

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 250

**ANTI-OESTROGENES DE SYNTHÈSE
ET CANCER DE L'ENDOMETRE
(EXPERIENCE DU SERVICE DE GOEG DE RABAT)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Chaymaâ NASMI

Née le 11 Mars 1993

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer de l'endomètre – Tamoxifène – Métrorragies.

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. BAIDADA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. A. LAKHDER

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. N. ZERAIDI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généco-logie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MON CHER MARI Mohamed Alae Idrissi Bahaji

Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton soutien, ta patience avec moi et tes encouragements que ce travail a pu voir le jour...

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A mon très cher fils Yaniss Idrissi Bahaji

*Tous les mots ne sauraient exprimer le degré d'amour et d'affection que je porte
pour toi.*

*Le regard dans tes beaux yeux et ta présence près de moi étaient la bouffée
d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de
souffrance.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de
mon affection et mon sincère attachement.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse
te combler d'amour et t'accompagner dans ton parcours.*

Je t'aime mon fils.

A ma chère sœur Niema Nasmi et son époux

A mes chers frères Salah et Houssam Nasmi

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs
et les plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds
sentiments fraternels.*

A mes beaux-parents

Mr Ahmed Idrissi Bahaji et Mme Naima Belhaouz

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect et l'amour que je vous porte.

Pour votre amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissante. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé

Aux familles: Nasmi, Hour, Idrissi, Belhaouz.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes amis et mes collègues :

Selma, Zineb, Meriem, Hanae, Alae, Abla, Mehdi, Btisseem, Imane, Sofia

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

*A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses, à mes chers
cousins et cousines :*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et
mon affection la plus sincère.*

*A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce
travail, à tous ceux que j'ai omis de citer*



Remerciements

A notre maître, et président de thèse :

Pr. KHARBACH AICHA

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Et chef du service Maternité 3

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait et nous sommes
extrêmement reconnaissants de l'honneur de vous voir présider ce jury.*

En acceptant de présider ce jury, vous nous accordez un très grand honneur.

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

A notre maître, et rapporteur de thèse :

Pr. BAIDADA Aziz

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Et chef du service Maternité 1

A l'hôpital maternité de Rabat.

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect que nous vous portons.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et de le diriger avec pertinence malgré vos obligations.

Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration.

A notre maître et juge de thèse :

Pr. LAKHDAR Amina

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi
nos membres de jury.*

En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

A notre maître et juge de thèse :

Pr. RHRAB Brahim

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi
nos membres de jury.*

En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

A notre maître et juge de thèse

Pr. ZERAIIDI Najia

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

A l'hôpital maternité de Rabat.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.

*Nous vous remercions très vivement de la bienveillance et de l'attention dont
vous nous entourez.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et nos vifs
remerciements.*

*Un grand et spécial remerciement à : Dr Etber Amina
Médecin spécialiste en Gynécologie-obstétrique
A l'hôpital maternité de Rabat.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit
élaboré.*

*Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les
étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon
profond respect.*



Liste des abréviations

Liste des abréviations:

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AF-2	: Activity Factor
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
BMI	: Body Mass Index
E2	: Œstrogène
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group
ERE	: Estrogen Receptor Element
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FSH	: Follicule Stimulating Hormone
GOEG	: Gynécologie Obstétrique et Endoscopie Gynécologique
HR	: Hazards Ratio
HSC	: Hystéroscopie
HSG	: Hystérosonographie
HTA	: Hypertension artérielle
IARC	: International Agency for Research On Cancer.
IC	: Intervalle de confiance
LH	: Lutheinizng Hormone
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
NSABP	: National Surgical Breast and Bowel Project

NSABP B14: National Surgical Breast and Bowel Project B14

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

RE- : Absence de récepteurs à œstrogènes

RE : Récepteurs à œstrogènes

RE+ : Présence de récepteurs à œstrogènes

RR : Risque Relatif

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results

SERDs : Selective Estrogen Receptor Downregulators

SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulators

TMMM : Tumeurs malignes mixtes mulleriennes

TMX : Tamoxifène.

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Incidence du cancer de l'endomètre : Nombre de nouveaux cas par 100 000 femmes selon la race et l'ethnicité	6
Figure 2: Incidence du cancer de l'endomètre : Pourcentage des nouveaux cas selon l'âge.....	7
Figure 3: Incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène âgées de moins et de plus 50 ans (NSABP-P1).....	9
Figure 4: Schéma d'aromatation des androgènes en oestrogènes	16
Figure 5: Structure chimique de Tamoxifène 2D : grande similitude avec l'oestradiol.....	25
Figure 6: Inhibition compétitive du tamoxifène au niveau des récepteurs à œstrogènes	27
Figure 7: Mécanisme d'action des SERMs	29
Figure 8: Mécanisme d'inhibition des facteurs de croissance par tamoxifène	30
Figure 9: Schéma du métabolisme de tamoxifène.....	32
Figure 10: Effets indésirables de tamoxifène : Les œstrogènes et le tamoxifène ont des effets positifs (protecteurs) et négatifs sur les tissus.....	44
Figure 11: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase.....	54
Figure 12: Polype endométrial sous tamoxifène : Les glandes s'organisent sur un axe longitudinal autour de la tige du polype. Le stroma est dense et compacte	67
Figure 13: Atrophie glandulo-kystique sous tamoxifène : Les glandes sont distendues bordées d'un épithélium aplati et sans activité mitotique. C'est un endomètre quiescent.....	69
Figure 14: Hyperplasie complexe avec atypie : les glandes sont étroitement accolées, les bordures sont très irrégulières mais avec un stroma entourant chaque glande.....	72
Figure 15: Histoire de progression de l'hyperplasie au carcinome endométrial.....	73
Figure 16: Hyperplasie simple de l'endomètre à l'échographie	98
Figure 17: Hyperplasie polypoïde de l'endomètre à l'échographie	99
Figure 18: Hyperplasie glandulo-kystique à l'échographie	99
Figure 19: Aspect de polype de l'endomètre à l'échographie.....	100
Figure 20: Atrophie de l'endomètre à l'échographie.....	101
Figure 21: Aspect du cancer de l'endomètre à l'échographie.....	102
Figure 22: Aspect de kystes ovariens à l'échographie.....	104

