule a fait un AVC (0,96%). Sur le plan thromboembolique veineux, cinq (4,81%) ont fait une phlébite et deux (1,92%) ont fait une embolie pulmonaire. Le nombre d'évènements a légèrement augmenté dans les 10 années après l'arrêt mais non significativement (*figure 14*). Finalement, dans notre étude, il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'évènement cardiovasculaire à 5 ans de traitement et 10 ans après l'arrêt, quelle que soit l'hormonothérapie. Il n'existait également aucune différence entre les deux traitements (*Figure 14*).

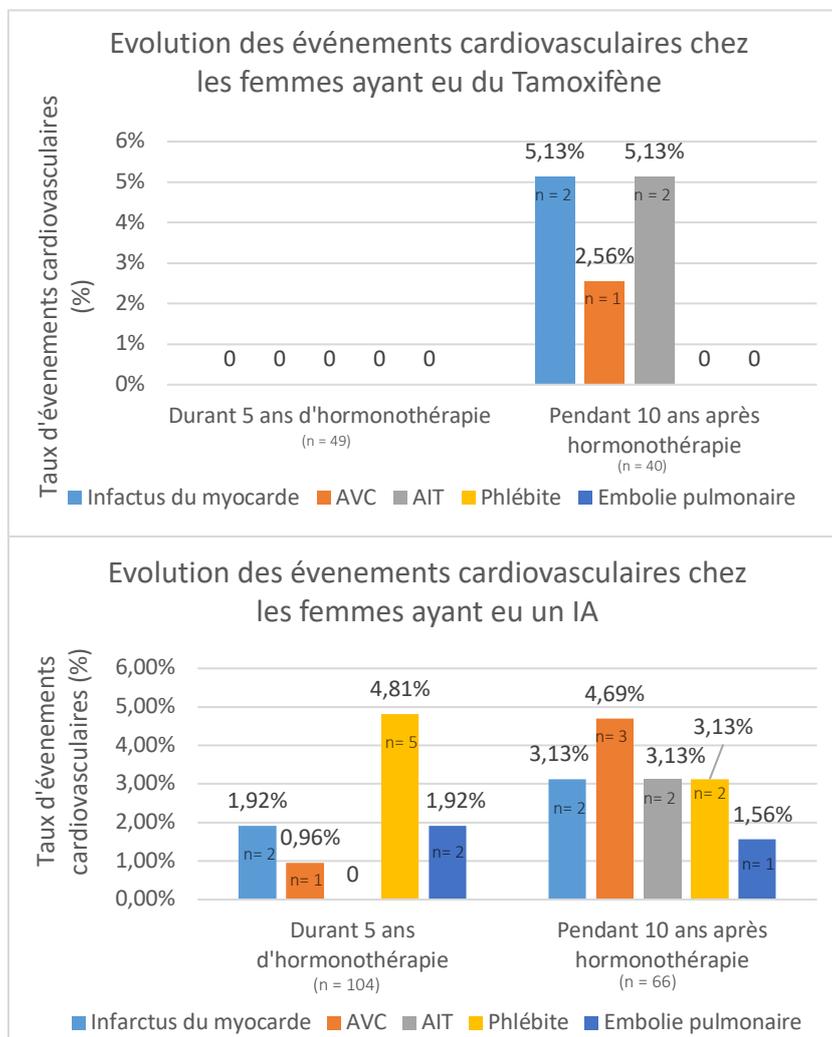


Figure 14 : Évolution du taux d'évènements cardiovasculaires chez les femmes ayant été traitées par du Tamoxifène (A) ou par des IA (B)

D. Impact neurologique de l'hormonothérapie

Dans notre cohorte, parmi les patientes traitées par Tamoxifène, 15,79% étaient atteintes de troubles dépressifs à 10 ans de l'arrêt et 12,82% avaient déjà consulté pour des troubles de la mémoire (Tableau 6).

Pour les femmes ayant eu un IA, 14,06% ont souffert de trouble dépressif 10 ans après l'arrêt et 15,63% ont consulté pour des troubles de la mémoire.

Les taux de troubles dépressifs et de troubles de la mémoire, développés dans les 10 ans suivant le traitement par hormonothérapie, ne différaient pas dans les 2 groupes.

Concernant le score MMS, la moyenne au score était de 25,55 pour celles ayant eu du Tamoxifène et de 27,53 pour celles ayant eu un IA.

Le score MMS n'était pas significativement différent dans les 2 groupes. Cependant, un score de MMS < 24, suspectant un trouble cognitif, a été retrouvé chez 54% des patientes ayant été traitées par Tamoxifène contre 17,64% chez celles ayant eu un IA ($p=0,0478$).

Tableau 6 : Impact neurologique de l'hormonothérapie après 10 ans de l'arrêt

	Tamoxifène	IA	P value
Troubles dépressifs	15,79% (n=6/40)	14,06% (n=9/66)	NS
Troubles de la mémoire	12,82% (n=5/40)	15,63% (n=10/66)	NS
Score MMS	25,55 ± 3,05 (n=11)	27,53 ± 2,83 (n=17)	NS
Taux de MMS < 24	54% (n=6/11)	17,64% (n=3/17)	0.0478

V. DISCUSSION

A. Résultats principaux

Cette étude a été initiée au sein du service de la Ménopause du CHU de Toulouse. Elle avait pour objectif principal de déterminer l'impact osseux et cardiovasculaire de l'hormonothérapie adjuvante à distance de l'arrêt, chez les femmes ayant eu un cancer du sein hormonosensible non métastatique.

1) Impact osseux

Dans notre étude, **la perte osseuse secondaire au traitement par IA n'est pas poursuivie après arrêt du traitement.**

Parmi les 33 patientes ayant effectué leur densitométrie osseuse à 10 ans de la fin du traitement par IA et ayant une DMO normale ou étant identifiées comme ostéopénique, seulement trois sont devenues ostéoporotiques.

Il faut tout de même noter que 20% des femmes ayant eu un traitement par IA ont été traitées par bisphosphonate, contre 12,50% chez les patientes ayant eu du Tamoxifène. De plus, les femmes traitées par IA avaient en moyenne une durée de traitement par bisphosphonate plus longue que celles traitées par Tamoxifène (4 ans vs 3 ans ; $p=0,007$). Néanmoins, en excluant les femmes traitées par bisphosphonate, il n'était tout de même pas observé de perte osseuse à 10 ans de l'arrêt de l'hormonothérapie.