Figure 23: Cancer de l'endomètre chez une patiente ménopausée asymptomatique traitée par tamoxifène :.....	108
Figure 24: Aspect du cancer de l'endomètre à l' hystérosonographie : endomètre épaissi irrégulier.....	111
Figure 25: Aspect d'hypertrophie polypoïde à l'hystérocopie	114
Figure 26: Aspect de polypes endométriaux à l'hystérocopie : À gauche, unique, sessile des fonds utérins et à droite multiples, pédiculés et congestifs.....	114
Figure 27: Aspect d'atrophie sous tamoxifène à l'hystérocopie	115
Figure 28: Aspect d'adénocarcinome de l'endomètre sous tamoxifène à l'hystérocopie: Aspects papillaires, toujours suspects. Noter la vascularisation anarchique et irrégulière, les plages blanchâtres donnant un aspect bicolore.	116
Figure 29: Aspects atypiques suspects du cancer de l'endomètre sous tamoxifène à l'hystérocopie	118
Figure 30: Fréquence du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène.....	130
Figure 31: Répartition des différentes lésions endométriales sous tamoxifène	131
Figure 32: Fréquence des signes de découverte du cancer de l'endomètre sous tamoxifène.	136
Figure 33 : Les différentes lésions endométriales sous tamoxifène dans notre série d'étude	152
Figure 34: Fréquence des anomalies endométriales sous tamoxifène chez les femmes ménopausées et non ménopausées de notre série d'étude.....	156
Figure 35: Algorithme décisionnel chez la femme ménopausée.....	171
Figure 36: Algorithme décisionnel chez la femme non ménopausée.....	171
Figure 37: Hystérocopie classique	179
Figure 38: Hystérocopie par vaginoscopie	179

Liste des tableaux

Tableau 1: Nombre de nouveaux cas du cancer de l'endomètre et hazards ratio (HR) évalués chez les femmes ayant un cancer du sein traitées et non traitées par tamoxifène réparties selon l'âge durant la période étendue de 2000 à 2008 en Taiwan	8
Tableau 2: Risque relatif (RR) de cancer de l'endomètre chez des femmes prenant du tamoxifène selon différentes études:	21
Tableau 3: Bénéfices des deux études ATLAS et ATTOM dans l'extension de la thérapie endocrinienne au tamoxifène à 10 ans.....	39
Tableau 4: Tableau comparatif des effets indésirables sous Tamoxifène et sous Anastrozole (étude ATAC 2011).....	56
Tableau 5: Correspondance entre l'ancienne classification (OMS 1994) et la nouvelle classification des hyperplasies	71
Tableau 6: Classification FIGO 2009 du cancer de l'endomètre.....	80
Tableau 7: Le taux de survie à 5ans pour les cancers de l'endomètre	83
Tableau 8: Epaisseur de l'endomètre chez les femmes ménopausées traitées par tamoxifène et sans traitement.....	106
Tableau 9: Caractéristiques cliniques des patientes	126
Tableau 10: Caractéristiques paracliniques des patientes avec résultat anatomopathologique définitif	128
Tableau 11: Risque relatif de cancer de l'endomètre corrélé à la durée du traitement par tamoxifène.....	144
Tableau 12: Risque relatif de cancer de l'endomètre en fonction de la durée et la dose totale de tamoxifène administrée	145



Sommaire

<i>Introduction</i>	1
<i>Première partie: partie théorique</i>	4
I. Epidémiologie	5
1. Incidence et mortalité :	5
2. Facteurs de risque :	9
2.1. Facteurs de risque classiques :	9
2.1.1. L'âge :	9
2.1.2. L'obésité :	10
2.1.3. Le diabète et l'hypertension artérielle :	11
2.1.5. Hérité et facteurs génétiques :	12
2.1.6. Les facteurs hormonaux :	12
2.1.7. Les facteurs reproductifs :	17
2.1.8. Le tabagisme :	17
2.1.9. Les facteurs environnementaux :	18
2.2. Anti-oestrogènes de synthèse (tamoxifène) :	18
II. Pharmacologie des anti-œstrogènes de synthèse :	23
1. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs) :	23
1.1. Tamoxifène :	23
1.1.1. Structure :	24
1.1.2. Mécanisme d'action moléculaire :	26
1.1.3. Métabolisme :	30
1.1.4. Action moléculaire :	33
1.1.5. Indications :	36
1.1.6. Contre-indications :	40
1.1.7. Interactions médicamenteuses:	40
1.1.8. Effets indésirables : [73]	40
1.2. Raloxifène :	45
1.3. Torémifène :	48
2. Nouveaux régulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes : (SERDs).....	49

3. Les inhibiteurs de l'aromatase : [90].....	50
3.1. Les différentes générations des inhibiteurs de l'aromatase :	51
3.1.1. Les inhibiteurs de l'aromatase de 1ère génération :	51
3.1.2. Les Inhibiteurs de l'aromatase de 2ème et 3ème génération :	51
3.2. Pharmacologie des inhibiteurs de l'aromatase :	54
4. Quel traitement choisir entre tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase ?.....	57
4.1. Chez les femmes non ménopausées :	57
4.2. Chez les femmes ménopausées :	58
III. Histologie :	59
1. Histologie de l'endomètre normal :	59
1.1. L'endomètre de la femme en activité sexuelle :	59
1.1.1. Phase proliférative ou folliculaire :	59
1.1.2. Phase sécrétoire ou lutéale :	60
1.1.3. Phase menstruelle :	61
1.1.4. Phase régénérative :	61
1.2. L'endomètre à la ménopause : [111].....	62
1.2.1. L'endomètre inactif :	62
1.2.2. L'endomètre atrophique :	63
2. Les différents aspects anatomopathologiques des lésions endométriales sous tamoxifène :	64
2.1. Les polypes :	66
2.2. L'atrophie glandulo-kystique :	68
2.3. Hyperplasie endométriale :	69
2.4. Cancer de l'endomètre :	74
2.4.1. Carcinome in situ :	75
2.4.2. Types histologiques du cancer de l'endomètre : [111].....	75
2.4.3. Grades histologiques :	78
2.4.4. Stadification :	79
2.4.5. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :	81
2.4.5.1. Stade tumoral de la FIGO :	81

2.4.5.2.Type histologique de la tumeur :	82
2.4.5.3.Différenciation de la tumeur :	82
IV. Physiopathologie :	84
1. Physiologie de l'endomètre :	84
1.1. Phase pré ovulatoire ou oestrogénique ou proliférative :	84
1.2. Phase post ovulatoire ou oestroprogestative ou sécrétoire :	85
1.3. Phase menstruelle :	85
1.4. Régulation hormonale du cycle menstruel :	86
2. Action de tamoxifène sur l'endomètre :	87
2.1. Avant la ménopause :	88
2.2. Après la ménopause :	89
V. Diagnostic :	91
1. Clinique :	91
1.1. Circonstances de découverte :	91
1.2. Signes fonctionnels :	92
1.2.1. Les métrorragies :	92
1.2.2. Douleurs abdomino-pelviennes :	94
1.2.3. Leucorrhées- pyométrie :	94
1.2.4. Autres signes :	94
1.3. Examen clinique :	95
2. Echographie :	96
2.1. Les différents aspects échographiques de l'endomètre sous tamoxifène :	97
2.1.1. Les hypertrophies :	98
2.1.2. Les polypes :	100
2.1.3. L'atrophie de l'endomètre :	101
2.1.4. Le cancer de l'endomètre :	102
2.1.5. Autres :	103
2.2. Evaluation de l'épaisseur et de l'échostructure de l'endomètre :	104
2.3. Apport du Doppler :	107

3. Hystérosonographie :	109
4. Hystéroscopie :	112
4.1. Les différents aspects hystéroscopiques de l'endomètre sous tamoxifène :	112
5. Biopsie de l'endomètre :	120
<i>Deuxième partie: partie pratique</i>	122
I. Matériels et méthodes	123
1. Type de l'étude :	123
2. Cadre de l'étude :	123
3. Période de l'étude :	123
4. Population d'étude :	124
4.1. Critères d'inclusion :	124
4.2. Critères d'exclusion :	124
5. Supports des données :	124
6. Les paramètres étudiés :	124
II. Résultats	130
1. Aspects épidémiologiques	130
1.1. Fréquence :	130
1.2. Age :	131
1.3. Statut ménopausique :	132
1.4. Traitement du cancer de sein :	132
1.5. Tamoxifène :	132
1.6. Antécédents gynéco-obstétricaux :	133
1.7. Antécédents médicaux	134
2. Circonstances de découverte :	134
2.1. Surveillance sous tamoxifène :	134
2.2. Symptomatologie gynécologique :	134
3. Caractéristiques paracliniques :	136
3.1. Echographie pelvienne :	136
3.2. Hystéroscopie :	137

3.3. Résultat anatomopathologique :	137
III. Discussion	138
1. Aspects épidémiologiques :	138
1.1. Fréquence :	138
1.2. Age :	138
1.3. Facteurs de risque classiques :	138
2. Facteurs de risque du cancer de l'endomètre sous tamoxifène: dose et durée :	139
2.1. Dose :	139
2.2. Durée :	141
3. Existe-t-il un dépistage systématique du cancer de l'endomètre?	145
3.1. Discussion de la pertinence d'un dépistage :	146
3.2. Intérêt de la surveillance chez les femmes ménopausées et non ménopausées : 153	
3.3. Evaluation pré-thérapeutique :	158
3.4. Moyens et rythme de surveillance de l'endomètre sous tamoxifène :	164
4. Différents carcinomes utérins sous tamoxifène :	187
4.1. Adénocarcinomes de l'endomètre :	188
4.2. Sarcomes utérins :	190
IV. Recommandations	194
<i>Conclusion</i>	196
<i>Résumés</i>	198
<i>Bibliographies</i>	202



Introduction

Le cancer de l'endomètre sous tamoxifène ; hormonothérapie adjuvante de référence du cancer du sein ; est une entité spécifique et peu fréquente de l'ensemble des cancers endométriaux. Le risque de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène existe mais il reste faible avec un risque relatif de l'ordre de 1,6/1000 femmes-années. [1]

En 1985, Killackey a été le premier à décrire trois patientes ayant développé un cancer de l'endomètre après avoir reçu du tamoxifène [2]. Par la suite, un grand nombre d'études a montré une nette association entre l'utilisation du tamoxifène dans le cancer du sein et une élévation du risque du cancer de l'endomètre d'un facteur de l'ordre de 2 à 3 par rapport à une population de même âge. [1]

Le mécanisme d'action du tamoxifène sur l'endomètre et en particulier dans la genèse du cancer de l'endomètre, n'est que partiellement connu.

L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est largement contrebalancée par le bénéfice attendu de ce médicament : une dose quotidienne de 20 milligrammes de tamoxifène pendant 5 ans diminue de 50% le risque de cancer du sein controlatéral et de 25% la mortalité à 10 ans du cancer du sein [3].


La Food and Drug Administration a émis en 2002 un avertissement sur ce nouveau risque du tamoxifène ; la FDA ne contre-indique pas ce médicament mais incite les médecins à discuter avec leurs patientes de l'intérêt de tamoxifène par rapport au risque de cancers de l'endomètre, pour les cancers infiltrants du sein, la FDA estime que le bénéfice dépasse largement le risque. [4]

Actuellement, le mode de surveillance de l'endomètre des patientes sous tamoxifène afin de dépister précocement une pathologie gynécologique notamment le cancer de l'endomètre est sujet à discussion.

Aucun examen ne fait l'objet d'un consensus, les moyens les plus utilisés dans la surveillance sont l'échographie, l'hystérosonographie et surtout l'hystéroscopie diagnostique.

Nous rapportons dans ce travail, cinq cas de cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène diagnostiqués au service de Gynécologie-Obstétrique et d'Endoscopie de la maternité Souissi Rabat durant la période 2014-2017.

Notre étude a pour objectif de déterminer l'impact des anti-oestrogènes de synthèse notamment de tamoxifène sur la genèse du cancer de l'endomètre , discuter la place de dépistage du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène, de comparer nos résultats aux données de la littérature et élaborer sur la base des données recueillies une stratégie de surveillance, voire de dépistage des lésions cancéreuses ou précancéreuses de l'endomètre chez ces patientes.



*Première partie:
partie théorique*

I. Epidémiologie

1. Incidence et mortalité :

L'incidence du cancer de l'endomètre est élevée dans les pays développés de l'Amérique du Nord et en Europe de l'ouest. En 2017 aux Etats-Unis, selon l'American cancer society on a estimé à 61 380 le nombre de nouveaux cas du cancer de l'endomètre et ce dernier a été responsable de 10 920 décès. [5]

Le cancer de l'endomètre survient le plus souvent chez la femme ménopausée, la majorité des cas sont diagnostiqués entre 45 et 74 ans avec un âge moyen de diagnostic de 62 ans, il est plus rare avant 40 ans. [6] (Figure 2)

Selon l'American cancer society, le risque de développer un cancer de l'endomètre pour une patiente porteuse d'un cancer du sein sous tamoxifène est faible (moins de 1% par an). [7] D'après une étude de Barakat, ce risque est de 0,2% par an. [8]

Selon une étude première du NSABP, le taux d'incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes sous tamoxifène (20mg/j) est de 1,6 pour 1000 femmes-années contre 0,2 pour 1000 dans le groupe placebo [1]. Dans une étude plus récente et actualisée du NSABP, le taux d'incidence du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène est de 1,26 pour 1000 femmes-années contre 0.58 pour 1000. [9]

Les femmes traitées par tamoxifène pour cancer du sein ont un risque annuel de 2 à 3 femmes sur 1000. [10]

Dans un essai récent en 2014, le risque relatif de décès par cancer de l'endomètre secondaire à la prise de tamoxifène a été évalué à 2,83 (IC95% :

1,68-4,77, $p < 0,001$). Le taux de mortalité représente approximativement 10% de l'incidence prévue. [11]