Des données similaires ont été retrouvées dans l'étude ATAC (126) qui évaluait la perte osseuse après 2 ans d'arrêt de l'Anastrozole. La DMO fémorale restait stable ($+0,71\%$, $IC_{95}=-5,34-8,19$, $p=0,3$). Mais, contrairement à notre étude, il a été retrouvé un gain de DMO lombaire de $+2,35\%$ ($IC_{95}=-9,42-4,63$, $p=0,04$). L'étude IBIS-II (127), comparant l'Anastrozole à un placebo, après 2 ans d'arrêt, retrouvait également un gain osseux au niveau lombaire ($+1,25\%$, $IC_{95}=0,73-1,77$; $p=0,0004$) alors que la DMO fémorale restait stable. Néanmoins, ces études évaluaient la perte osseuse à 2 ans d'arrêt, et non à 10 ans d'arrêt comme dans notre étude.

Concernant le Tamoxifène, dans notre étude, il n'a pas été constaté d'effet protecteur osseux à la suite de l'arrêt du traitement. Il a même été constaté une diminution non significative de la DMO lombaire et fémorale. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait qu'une majorité de femmes traitées par Tamoxifène se sont ménopausées à la suite du traitement, provoquant un effet délétère sur le tissu osseux. Néanmoins, aucune femme n'a modifié son statut osseux après 10 ans d'arrêt du Tamoxifène.

L'étude de Palowski (128), comparant la prise de Tamoxifène à la prise d'aucune hormonothérapie, ne montre également pas d'effet protecteur osseux après 6 ans d'arrêt du traitement. Cependant, cette étude a uniquement relevé la survenue de nouvelles fractures et n'a pas mesuré la DMO.

Par ailleurs, dans notre étude, le taux de fractures à distance du traitement était similaire chez les femmes traitées par IA et chez celles traitées par Tamoxifène et ce malgré la différence d'âge entre les 2 groupes.

De la même manière, l'étude ATAC (5) ne retrouvait pas d'augmentation du taux de fracture quel que soit l'hormonothérapie après un suivi moyen de 100 mois.

Cette étude renforce l'hypothèse que chez les femmes ayant une DMO normale, une surveillance osseuse accrue n'est pas nécessaire après la fin de l'hormonothérapie. La surveillance osseuse pourrait être identique à celles des femmes ménopausées indemnes de cancer du sein.

2) Impact cardiovasculaire

a. Facteurs de risque cardiovasculaires

- Diabète

Dans notre étude, une augmentation non significative du taux de diabète a été retrouvée quelle que soit l'hormonothérapie. 5,13 % des patientes traitées par Tamoxifène et 9,38% des patientes traitées par IA avaient du diabète 10 ans après l'arrêt de l'hormonothérapie. Ces taux restent similaires à ceux de la population générale puisque 11,19% des femmes de la même tranche d'âge sont atteintes de diabète en France, d'après les données de l'Assurance Maladie (129). Il ne semble pas y avoir d'impact sur le diabète à 10 ans d'arrêt de l'hormonothérapie.

- Hypercholestérolémie

Chez les femmes traitées par Tamoxifène, l'hypercholestérolémie a augmenté à 34,69% durant la prise de traitement ($p=0,0015$) pour ensuite diminuer après l'arrêt, et revenir au taux de base à 10,53% ($p=0,0081$). Chez les femmes traitées par IA, l'hypercholestérolémie a augmenté à 25,96% durant le traitement ($p=0,0008$) et est restée stable après l'arrêt. Ce taux est supérieur à celui de la population générale, qui est de 18,3% (129). Ainsi, l'augmentation de l'hypercholestérolémie observée durant le traitement par IA ne semble pas être réversible après arrêt du traitement.

- Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie a augmenté à 18,37% pendant la prise de Tamoxifène, mais après arrêt du traitement, le taux de femmes traitées a diminué à 5,13% (NS). Chez les femmes traitées par IA, le taux de femmes traitées pour hypertriglycéridémie est resté stable pendant le traitement et également après l'arrêt où 3,13% des femmes étaient traitées pour une hypertriglycéridémie. Ainsi, pour les IA, le taux rejoint celui de la population générale qui est de 3% (129). Nos résultats sont en accord avec l'étude de Markopoulos et al (130) où, après 6 mois d'arrêt du Tamoxifène, les triglycérides revenaient à leur niveau de base.

Finalement, chez les femmes ayant eu du Tamoxifène, l'hypertriglycéridémie observée durant la prise du traitement semble être réversible après l'arrêt.

- Hypertension artérielle

La pression sanguine artérielle a augmenté non significativement chez les femmes traitées par Tamoxifène : à 8,16% durant le traitement et à 20,51% dans les 10 ans suivant l'arrêt.

Chez les femmes traitées par IA, le taux d'HTA a augmenté : à 14,42% durant l'hormonothérapie ($p=0,0106$) et à 31,35% après les 10 ans d'arrêt ($p=0,0088$). Ces taux

rejoignent ceux de la population générale où 33% des femmes du même âge sont traitées pour une HTA (129). Dans notre cohorte, l'augmentation du taux de femmes traitées pour HTA durant l'hormonothérapie et après 10 ans d'arrêt est probablement dû au vieillissement de la population, comme observé dans la population générale, et non à l'impact direct de l'hormonothérapie.

b. Évènements cardiovasculaires

La survenue d'évènements cardiovasculaires dans notre étude est restée rare.

- Aucune femme traitée par Tamoxifène n'a fait d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'AIT pendant le traitement. A 10 ans du traitement, deux femmes ont fait un infarctus du myocarde, une femme a fait un AVC et deux femmes ont fait un AIT. On peut donc considérer que le taux d'évènement cardiovasculaire est resté stable après arrêt du traitement par Tamoxifène.

Concernant le risque de MTEV, aucune femme traitée par Tamoxifène n'a fait de TVP ou d'embolie pulmonaire durant le traitement et également après 10 ans d'arrêt. Les études ont déjà montré que le Tamoxifène augmentait le risque de MTEV durant le traitement. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans notre étude, probablement du fait d'un effectif insuffisant mais également car les femmes à fort risque de MTEV avaient été préalablement contre-indiquées au Tamoxifène. Dans l'étude IBIS-I, après 3 ans d'arrêt du traitement par Tamoxifène, le risque de MTEV était similaire à celui du groupe placebo (RR 1.14 ; IC₉₅=0.52-2.53). (84) Cette étude suggère que le risque de maladie thromboembolique est réversible à l'arrêt du traitement. Dans notre étude, il est difficile d'affirmer ce résultat du fait de la taille de notre population et du peu d'évènements cardiovasculaires survenus.