Dans une autre étude réalisée en Taiwan en 2014, le risque de développer le cancer de l'endomètre chez les patientes sous tamoxifène est de 7,5 fois par rapport aux patientes non traitées, ce risque augmente avec l'âge. Le taux d'incidence du cancer de l'endomètre chez ces femmes est de 119,5/100 000 femmes-années. [12] (Tableau 1)

L'incidence standardisée estimée du cancer du corps utérin chez les femmes au Maroc est d'environ 1,7 pour 100 000 femmes/an. [13]

A l'échelle nationale, dans le registre de rabat, le cancer de l'endomètre est le 5ème cancer gynécologique, sa fréquence est 3,4% des cancers gynécologiques enregistrés en 2005. [14]

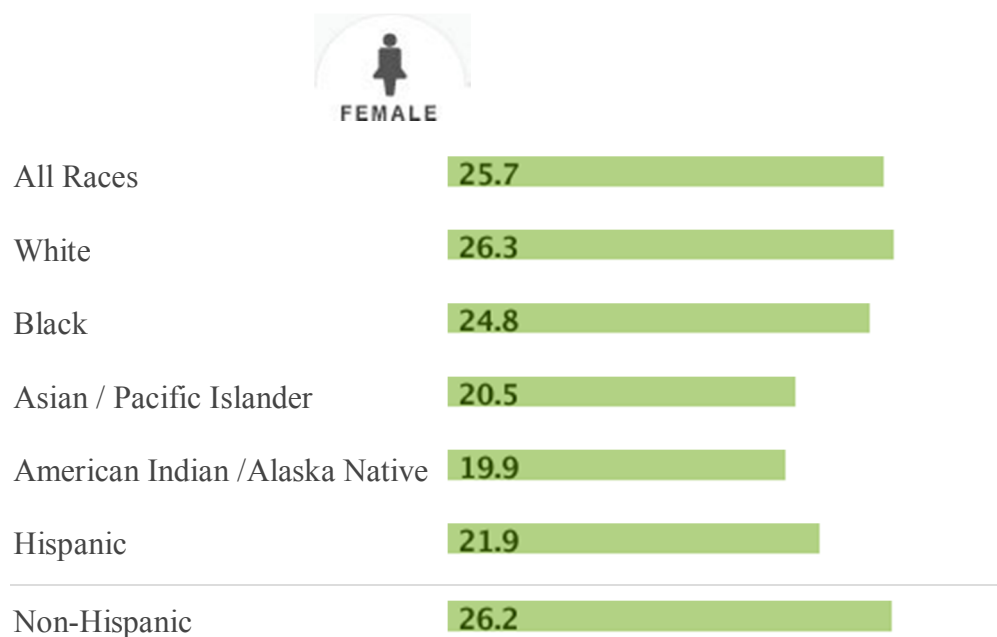
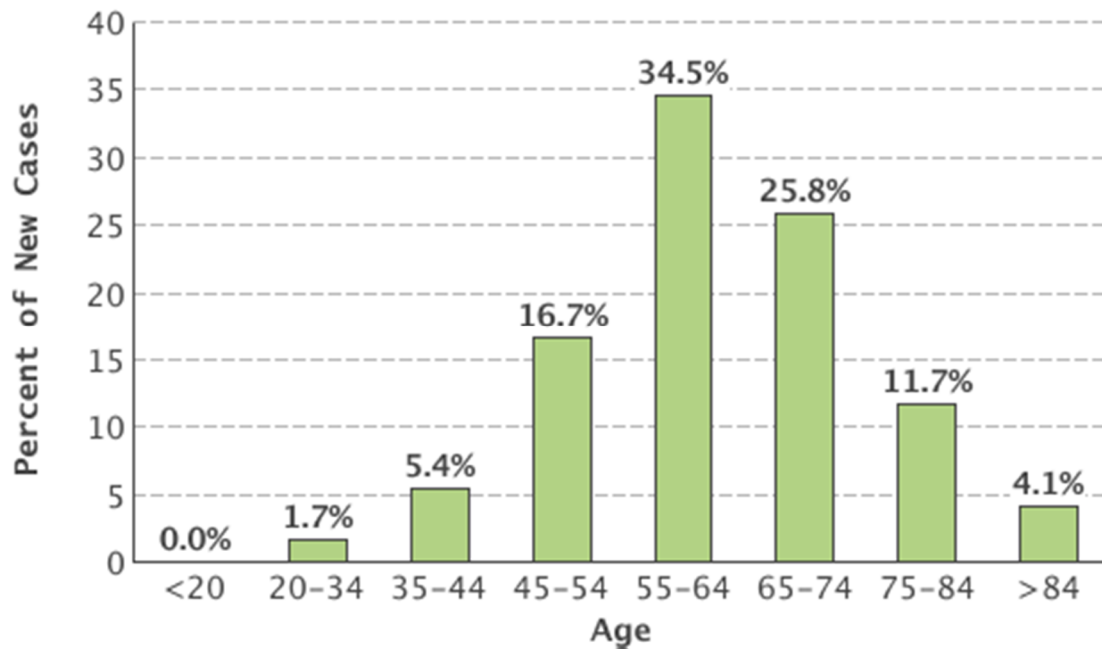


Figure 1: Incidence du cancer de l'endomètre : Nombre de nouveaux cas par 100 000 femmes selon la race et l'ethnicité : [5]



AGE MEDIAN DU DIAGNOSTIC

62 ans

Figure 2: Incidence du cancer de l'endomètre : Pourcentage des nouveaux cas selon l'âge [5]

Tableau 1: Nombre de nouveaux cas du cancer de l'endomètre et hazards ratio (HR) évalués chez les femmes ayant un cancer du sein traitées et non traitées par tamoxifène réparties selon l'âge durant la période étendue de 2000 à 2008 en Taiwan [12]

	tamoxifen users	tamoxifen non-users	
	(No. of cases/person-years)	(No. of cases/person-years)	HR (95%CI)
Total number	225/188,250	67/237,961	7.50(5.03–11.18)
Incidence rate ^b	119.5	28.2	
Age			
20–24	1/881	0/3,434	-
25–29	2/3,150	2/8,058	8.17(0.63–106.58)
30–34	9/9,731	6/16,633	5.80(1.09–30.78)
35–39	16/20,337	9/28,050	21.03(3.97–111.47)
40–44	36/30,580	6/37,340	21.66(5.28–88.79)
45–49	34/34,235	17/45,347	5.04(2.19–11.59)
50–54	37/24,007	10/33,024	6.45(2.41–17.27)
55–59	22/18,866	7/22,766	7.41(1.91–28.67)
60–64	26/16,775	4/18,859	8.23(2.08–32.49)
65–69	17/11,701	3/11,107	12.54(3.11–50.50)
70–74	14/8,683	1/6,814	10.33(1.07–100.12)
75–79	7/5,287	1/3,927	1.16(0.07–20.46)
80–84	2/2,595	1/1,727	-
85+	2/1,423	0/876	-

^aData from the Taiwan National Health Research Institute Database.