- Concernant les IA, il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du nombre d'infarctus du myocarde pendant le traitement ni dans les 10 années suivantes. Il a été observé une légère augmentation de la survenue d'AVC dans les 10 ans suivant l'arrêt de l'IA (NS), qui n'était pas présente durant la prise de traitement. Cette augmentation concernait seulement 3 femmes ayant fait un AVC dans les 10 ans suivant l'arrêt, sur une population totale de 66 femmes. Il est donc difficile d'imputer un impact des IA sur le taux d'AVC du fait du manque de puissance.
La survenue d'AIT, de TVP et d'embolie pulmonaire est restée stable pendant la prise d'IA et après l'arrêt.

Les taux de survenues d'évènements cardiovasculaires dans notre cohorte sont légèrement plus élevés que ceux retrouvés dans la population générale, mais ces taux restent très faibles.

Peu d'études se sont intéressées à l'évolution des facteurs de risques et des évènements cardiovasculaires après l'arrêt de l'hormonothérapie.

Dans l'étude IBIS-II (131), le taux d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AIT et de TVP était comparable chez les femmes ayant arrêté l'Anastrozole depuis deux ans par rapport au groupe placebo. Seule la survenue d'embolie pulmonaire était plus fréquente chez les femmes traitées

par Anastrozole, mais la différence n'était pas significative et il n'existait pas d'augmentation après l'arrêt du traitement.

Tout comme notre étude, l'étude ATAC (5) n'a pas retrouvé de différence significative du taux d'infarctus du myocarde et du taux d'AVC entre le Tamoxifène et les IA. Les facteurs de risque et les autres événements cardiovasculaires n'ont pas été étudiés dans cette étude.

En accord avec la littérature, notre étude suggère que le Tamoxifène et les IA ne semblent pas avoir d'impact majeur sur la survenue d'événements cardiovasculaire à 10 ans de l'arrêt des traitements. Des études complémentaires avec un plus grand effectif sont toutefois nécessaires pour pouvoir le confirmer.

3) Impact neurologique

- Troubles cognitifs

Dans notre cohorte, 12,82% des femmes traitées par Tamoxifène et 15,63% des femmes traitées par IA ont consulté pour des troubles cognitifs depuis la fin de l'hormonothérapie. En France, 7,3% des femmes de la même tranche d'âge sont atteintes de démence (tout type confondu) (129). Ce chiffre est bien en dessous de ce que notre étude a retrouvé mais dans notre cohorte nous n'avons pas distingué les femmes atteintes de démence de celles ayant des troubles cognitifs légers. Ces chiffres ne sont donc pas comparables. Il aurait été intéressant de recueillir la suite des explorations neurologiques afin de savoir quelle proportion était réellement atteinte de démence.

De plus, les femmes traitées par Tamoxifène avaient un plus fort taux de suspicion de troubles cognitifs au MMS que celles traitées par IA (soit un MMS <24). Néanmoins, peu de patientes ont réalisé le MMS, il est donc difficile de conclure sur une population aussi réduite.

- Troubles dépressifs

Les troubles dépressifs concernaient 15,79% des femmes ayant été traitées par du Tamoxifène et 14,06% des femmes ayant eu un IA. Ces taux sont élevés en comparaison aux femmes du même âge en population générale, où 7,9% souffrent de troubles dépressifs. Cependant, il est difficile d'attribuer ces résultats à l'hormonothérapie en elle-même. Les femmes ont pu souffrir de dépression notamment à la suite de leur diagnostic de cancer du sein et de par les autres traitements qu'elles ont pu avoir dans le cadre de leur cancer du sein. En effet, selon une méta-analyse, 1 à 49% des femmes ayant eu un cancer du sein souffrent de dépression, indépendamment de l'âge et du traitement carcinologique (132). Il est donc difficile de conclure sur l'impact propre de l'hormonothérapie sur le taux de dépression.

B. Forces et limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude observationnelle non randomisée, ce qui fait que les caractéristiques initiales des deux groupes ne sont pas comparables pour les paramètres de l'âge, l'IMC et les antécédents familiaux de FESF.

De plus, il existe un biais de sélection. En effet, les patientes ayant répondu aux questionnaires et celles venues consulter à 10 ans l'ont fait sur la base du volontariat. Cela a pu aboutir à un manque de représentativité de notre cohorte par rapport à la population cible. Par exemple, les femmes ayant plus de comorbidités et une perte d'autonomie étaient moins susceptibles de répondre à notre questionnaire et donc potentiellement moins bien représentées dans notre cohorte.

Ensuite, un groupe témoin de patientes n'ayant pas eu d'hormonothérapie aurait pu être intéressant. Cela nous aurait permis de comparer directement l'impact de chaque traitement au témoin.

Au niveau neurologique, les troubles cognitifs ont été évalués sur la déclaration des patientes et par un MMS. Il aurait été intéressant s'informer de la poursuite des investigations chez les femmes ayant une suspicion de troubles cognitifs afin d'obtenir le réel taux de démence dans chaque groupe.

Par ailleurs, nous avons eu des difficultés de recrutement. Cela peut s'expliquer par le fait que l'étude concernait des patientes âgées qui peuvent avoir des difficultés d'autonomie. De plus, seuls les décès lors d'une hospitalisation au CHU de Toulouse ou à l'IUCT et ceux publiés sur le registre national ont pu être relevés. Les patientes décédées hors de nos structures hospitalières et n'ayant pas fait l'objet d'un avis de décès ont pu être comptabilisées en perdues de vue et non en patientes décédées.

Aussi, plusieurs patientes n'ont pas souhaité participer à l'étude du fait de l'éloignement géographique et de la difficulté pour venir au CHU de Toulouse depuis des régions éloignées où elles sont isolées.

Enfin, les données de l'interrogatoire et du questionnaire étaient purement déclaratives et il a pu exister un biais de déclaration.

Notre étude comporte également des points forts.

Elle est, à notre connaissance, la première à présenter des données de suivi au-delà de 10 ans de l'arrêt du traitement adjuvant par Tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase. En effet, la plupart des études qui s'y sont intéressées avaient un suivi moyen de 2 ans après l'arrêt du traitement.