^bRates are average annual per 100,000.

doi:10.1371/journal.pone.0113887.t005

2. Facteurs de risque :

Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonodépendant et les situations d'hyperoestrogénie endogène et exogène constituent les principaux facteurs de risque reconnus à côté des facteurs génétiques.

2.1. Facteurs de risque classiques :

2.1.1. L'âge :

C'est le facteur le plus important. Le cancer de l'endomètre survient, dans 80 % des cas, chez des patientes ménopausées, avec une forte incidence entre 50 et 65 ans, avant 40 ans il ne présente que 5 % des cas. [15] (Figure 3)

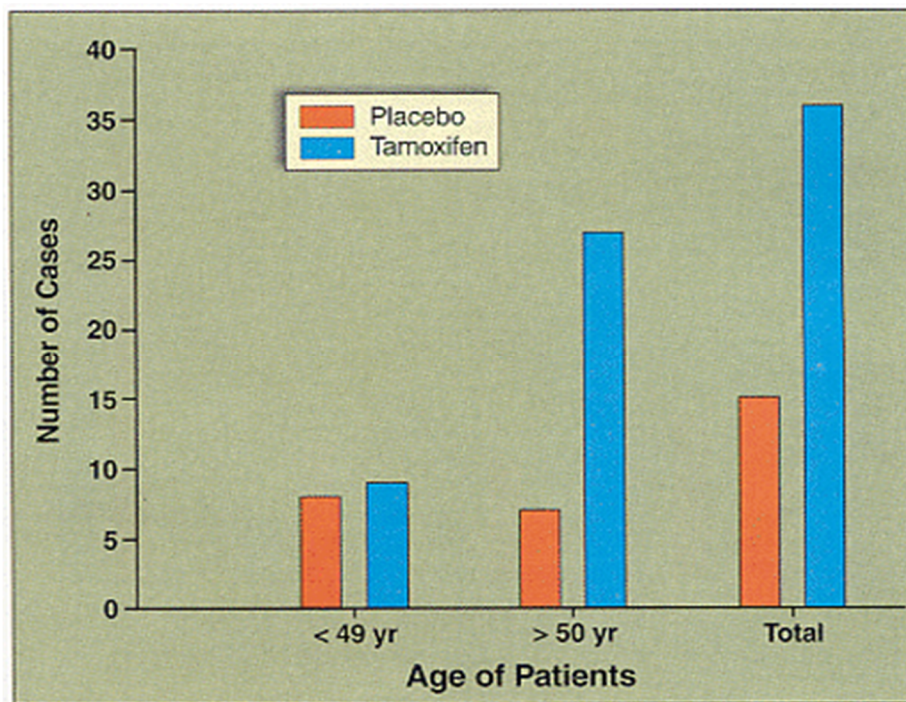


Figure 3: Incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène âgées de moins et de plus 50 ans (NSABP-P1). [10]

2.1.2. L'obésité :

L'obésité est l'un des facteurs de risque majeurs de cancer de l'endomètre. Elle augmente le risque de 2 à 20 fois. Ce risque est proportionnel au poids, notamment pour les prises de poids excessives avec un risque 10 fois plus grand pour les femmes avec une surcharge pondérale supérieure à 23 Kg. [16]

Le risque augmente avec le degré de corpulence par augmentation de 5 kg/m² d'indice de masse corporelle (IMC). L'augmentation du risque est plus marquée pour les cancers de type 1 que pour les cancers de type 2. L'IMC a un retentissement important sur la qualité de vie des survivants du cancer de l'endomètre. [17]

Dans une méta-analyse récente, le risque de développer le cancer de l'endomètre est 1,34 fois plus élevé chez les femmes en surpoids et 2.54 fois plus élevé chez les femmes obèses. [18]

L'obésité augmente le risque de cancer de l'endomètre par une modification au niveau des hormones sexuelles endogènes notamment (œstrogènes et progestérone) ; ceci s'explique à la fois par l'hyperoestrogénie liée à l'aromatisation des androgènes au niveau du tissu adipeux et par l'hyperinsulinisme associé à l'insulinorésistance. [19]

Chez les femmes pré ménopausées, la principale source des œstrogènes circulants est la production ovarienne, l'obésité a un faible effet sur la concentration de l'œstradiol mais, c'est une cause de l'augmentation de la fréquence des cycles menstruels irréguliers et anovulatoires résultant de la réduction de la phase lutéale progestéronique.

Chez les femmes ménopausées, l'obésité augmente énormément l'exposition aux œstrogènes par augmentation de l'aromatisation des androgènes en œstrogènes dans les tissus graisseux. Egalement, les femmes obèses ont un taux bas de SHBG (sex hormon binding globulin) ; une glycoprotéine qui se lie aux hormones sexuelles, en particulier à la testostérone et à l'estradiol et inhibe ainsi leurs fonctions ; ce qui entraîne une augmentation de l'activité biologique des œstrogènes.

La diminution pondérale permet de <<corriger>> en partie le sur-risque de cancer de l'endomètre ; dans l'étude rétrospective de Ward et al. , il existe une réduction significative du risque chez les patientes obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique par rapport aux patientes non opérées. [20]

2.1.3. Le diabète et l'hypertension artérielle :

Le diabète de type 2 est un facteur de risque indépendant de la surcharge pondérale et de la sédentarité vis-à-vis des 2 sous types de cancers de l'endomètre.

L'insulinorésistance rend compte de l'augmentation du risque par le biais de l'hyper-insulinémie qui est associée à une activation des voies de signalisation PI3 K/ Akt et Ras/ MAPK consécutive à la fixation de l'insuline au récepteur de l'IGF-1 (Insuline-like Growth Factor 1). [21]

L'hypertension est un terrain classique. Il est dû à l'âge et aussi à l'obésité. On retrouve trois fois plus de diabète que dans la population générale.

2.1.5. Hérité et facteurs génétiques :

Le Breast Cancer Detection Demonstration Project a trouvé un risque relatif de cancer de l'endomètre de 1,3 pour les femmes ayant eu un cancer du sein par rapport à celles n'en ayant pas eu. [22]

Ce risque est doublé en cas de cancer familial identique et augmente sensiblement en cas d'antécédents de cancer du sein, du colon ou de l'ovaire. La mutation du gène BRCA 1, en plus de son risque connu du cancer de l'ovaire, est associée à un risque élevé de cancer de l'endomètre. [23]

Le cancer de l'endomètre est le plus commun des cancers extra coliques. Dans les familles touchées par le syndrome de LYNCH (HNPCC), le cancer de l'endomètre apparaît chez 4 à 11% des femmes, avec un âge moyen de 46 ans, soit 15 à 20 ans plutôt que l'âge habituel du diagnostic dans la population générale. [24]

Le syndrome de Lynch est une maladie autosomique dominante, à pénétrance variable et dont la fréquence se situe entre 1/500 et 1/1 000. Il augmente de 40 à 60 % le risque de développer un cancer de l'endomètre et il représente 5% de l'ensemble des cancers de l'endomètre. Ainsi, sont constituées des véritables « familles à risque » pour lesquelles un facteur génétique peut être discuté. [24]

2.1.6. Les facteurs hormonaux :

a. Œstrogène et progestérone :

Les données épidémiologiques, biologiques et cliniques suggèrent une origine hormonale au cancer de l'endomètre :

La présence d'un déséquilibre au profit des œstrogènes responsable d'un état d'hyperœstrogénie absolue ou relative constitue un facteur de risque essentiel de survenue de cancer de l'endomètre.