De plus, l'objectif de participation après 10 ans d'arrêt du traitement était de 30%. L'effectif de notre population étant de 106, cet objectif a été atteint, ce qui permet d'avoir un effectif convenable pour permettre une vision à long terme. Qui plus est, notre cohorte est restée représentative de la population initiale.

Par ailleurs, les études existantes s'intéressent en particulier à l'impact osseux. L'impact cardiovasculaire est repris seulement dans l'étude ATAC et l'étude IBIS-II et aucune étude ne s'est intéressée à l'impact neurologique de l'hormonothérapie après l'arrêt.

Du point de vue méthodologique, toutes les mesures densitométriques ont été faites dans le même centre sur le même appareil, et toutes les patientes réévaluées cliniquement à 10 ans après le traitement ont été évaluées par la même équipe de médecin.

C. Perspectives

Premièrement, notre étude a permis d'être rassurante quant à l'effet néfaste des IA sur l'os après l'arrêt du traitement. En effet, dans notre étude la perte osseuse n'étant pas poursuivie après arrêt des IA, les patientes relevant d'un traitement par IA devraient être rassurées quant au risque d'ostéoporose après l'arrêt du traitement.

De plus, les patientes traitées par IA peuvent également être rassurées quant au risque de fracture par rapport aux femmes du même âge, une fois le traitement arrêté. Notre étude suggère que les patientes traitées par une hormonothérapie et n'ayant pas d'ostéoporose ne devraient pas être évaluées différemment que les femmes ménopausées du même âge, une fois leur traitement arrêté. Cela permettrait d'adapter le suivi osseux et ainsi d'augmenter leur qualité de vie en espaçant si possible la surveillance.

En second lieu, chez les patientes ayant une hypercholestérolémie sous IA, un suivi lipidique devrait être poursuivi à la suite de l'arrêt et un traitement devrait être mis en place si nécessaire. Une surveillance adaptée des paramètres lipidiques et une prise en charge adéquate permettraient de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

De plus, chez les femmes ayant eu une hypertriglycéridémie durant la prise de Tamoxifène, notre étude suggère que le suivi lipidique devrait être le même que dans la population générale une fois que le taux se normalise.

Ensuite, au niveau des événements cardiovasculaires, à priori aucun suivi supplémentaire serait nécessaire chez les femmes ayant eu une hormonothérapie mais il serait intéressant de confirmer nos résultats avec une étude de plus forte puissance.

Enfin, une évaluation neurologique complète serait pertinente chez les femmes se plaignant de troubles cognitifs après arrêt de l'hormonothérapie afin de mieux évaluer son impact sur la cognition.

VI. CONCLUSION

L'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein est un traitement fondamental de la prise en charge des cancers du sein hormonosensible. L'impact du Tamoxifène et des IA durant le traitement a bien été étudié. Notre étude est la première à évaluer l'impact après 10 ans d'arrêt de ces traitements sur le risque osseux, cardiovasculaire et neurologique.

Au niveau osseux, la perte osseuse liée aux inhibiteurs de l'aromatase durant le traitement ne semble pas persister après l'arrêt. L'effet protecteur du Tamoxifène ne semble lui aussi pas se poursuivre après l'arrêt du traitement. De plus, le taux de fracture semble être le même quel que soit l'hormonothérapie.

Il semble alors raisonnable d'effectuer une évaluation osseuse durant la prise d'IA suivant les recommandations puis, une fois le traitement arrêté, d'effectuer la même surveillance osseuse que dans la population générale.

Au niveau cardiovasculaire, l'augmentation du taux d'hypercholestérolémie pendant le traitement semble persister après l'arrêt. De ce fait, il semble pertinent de poursuivre une surveillance lipidique après l'arrêt des IA.

L'hypertriglycéridémie retrouvée durant le traitement par Tamoxifène semble être réversible après l'arrêt. Il ne semble alors pas nécessaire d'effectuer une surveillance différente que celle de la population générale après arrêt du Tamoxifène, une fois les taux normalisés.

Dans notre étude, il n'a pas été relevé de risque accru d'évènements cardiovasculaires après l'arrêt de l'hormonothérapie. Des études sur une plus grande population sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Au niveau neurologique, l'impact cognitif ne semble pas être différent entre les IA et le Tamoxifène. Par contre, les troubles dépressifs semblent être plus fréquents quelle que soit l'hormonothérapie, comparé à la population générale. Il est difficile d'imputer cette augmentation exclusivement à la prise d'hormonothérapie.

Cette étude nous a donc permis d'obtenir une vision au long terme de ce que représente un traitement par hormonothérapie chez une femme atteinte de cancer du sein. En connaissant les réticences des patientes concernant les effets secondaires potentiels de ces traitements et de l'effet sur l'observance, une étude comme la nôtre permet de rassurer les patientes et leurs praticiens quant aux conséquences au long terme de ces thérapeutiques. Ces résultats mériteraient en revanche d'être confirmés sur une plus large population.

Toulouse, le 30/08/2022


Professeur Florent TREMOLIERES
Coordinateur du D.E. S.M. gynécologie Médecine
Hôpital Pauline de Viguière
332 Avenue Pauline de Viguière
TSA 70034 - 31079 TOULOUSE CEDEX
Tel : 05 61 77 11 83

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



VII. Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires.
3. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
4. Hormonothérapie - Cancer du sein, e-cancer.fr/
5. Arimidex, Tamoxifène, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* janv 2008;9(1):45-53.
6. Pouillès JM, Gosset A, Trémollières F. Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mai 2021;49(5):420-37.
7. Référentiel régional d'Occitanie de Sénologie 2022. Réseau Onco Occitanie.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* août 2011;378(9793):771-84.
9. Robert M. Hormonothérapie adjuvante dans les cancers du sein localisés : bénéfiques et risques.
10. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. [Endocrine therapy in breast cancer: efficacy and adverse events]. *Rev Med Suisse.* 22 mai 2013;9(387):1090-4.
11. Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors
12. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, Thürlimann B, Gelber RD, for the International Breast Cancer Study Group and BIG 1-98 Collaborative Group. Interpreting breast international group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 26 mai 2011;13(3):209.
13. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* déc 2010;11(12):1135-41.
14. Fortier M, Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, et al. GROUPE DE TRAVAIL SUR LA MÉNOPAUSE ET L'OSTÉOPOROSE. :3.
15. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol.* juin 2003;38(6):605-14.
16. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 1996;11(8):1043-51.
17. Ja C, J S, Sa D, Ji M, Sr C. Risk factors for breast cancer in older women: the relative contribution of bone mineral density and other established risk factors. *Breast Cancer Res Treat*
18. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, Peng J, Raverdy N. Bone Mass Density and Risk of Breast Cancer and Survival in Older Women. *Eur J Epidemiol.* 1 août 2004;19(8):785-92.
19. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2011;126(3):679-86.
20. Ganry O, Peng J, Dubreuil A. Is there a reduced risk of breast cancer among women with hip fractures? *Eur J Epidemiol.* avr 1999;15(4):313-5.
21. Trémollières FA, Pouillès JM, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* oct 2008;19(10):1497-504.
22. Os et cancer du sein : une relation complexe | SpringerLink
23. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone.* juill 2007;41(1):111-6.
24. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* oct 2018;85(5):428-40.
25. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women | Orthopedics | JAMA | JAMA Network

26. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Effect of menopause on femoral and vertebral bone loss. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 1995;10(10):1531-6.
27. Bone Health during the Menopause Transition and Beyond [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226267/>
28. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1996;14(1):78-84.
29. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2006;24(4):675-80.
30. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2008;26(7):1051-7.
31. 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* nov 2018;29(11):2557-64.
32. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Tu D, Ingle JN. Lipid concentrations in postmenopausal women on letrozole after 5 years of tamoxifen: an NCIC CTG MA.17 sub-study. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2012 [cité 11 août 2021];136(3). Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10549-012-2294-z>
33. Hadji P, Asmar L, van Nes JGH, Menschik T, Hasenburger A, Kuck J, et al. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* juin 2011;137(6):1015-25.
34. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):474-82.
35. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 1 août 2006;7(8):633-43.
36. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2009;20(9):1489-98.
37. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 17 févr 2007;369(9561):559-70.
38. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 7 sept 2011;103(17):1299-309.
39. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonnetterre J, Cormier C, Cortet B, et al. Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein. *Rev Rhum.* oct 2019;86(5):426-37.
40. Chukir T, Liu Y, Farooki A. Antiresorptive agents' bone-protective and adjuvant effects in postmenopausal women with early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2019;85(6):1125-35.
41. A B, A BK. Effect of antiresorptive therapy on aromatase inhibitor induced bone loss in postmenopausal women with early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
42. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial.
43. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, Dafni U, Xepapadakis G, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res BCR.* 2010;12(2):R24.
44. Sestak I, Blake GM, Patel R, Coleman RE, Cuzick J, Eastell R. Comparison of risedronate versus placebo in preventing anastrozole-induced bone loss in women at high risk of developing breast cancer with osteopenia. *Bone.* juill 2019;124:83-8.
45. Greenspan SL, Vujevich KT, Brufsky A, Lembersky BC, van Londen GJ, Jankowitz RC, et al. Prevention of bone loss with risedronate in breast cancer survivors: a randomized, controlled clinical trial. *Osteoporos Int.* 1 juin 2015;26(6):1857-64.
46. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid

- (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2013;24(2):398-405.
47. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer.* 1 mars 2012;118(5):1192-201.
 48. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer.* févr 2012;12(1):40-8.
 49. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* juill 2011;12(7):631-41.
 50. de Sire A, Lippi L, Venetis K, Morganti S, Sajjadi E, Curci C, et al. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2021;11:829875.
 51. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;96(4):972-80.
 52. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2020;179(1):153-9.
 53. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
 54. Reddy Kilim S, Chandala SR. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and postmenopausal women. *J Clin Diagn Res JCDR.* août 2013;7(8):1596-8.
 55. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 15 déc 2009;54(25):2366-73.
 56. Masson E. Ménopause et risque cardiovasculaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/763165/menopause-et-risque-cardiovasculaire>
 57. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 4(5):e124865.
 58. Mounier-Vehier C, Madika AL. Hypertension artérielle de la ménopause : dépister, traiter, accompagner, prévenir. *Presse Médicale.* 1 nov 2019;48(11, Part 1):1288-94.
 59. Canonico M, Brailly-Tabard S, Gaussem P, Setiao J, Rouaud O, Ryan J, et al. Endogenous oestradiol as a positive correlate of plasma fibrinogen among older postmenopausal women: a population-based study (the Three-City cohort study). *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2012;77(6):905-10.
 60. Sowers MR, Matthews KA, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, et al. Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2005;90(11):5942-8.
 61. *Manual of Gynecardiology*, SpringerLink. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-54960-6>
 62. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* mars 2018;24(1):44-9.
 63. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 24 déc 2019;322(24):2411-21.
 64. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause N Y N.* avr 2006;13(2):265-79.
 65. Morales M, Santana N, Soria A, Mosquera A, Ordovás J, Nóvoa J, et al. Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;40(3):265-70.
 66. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, Newcomb PA, Chappell RJ. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst.* 19 oct 1994;86(20):1534-9.
 67. Dewar JA, Horobin JM, Preece PE, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H, Wood RA. Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ.* 25 juill 1992;305(6847):225-6.

68. Sahebkar A, Serban MC, Penson P, Gurban C, Ursoniu S, Toth PP, et al. The Effects of Tamoxifen on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. juill 2017;77(11):1187-97.
69. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2001;344(26):1997-2008.
70. Kim YA, Lee S, Jung JW, Kwon YJ, Lee GB, Shin DG, et al. Severe acute pancreatitis due to tamoxifen-induced hypertriglyceridemia with diabetes mellitus. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. juin 2014;26(3):341-4.
71. Singh HK, Prasad MS, Kandasamy AK, Dharanipragada K. Tamoxifen-induced hypertriglyceridemia causing acute pancreatitis. *J Pharmacol Pharmacother*. mars 2016;7(1):38-40.
72. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2007;25(36):5715-22.
73. Lipscombe LL, Rochon PA. Reply to association between tamoxifen treatment and diabetes. *Cancer*. 2012;118(23):6012-3.
74. Sun LM, Chen HJ, Liang JA, Li TC, Kao CH. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer*. 28 oct 2014;111(9):1836-42.
75. Nissen MJ, Shapiro A, Swenson KK. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. mars 2011;11(1):52-60.
76. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*. nov 2003;18(11):937-47.
77. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 mars 2017;28(3):487-96.
78. Choi SH, Kim KE, Park Y, Ju YW, Jung JG, Lee ES, et al. Effects of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of acute coronary syndrome in elderly breast cancer patients: An analysis of nationwide data. *Breast Edinb Scotl*. déc 2020;54:25-30.
79. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson NO, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen therapy on cardiac disease: results from a randomized trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2013;138(2):467-73.
80. Sund M, Garcia-Argibay M, Garmo H, Ahlgren J, Wennstig AK, Fredriksson I, et al. Aromatase inhibitors use and risk for cardiovascular disease in breast cancer patients: A population-based cohort study. *Breast Edinb Scotl*. 7 juill 2021;59:157-64.
81. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 23 févr 1989;320(8):479-84.
82. Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood*. 18 févr 2016;127(7):849-57; quiz 953.
83. 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*. 1 oct 2009;115(19):4442-9.
84. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 21 févr 2007;99(4):272-82.
85. Référentiels et recommandations. Réseau Onco Occitanie. <https://www.onco-occitanie.fr/pro/referentiels-recommandations>
86. Wang X, Zhu A, Wang J, Ma F, Liu J, Fan Y, et al. Steroidal aromatase inhibitors have a more favorable effect on lipid profiles than nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: a prospective cohort study. *Ther Adv Med Oncol*. 26 mai 2020;12:1758835920925991.
87. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 22 mars 2014;383(9922):1041-8.
88. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2061-9.
89. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast

cancer. 11 août 2021.

90. Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer*. 17 juill 2006;95(2):153-8.
91. Sestak I, Harvie M, Howell A, Forbes JF, Dowsett M, Cuzick J. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2012;134(2):727-34.
92. Nyrop KA, Deal AM, Lee JT, Muss HB, Choi SK, Dixon S, et al. Weight changes in postmenopausal breast cancer survivors over 2 years of endocrine therapy: a retrospective chart review. *Breast Cancer Res Treat*. 1 avr 2017;162(2):375-88.
93. Ligibel JA, James O'Malley A, Fisher M, Daniel GW, Winer EP, Keating NL. Risk of myocardial infarction, stroke, and fracture in a cohort of community-based breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2012;131(2):589-97.
94. Matthews AA, Peacock Hinton S, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Lund JL, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart Br Card Soc*. août 2021;107(16):1327-35.
95. Jacobse JN, Schaapveld M, Boekel NB, Hooning MJ, Jager A, Baaijens MHA, et al. Risk of heart failure after systemic treatment for early breast cancer: results of a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2021;185(1):205-14.
96. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 7 sept 2005;97(17):1262-71.
97. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer - 2003 - Cancer - Wiley Online Library [Internet].
98. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors | SpringerLink [Internet].
99. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):1992-7.
100. Devi G. Menopause-Related Cognitive Impairment. *Obstet Gynecol*. déc 2018;132(6):1325-7.
101. Ribot CA, Trémollières FA. Effect of estrogens on bone and other systems and hormonal substitute treatment. *Curr Opin Rheumatol*. juill 1997;9(4):362-9.
102. Pertesi S, Coughlan G, Puthusseryppady V, Morris E, Hornberger M. Menopause, cognition and dementia - A review. *Post Reprod Health*. déc 2019;25(4):200-6.
103. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric J Int Menopause Soc*. août 2021;24(4):401-7.
104. Gilsanz P, Lee C, Corrada MM, Kawas CH, Quesenberry CP, Whitmer RA. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 23 avr 2019;92(17):e2005-14.
105. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 11 sept 2007;69(11):1074-83.
106. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):714-26.
107. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 févr 2018;75(2):149-57.
108. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell T. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. sept 2003;86(3-5):405-12.
109. Bakoyiannis I, Tsigka EA, Perrea D, Pergialiotis V. The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. févr 2016;36(2):109-18.
110. Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM, et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2009;48(1):76-85.
111. Jebahi F, Sharma S, Bloss JE, Wright HH. Effects of tamoxifen on cognition and language in women with breast cancer: A systematic search and a scoping review. *Psychooncology*. août

2021;30(8):1262-77.

112. Jenkins VA, Ambroisine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol.* oct 2008;9(10):953-61.

113. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264751/>

114. Ariazi EA, Leitão A, Oprea TI, Chen B, Louis T, Bertucci AM, et al. Exemestane's 17-hydroxylated metabolite exerts biological effects as an androgen. *Mol Cancer Ther.* nov 2007;6(11):2817-27.

115. Maass SWMC, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PFM, de Bock GH. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas.* sept 2015;82(1):100-8.

116. Biro E, Kahan Z, Kalman J, Ruzs O, Pakaski M, Irinyi T, et al. Cognitive Functioning and Psychological Well-being in Breast Cancer Patients on Endocrine Therapy. *Vivo Athens Greece.* août 2019;33(4):1381-92.

117. Breckenridge LM, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors. *Psychooncology.* janv 2012;21(1):43-53.

118. Ribi K, Aldridge J, Phillips KA, Thompson A, Harvey V, Thürlimann B, et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. *Br J Cancer.* 8 mai 2012;106(10):1618-25.

119. Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y, et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat.* mai 2012;133(1):227-36.

120. Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, Finley PR. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics.* juin 2007;48(3):205-10.

121. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 1999;17(9):2659-69.

122. Boele FW, Schilder CMT, de Roode ML, Deijen JB, Schagen SB. Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause N Y N.* janv 2015;22(1):17-25.

123. Taira N, Iwata H, Hasegawa Y, Sakai T, Higaki K, Kihara K, et al. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2014;145(1):155-64.

124. Martino G, Catalano A, Agostino RM, Bellone F, Morabito N, Lasco CG, et al. Quality of life and psychological functioning in postmenopausal women undergoing aromatase inhibitor treatment for early breast cancer. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230681.

125. Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Adjuvant treatments of breast cancer increase the risk of depressive disorders: A population-based study. *J Affect Disord.* 15 août 2015;182:44-9.

126. Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2011;22(4):857-62.

127. Sestak I, Blake G, Patel R, Cuzick J, Howell A, Coleman R, et al. Off-treatment bone mineral density changes in postmenopausal women receiving anastrozole for 5 years: 7-year results from the IBIS-II prevention trial. *Br J Cancer.* avr 2021;124(8):1373-8.

128. Pawloski PA, Geiger AM, Haque R, Kamineni A, Fouayzi H, Ogarek J, et al. Fracture risk in older, long-term survivors of early-stage breast cancer. *J Am Geriatr Soc.* juin 2013;61(6):888-95.