L'excès d'œstrogène entraîne une stimulation continue de l'endomètre avec augmentation de la production locale de l'IGF1 (Insulin-like growth factor) qui peut aboutir à l'hyperplasie endométriale. Les femmes ayant une hyperplasie atypique ont un risque de 23% de présenter un cancer de l'endomètre, lors des 10 années suivantes. [16]

La progestérone stimule la synthèse endométriale de l'IGFBP-1 (Insulin-like growth factor binding protein) qui inhibe l'action de l'IGF1 sur le tissu endométrial. [25]

Un déficit en progestérone chez la femme, causé par l'anovulation, l'absence de prise de progestatif exogène ou encore la sous-expression du récepteur de la progestérone dans l'endomètre, prédisposerait la femme à ce type de cancer.

Présentement, les progestatifs sont surtout utilisés pour prévenir l'apparition de l'adénocarcinome de l'endomètre, par la prise de contraceptifs oraux ou d'hormones de remplacement à la ménopause avec progestatifs.

Des différences dans l'épidémiologie et le pronostic suggèrent qu'il existe deux formes de cancer de l'endomètre : [26]

Le carcinome de type I, aussi appelé adénocarcinome endométrioïde (80% des cas), est relié à une exposition accrue aux estrogènes endogènes et exogènes. Il est associé à l'obésité, à la nulliparité, à la résistance à l'insuline et à un environnement hyper-oestrogénique, l'utilisation d'oestrogènes non opposés ou de tumeurs ovariennes.

Les femmes souffrant d'un carcinome de type II ne présentent pas de facteurs de risque associés à une exposition aux estrogènes ; les femmes atteintes de cancers de type II étaient plus âgées ; plus souvent non-blancs, multipares, tabagiques ; moins souvent obèses. Au niveau moléculaire, les mutations du gène suppresseur de tumeur p53 sont communes dans ce type.

b. Traitement hormonal substitutif de la ménopause :

c. Contraceptifs oraux :

Avant 1976, l'utilisation d'une contraception orale séquentielle dans laquelle l'oestrogène est dominant était associée à un risque accru de cancer de l'endomètre. Actuellement, avec l'utilisation d'une contraception orale combinée dans laquelle la progestérone est le composant dominant, le risque relatif du cancer de l'endomètre a diminué chez les femmes qui ont pris la contraception orale depuis au moins 12 mois avec une protection persistante au moins 10 ans après l'arrêt. [16]

La contraception oestroprogestative diminue le risque de cancer de l'endomètre (HR+0,65 ; IC95%= 0,56-0,75) [43]. L'effet protecteur augmente avec la durée de prise de la pilule. Il s'observe dans des proportions équivalentes pour les 2 sous types tumoraux. [27]

Le dispositif intra-utérin au levonorgestrel (Mirena) est aussi protecteur du cancer de l'endomètre (SIR+0,5 ; IC95%=0,35-0,70). [28]

d. Les androgènes plasmatiques :

Plusieurs études ont montré que le risque du cancer de l'endomètre augmente chez les femmes pré et post ménopausées avec l'augmentation du taux plasmatique des androgènes.

Les androgènes servent de précurseurs à la synthèse des estrogènes. En effet, l'étape menant à la formation des estrogènes est catalysée par l'enzyme aromatasase (CYP 19) qui transforme de façon irréversible l'androstènedione et la testostérone en estrone et en œstradiol, respectivement (Figure 4). Ces deux androgènes sont principalement produits par les glandes surrénales et sont surtout aromatisés dans les ovaires chez la femme pré-ménopausée et seulement dans les tissus extra-ovariens chez la femme ménopausée (tissus adipeux, peau, muscles, glandes mammaires, utérus, etc.). [29]

Il est démontré que les niveaux d'androstènedione sont significativement plus élevés chez les femmes ménopausées atteintes de cancer de l'endomètre comparé aux femmes en santé (2.65 vs 2.16 nmol/L) alors que les niveaux de testostérone ne semblent pas affectés (0.20 vs 0.24 nmol/L). [30]

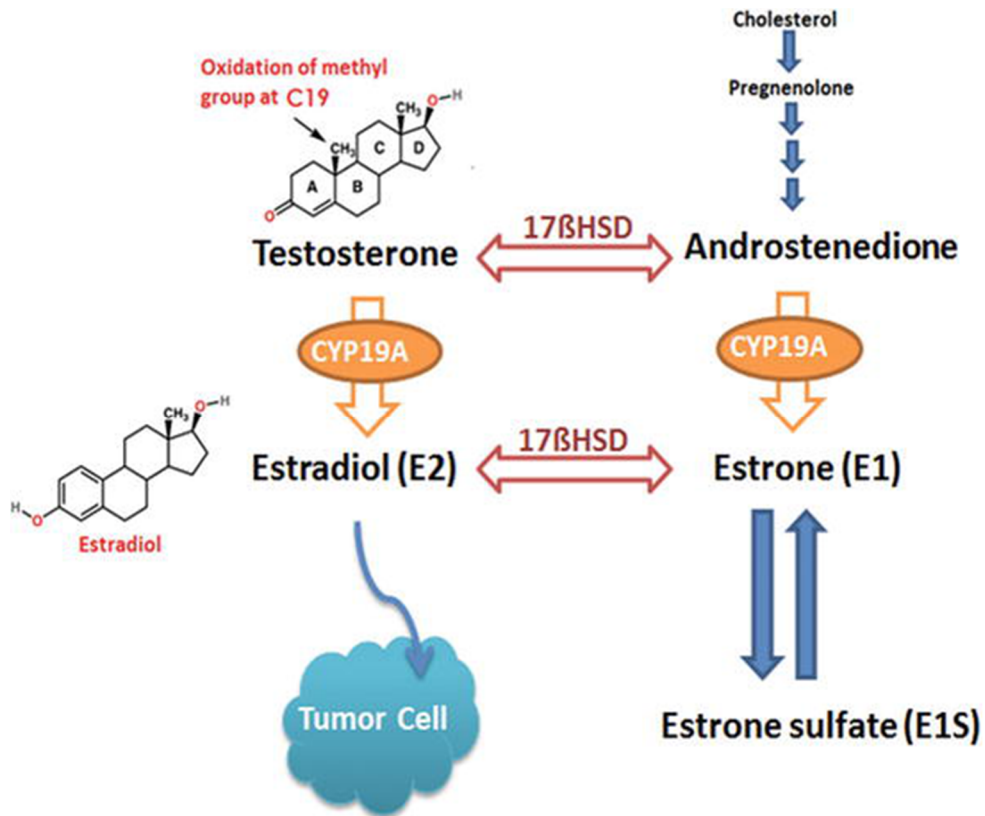


Figure 4: Schéma d'aromatisation des androgènes en oestrogènes

e. Insuline:

L'hyperinsulinisme chronique est un facteur de risque important du cancer de l'endomètre en période de pré et post ménopause. Ceci peut être expliqué par son action à 2 niveaux :

- Au niveau de l'endomètre : l'insuline stimule le développement tumoral par la diminution du taux de l'IGBP-1 et donc l'augmentation de l'activité de l'IGF-1, mais il peut également agir directement par l'intermédiaire de ses récepteurs au niveau de l'endomètre. [25]

-Au niveau ovarien : l'hyperinsulinisme chronique favorise le développement de l'hyperandrogénisme ovarien avec une anovulation et déficit en progestérone. [31]

2.1.7. Les facteurs reproductifs :

La puberté précoce, la ménopause tardive et la nulliparité, qui augmentent la durée d'exposition aux œstrogènes endogènes, sont des facteurs de risque classiques de cancer de l'endomètre.

A l'inverse, la multiparité est un facteur protecteur dont l'impact est conditionné à la fois par le nombre de grossesses et par l'âge. Ainsi, la réduction du risque de cancer de l'endomètre serait de 70% pour plus de 3 grossesses menées à terme, et chaque nouvelle naissance au-delà de la seconde serait associée à une réduction supplémentaire du risque de 10 %. [32]

L'effet des fausses couches, des interruptions volontaires de grossesse et des traitements de l'infertilité sur le risque de cancer de l'endomètre est controversé.

Le syndrome des ovaires polykystiques augmenterait ce risque, mais son association fréquente avec les facteurs hormonaux, le surpoids et l'hyperinsulinisme rend son implication propre incertaine. [33]

2.1.8. Le tabagisme :

Il aurait un effet protecteur augmentant avec la durée et l'intensité du tabagisme. Cet effet peut être expliqué par une diminution de l'activité ostrogénique au niveau cellulaire dû à un catabolisme accéléré et surtout la survenue plus précoce de la ménopause. [34]

2.1.9. Les facteurs environnementaux :

Plusieurs auteurs ont évoqué le rôle du régime alimentaire et le niveau social élevé dans l'apparition du cancer de l'endomètre. L'activité physique joue un rôle important dans la diminution du risque de cancer de l'endomètre.

2.2. Anti-oestrogènes de synthèse (tamoxifène) :

Le tamoxifène est un anti-œstrogène synthétique qui était utilisé précocement depuis 1970 comme un traitement adjuvant des cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs. Selon la méta-analyse réalisée par le groupe d'OXFORD, il est associé à une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans récurrence. [3]

En 1996, l'Agence Internationale de Recherche pour le Cancer a classé le tamoxifène dans le groupe des agents carcinogènes pour l'endomètre. [35]

Il existe une littérature abondante sur la plus grande incidence des cancers de l'endomètre survenant chez les femmes sous tamoxifène (TMX). Selon les publications le risque varie entre 0,6 et 7,5. (Tableau 2)

Les premiers cas du cancer de l'endomètre apparus sous tamoxifène ont été rapportés en 1985 par Killackey [2].

De nombreuses observations ont été publiées par la suite : d'abord des case-reports, puis des études de cohorte, des études cas-témoins ainsi que des études prospectives randomisées utilisant le tamoxifène comme traitement adjuvant du cancer du sein mais aussi en prévention chez des patientes à haut risque. [10] (Tableau 2)

Le risque de cancer de l'endomètre a d'abord été apprécié dans des études randomisées dont le but était d'évaluer l'efficacité du tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein et ses modalités d'administration.

Depuis cette association a été étudiée et il est désormais admis que le traitement par tamoxifène augmente le risque du cancer de l'endomètre d'un facteur de l'ordre de 2 à 3 chez les femmes traitées pour cancer du sein. [1]

Ce risque est fortement corrélé à l'âge et au statut ménopausique, avec un risque absolu faible avant 55 ans, et une augmentation de l'incidence chez les femmes plus âgées (3,8% versus 1,1% dans le groupe contrôle à quinze ans). [36]

Une élévation du taux des cancers de l'endomètre a aussi été rapportée chez des femmes en bonne santé, enrôlées dans des essais de prévention du cancer du sein. Effectivement, l'essai randomisé en double-aveugle de Fisher comparant un placebo à 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans chez des femmes de plus de 50 ans à haut risque de développer un cancer du sein, a retrouvé un risque relatif de 2,5 de se voir diagnostiquer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène.

Dans cet essai, aucune différence statistiquement significative du risque de cancer de l'endomètre n'a été retrouvée dans le groupe de femmes traitées par tamoxifène ou placebo âgées de moins de 49 ans en comparaison avec le groupe des femmes âgées de plus de 50 ans, dont le risque ratio était de 4,01 (95% IC,1,70-10,90) pour les femmes sous tamoxifène versus les femmes sous placebo.[10] (Figure 3)

Dans la série randomisée du NSABP-14, le risque relatif le plus élevé (7.5) a été retrouvé ; 2843 patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs aux œstrogènes positifs ont été randomisées en deux bras : placebo ou tamoxifène (20 mg pendant 5 ans). Cependant, devant le faible nombre de cancers de l'endomètre dans le groupe témoin (2 pour 1424 patientes), Fisher a secondairement comparé son groupe de patientes traitées à celle de la base de données du SEER, trouvant alors un risque relatif de 2,2. Dans cette étude du NSABP, le taux d'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées par tamoxifène à 20 mg/j était évalué à 1.6 /1000 femmes-années contre 0.2/1000 femmes-années chez les patientes ayant reçu du placebo. [1]

On observe un risque multiplié par 3,4 (IC95 % : ± 1,8–6,4) chez les patientes traitées par tamoxifène pour un cancer du sein, et par 2,4 (IC95 % : ± 1,5–4,0) lorsque le tamoxifène est utilisé à titre préventif des cancers du sein. [37]

Dans une autre étude en Taiwan étendue de 1997 à 2004, le risque de cancer de l'endomètre est évalué à environ 3,8 pour 1000 avec le tamoxifène versus 1.9 pour 1000 sans tamoxifène. [38]

Tableau 2: Risque relatif (RR) de cancer de l'endomètre chez des femmes prenant du tamoxifène selon différentes études:

Auteurs	Type d'étude	Nombre de cancer du sein sous TMX	Nombre de cancer du sein sans TMX	Nombre de cancer de l'endomètre sous TMX	Nombre de cancer de l'endomètre sans TMX	Risque relatif (RR)
Fornander (étude de stockholm) 1989 [39]	Randomisée	931	915	13	2	6.4
Fisher 1994 (NSABP B-14) [1]	Randomisée	1419	1424	15	2	7.5
Van Leeuwen 1994 [40]	Cas-témoin	-	-	23	75	1.3
Cook 1995 [41]	Cas-témoin	-	-	9	25	0.6
Ruttqvist 1995 [42]	Randomisée	1372	1357	23	4	5,6
Sasco 1996 [43]	Cas-témoin	-	-	29	14	1,4
Curtis 1996 [44]	Cohorte	14358	72965	73	384	2
Mignotte 1998 [45]	Cas-témoin	-	-	91	44	4.9
Fisher 1998 [10]	Randomisée Prévention	6681	6707	36	15	2,5
Powles 1998 [46]	Randomisée Prévention	1250	1244	4	1	Non précisé
EBCTCG 1998 [3]	Randomisée	-	-	92	32	2,6
Peters-Engl 1999 [47]	Cohorte	1701	2408	8	17	1,1
Bernstein 1999 [48]	Cas-témoin	-	-	146	178	1,5
Bergman 2000 [49]	Cas-témoin	-	-	118	191	1,5
Matsuyama 2000 [50]	Cohorte	3588	2560	9	3	2,4
Pukkala 2002 [51]	Cas-témoin	-	-	43	104	2,3
Braithwaite 2003 [52]	Meta-analyse	-	-	-	-	2,7

Avec un risque relatif estimé entre 2 et 3, le tamoxifène est un facteur de risque moins puissant que les autres facteurs de risque classiques du cancer de l'endomètre. Cependant, l'association d'un ou de plusieurs de ces facteurs de risque standards avec la prise de tamoxifène est responsable d'une potentialisation de ce risque. L'absence de prise en compte de ces facteurs de risque pourrait expliquer les écarts de résultats entre les différentes études sur le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène.

Dans l'étude cas-témoin de Bernstein, le risque de cancer de l'endomètre était associé au tamoxifène avec un odd ratio à 1,5. L'utilisation antérieure d'un traitement oestrogénique substitutif augmentait significativement le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène (OR=3,5); l'auteur retrouvait aussi une augmentation de ce risque pour les femmes obèses (BMI>24,5) mais sans que ce soit significatif; enfin, l'association tamoxifène pendant plus de 5 ans, obésité et utilisation antérieure d'une oestrogénothérapie était grevée du plus fort odd ratio (OR=8,79).

Bernstein concluait que l'obésité et l'utilisation antérieure d'un traitement oestrogénique augmentaient le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène et qu'il fallait en tenir compte pour la surveillance endométriale des femmes sous tamoxifène. [48]

Une étude danoise a d'autre part comparé les effets de la radiothérapie versus ceux du traitement par tamoxifène (30 mg) associé à la radiothérapie. Il apparaît que l'incidence du cancer de l'endomètre est plus élevée lorsque la radiothérapie est associée au tamoxifène (8,1/1000) versus (6/1000) chez les patientes qui n'ont subi aucun traitement post-opératoire. [53]

Ainsi, pour estimer le risque de cancer de l'endomètre après un cancer du sein, le clinicien doit non seulement prendre en compte l'exposition au tamoxifène, mais aussi les autres facteurs susceptibles de majorer ce risque : oestrogénothérapie seule, obésité, diabète...

II. Pharmacologie des anti-œstrogènes de synthèse :

Les anti-oestrogènes sont des antihormones qui agissent au niveau des organes cibles pour bloquer le message hormonal en s'opposant ainsi à l'action des œstrogènes.

Les anti-oestrogènes de synthèse les plus utilisés en clinique humaine sont les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, ils ont une structure triphényléthylénique dérivant de la formule du diethylstilbestrol ; leur chef de file est le tamoxifène.

1. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs) :

1.1. Tamoxifène :

L'un des premiers SERMs découvert est le tamoxifène. C'est le traitement hormonal adjuvant de référence des cancers du sein ER+. Il est utilisé dans le traitement de cancers du sein en phase précoce ou avancée chez les femmes pré- et post-ménopausées. [54]

Le tamoxifène fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2013). Il est pour l'instant le traitement le plus vendu dans le cadre du traitement de cancer du sein.

Le tamoxifène est né de la recherche hormonale et notamment contraceptive. Les premières études cliniques du tamoxifène ont commencé en

Angleterre en 1966 par les docteurs Harper, Richardson et Walpole, puis en France dès 1971 cependant qu'au laboratoire Jordan et Nicholson montraient son effet supprimeur sur la carcinogenèse mammaire du rat. L'autorisation de mise sur le marché est donnée en 1976 et la drogue est exportée aux USA où la FDA l'a approuvé en 1978. [55]

Ainsi, en 1977, l'utilisation du tamoxifène a été approuvée dans le traitement des cancers du sein évolués chez la femme ménopausée. En 1986, son utilisation s'est étendue au traitement adjuvant du cancer du sein chez les patientes ménopausées ayant des ganglions positifs au curage axillaire. En 1989, son utilisation s'est étendue aux patientes ménopausées en traitement métastatique, et en 1990, elle s'est élargie aux patientes ménopausées ou non, en traitement adjuvant, qu'il y ait ou non des ganglions positifs.

1.1.1. Structure :

Le tamoxifène est un anti-estrogène non stéroïdien appartenant à la classe des SERMs de 1ère génération capable de se fixer sélectivement aux récepteurs aux œstrogènes pour en moduler la réponse.

Sa formule chimique est $C_{26}H_{29}NO$. Son poids moléculaire est de 371.51456g/mol. Il est l'isomère Trans (2-{4-[(1Z)- 1,2-diphénylbut-1-en-1-yl]phenoxy} ethyl) diméthylamine, dérivé du diéthylstilbestrol (DES) par addition d'un noyau aromatique et d'une chaîne aminoéthoxy donnant son activité anti tumorale. [66]

Deux éléments structuraux lui confèrent une activité anti-oestrogénique : (Figure 5)

- Le premier est le noyau aromatique constitué par une chaîne latérale aliphatique éthylénique de type : O-CH₂-CH₂-N

- Le deuxième est la structure trans du substituant éthylénique C₂H₅ et le troisième noyau aromatique. Le substituant aromatique est constitué par une chaîne latérale (O-CH₂-CH₂N).

Un certain nombre de laboratoires commercialisent cette molécule sous les noms de : NOLVADEX, ICI 46474, SOLTAMOX, TAMOXIFEN, KESSAR ...; avec une présentation en comprimés dosés à 10,20 et 40 mg. (Figure 4)