129. Données de l'Assurance Maladie 2015, Santé Publique France [Internet].

130. Markopoulos C, Chrissochou M, Antonopoulou Z, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Tzoracoleftherakis E, et al. Duration of tamoxifen effect on lipidemic profile of postmenopausal breast cancer patients following deprivation of treatment. *Oncology.* 2006;70(4):301-5.

131. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11 janv 2020;395(10218):117-22.

132. Thakur M, Sharma R, Mishra AK, Singh KR. Prevalence and Psychobiological Correlates of Depression Among Breast Cancer Patients. *Indian J Surg Oncol.* juin 2021;12(2):251-7.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

QUESTIONNAIRE

Etude de l'impact de l'hormonothérapie adjuvante sur le risque osseux et cardio-vasculaire à distance de la prise en charge initiale chez les patientes atteintes de cancer du sein non métastatique.

Étude IMPACTTHKS

Promoteur RC31/21/0368

N° ID-RCB: 2021-A002044-37

Initiales du patient : |__| |__|

(la 1ère lettre du nom puis la 1^{re} lettre du prénom)

N° du patient : |__|_|_|

Madame,

Dans le cadre d'une étude, nous évaluons le risque d'ostéoporose et le risque cardiovasculaire à long terme chez les femmes traitées par hormonothérapie pour leur cancer du sein. De ce fait, je vous remercie de prendre quelques instants pour répondre à ce questionnaire.

1. Quel âge avez-vous ?
2. Quelle est votre taille ? Votre poids ?
3. Avez vous été traité par des analogues de la GnRH ? oui non
4. Avez vous des traitements au quotidien ? oui non
Si oui, lesquels ?
5. Fumez vous actuellement ? oui non
6. Buvez plus de 3 verres d'alcool par jour ? oui non
7. Avez vous eu des fractures depuis la dernière fois que vous avez consultée au centre de la Ménopause ? oui non
Si oui, à quel endroit ?
Dans quelles circonstances ?
A quelle date ?
8. Existe t'il un antécédent de fracture du col du fémur chez vos parents ou dans votre fratrie hors contexte traumatique ? oui non
9. Avez vous déjà fait depuis la fin du traitement :
 un infarctus du myocarde
 un Accident Vasculaire Cérébral
 Accident ischémique transitoire
 une phlébite ou une embolie pulmonaire

de l'hypertension artérielle. Si oui, avez vous un traitement ? oui non
 du diabète
 une hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie.
Si oui, avez vous un traitement ? oui non

10. Avez vous récidivé de votre cancer du sein ? oui non
Si oui, de quel côté ? sein gauche sein droit
Quel traitement avez-vous eu ?
 Chimiothérapie
 Radiothérapie
 Hormonothérapie
A quelle date avez vous eu ces traitements ?
Le traitement est t'il : en cours arrêté
11. Avez vous eu d'autres cancers ?
12. Bénéficiez-vous toujours d'un suivi pour votre cancer du sein ? oui non
13. Avez-vous une surveillance par mammographie régulière ? oui non
14. Quelle est la date de votre dernière mammographie ?
15. Avez vous un suivi osseux régulier ? oui non
16. Quelle est la date de votre dernière ostéodensitométrie ?
17. Avez vous fait une ostéodensitométrie dans un autre centre que le centre de la Ménopause à Paule-de-Viguier ? oui non
18. Bénéficiez-vous d'un traitement par biphosphonate ? oui non
Lequel ? Zolédronate Acide alendronique Risédronate
19. Etes-vous toujours traitée par ce traitement ? oui non
Si le traitement est arrêté, depuis quelle date ?
Avez-vous d'autres traitements pour l'ostéoporose ?
20. Etes vous suivie pour des troubles de la mémoire ? oui non
21. Etes vous suivie pour un syndrome dépressif ? oui non

Merci de nous renvoyer ce questionnaire par courrier au service de Ménopause de l'hôpital Paule-de-Viguier à l'aide de l'enveloppe fournie ou par mail : edme.l@chu-toulouse.fr.

Ménopause et maladies osseuses métaboliques
Pôle femme mère couple
Hôpital Paule de Viguier
330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9
Rez-de-chaussée
Téléphone : 05-67-77-11-83

**Comité de
Protection
des
Personnes
Ile de France IV**

**Institutional Review
Board Agreement of US
Department of Health and
Human Services
N°IRB 00003835**

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

**Responsable
administrative**
Mme I. SCAGLIA
Tél. : 01.42.38.92.88
cpp.iledfrance4@orange.fr

Président
Dr Shahnaz KLOUCHE
Vice-président
Mme M. BERNARD
Secrétaire générale
Mme B. LBHMANN
Trésorier
Pr O. CHASSANY
Trésorière Adjointe
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité
Collège I**

Médecins et chercheurs
E. CAROSELLA
O. CHASSANY
M.-H. DIZIER
D. DREYFUSS
J. FRIJA-MASSON
S. KLOUCHE
B. PAPP
A. NICOLAS-ROBIN
J. DUMURGIER

Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. DJOUADOU

Collège II

Questions éthiques
H. CORNILLE-COMBEY
V. MARTIN-SCHMETS

Psychologue
A.S. VAN DOREN

Travailleur social
M. BORAND
R. DEMBELE

Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS

J. VASSEUR

**Associations de malades et
d'usagers**
M. BERNARD-HARLAUT
M. TRUQUOUBOFF

M. E. FLACKS

Paris, le 17 septembre 2021

CHU DE TOULOUSE
DRCI – Mme Caroline PEYROT
2 rue Viguerie
TSA 800 35
31 059 TOULOUSE CEDEX 9

Réf. du CPP : 2021/67	Réf. du Promoteur : 21.01843.000024
ID-RCB: 2021-A02044-37	N° EudraCT :
Promoteur : CHU DE TOULOUSE	Investigateur : Dr GOSSET

Le Comité a bien reçu votre courrier concernant le projet de recherche intitulé :
« Etude de l'impact de l'hormonothérapie adjuvante sur le risque osseux et cardio-vasculaire à distance de la prise en charge initiale chez les patientes atteintes de cancer du sein non métastatique. IMPACTTHKS »
Catégorie 3 Questionnaires

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 02 septembre 2021 par conférence téléphonique et a émis une demande motivée d'informations complémentaires

Membres présents : Dr S. Klouche (I), Dr J. Dumurgier (I), Mme M. Trougouboff (II), M M. Borand (II), Mme M. Bernard (II), M V. Martin-Schmets (II), Pr D. Dreyfuss (I), Dr E. Carosella (I), Mme M-H Dizier (I), Mme R. Dembele (II), Mme J. Vasseur (II), Mme B. Lehmann (I), Mme H Cornille-Combey (I), M E Flacks (II), M B. Papp (I), Dr J. Fria-Masson (I)

Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable en date du 17 septembre 2021



**Dr Shahnaz KLOUCHE
Présidente**

- Le formulaire de demande d'avis, V1 du 22/07/2021
- L'attestation de conformité législative et réglementaire, V1 du 22/07/2021
- Le résumé de protocole, V1.0 du 20/07/2021
- Le questionnaire soumis aux personnes se prêtant à la recherche, V1.0 du 20/07/2021
- La liste des investigateurs, V1 du 20/07/2021
- Le CV de l'investigateur principal, Dr Gosset, V1 du 12/07/2021
- La déclaration de conformité à la méthodologie homologuée de référence MR003
- Le bordereau d'enregistrement IDRCB, V1 du 30/07/2021
- Le récépissé de déclaration de conformité à la MR-003, V2 du 30/07/2021
- La notice d'information, V1.1 du 09/09/2021
- La déclaration de conformité à la méthodologie homologuée de référence MR003
- Courrier de réponse à l'avis intermédiaire, V1 du 09/09/2021

AUTEUR : Léa EDME

Étude de l'impact de l'hormonothérapie adjuvante sur le risque osseux et cardiovasculaire à distance de la prise en charge initiale chez les patientes atteintes de cancer du sein non métastatique

Directeur de thèse : Dr Anna GOSSET

OBJECTIF : L'hormonothérapie est un élément clé de prise en charge du cancer du sein hormonosensible. Ces effets pendant le traitement ont été bien étudiés, mais nous connaissons peu son impact à distance du traitement. Cette étude longitudinale a pour objectif de déterminer l'impact osseux et cardiovasculaire de l'hormonothérapie adjuvante à distance de l'arrêt, chez les femmes ayant eu un cancer de sein hormonosensible non métastatique.

MATERIEL ET METHODE : Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle et monocentrique menée à l'hôpital Paule de Viguier. Un questionnaire a été adressé aux 314 patientes ayant consulté au centre de la Ménopause entre janvier 2004 et novembre 2007 pour leur cancer du sein hormonosensible. Un rendez-vous pour une évaluation clinique et densitométrique leur a été proposé.

RESULTATS : 106 patientes ont répondu au questionnaire à 10 ans de la fin de l'hormonothérapie (66 patientes traitées par IA et 40 patientes traitées par Tamoxifène). Parmi elles, 54 ont bénéficié d'une évaluation clinique et osseuse.

Nos résultats montrent que la perte osseuse induite pendant le traitement par inhibiteur d'aromatase n'est pas poursuivie après son arrêt (-2,12% au niveau lombaire et -4,56% au niveau fémoral [NS] à 10 ans de l'arrêt). De plus, il ne semble pas exister d'effet protecteur osseux après arrêt du Tamoxifène (-2,16% au niveau lombaire et -2,59% au niveau fémorale, [NS]).

Au plan cardiovasculaire, les inhibiteurs de l'aromatase paraissent être responsables d'une hypercholestérolémie se maintenant après l'arrêt du traitement (25% des femmes à 10 ans). Au contraire, l'hypertriglycémie pouvant être présente sous Tamoxifène ne semble pas se poursuivre après son arrêt (18,37% à 5 ans contre 5,13% à 15 ans, $p=0,061$). Les autres facteurs de risque cardiovasculaires ne paraissent pas être impactés après l'arrêt de l'hormonothérapie. Enfin, les patientes ayant eu une hormonothérapie semblent plus souffrir de troubles dépressifs que dans la population générale, sans qu'il existe de différence entre les 2 traitements (15,76% pour les femmes traitées par Tamoxifène et 14,06% pour celles traitées par inhibiteurs d'aromatase).

CONCLUSION : Notre étude permet d'adapter le suivi à long terme des patientes ayant eu un traitement par hormonothérapie pour leur cancer du sein sur le plan osseux et cardiovasculaire.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine, spécialité Gynécologie Médicale

MOTS-CLES : cancer du sein, hormonothérapie, densité minérale osseuse, événement cardiovasculaire

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

AUTHOR : EDME Léa

Study of the long term impact of adjuvant endocrine therapy on bone and cardiovascular in patients with nonmetastatic breast cancer

Directeur de thèse : Dr Anna GOSSET

OBJECTIVE: Endocrine therapy is a key component of management of hormone-sensitive breast cancer. Its effects during treatment have been well studied, but the impact after treatment completion remains uncertain. The purpose of this longitudinal study is to determine the bone and cardiovascular impact of adjuvant endocrine therapy after completion in women with non-metastatic hormone-sensitive breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: This was a single-center, observational, cohort study conducted at the Paule de Viguier Hospital. A questionnaire was sent to the 314 patients who consulted at the Menopause center between January 2004 and November 2007 for their hormone-sensitive breast cancer. They were offered an appointment for a clinical and densitometric evaluation.

RESULTS: 106 patients responded to the questionnaire at 10 years after the end of endocrine therapy (66 patients treated with aromatase inhibitors and 40 patients treated with Tamoxifen). Out of these patients, 54 had a clinical and bone assessment.

Our results show that the bone loss induced during aromatase inhibitor treatment has not continued after its completion (-2.12% at lumbar spine and -4.56% at total hip [NS] at 10 years after completion). Moreover, there does not seem to be a protective effect on bone after stopping Tamoxifen (-2.16% at lumbar spine and -2.59% at total hip, [NS]).

Concerning cardiovascular impact, aromatase inhibitors appear to be responsible for hypercholesterolemia which continues after cessation of treatment (25% of women at 10 years). On the contrary, hypertriglyceridemia that may be present with Tamoxifen does not seem to continue after its completion (18.37% at 5 years versus 5.13% at 15 years, $p=0.061$). The other cardiovascular risk factors do not seem to be affected after stopping endocrine therapy.

Finally, patients who had undergone endocrine therapy seemed to suffer more from depressive disorders than the general population, without there being any difference between the two treatments (15.76% for women treated with Tamoxifen and 14.06% for those treated with aromatase inhibitors).

CONCLUSION: Our study allows to adapt the long-term follow-up of patients having endocrine therapy treatments for their breast cancer on the cardiovascular and bone levels.

KEYWORDS : breast cancer, endocrine therapy, bone mineral density, cardiovascular event.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse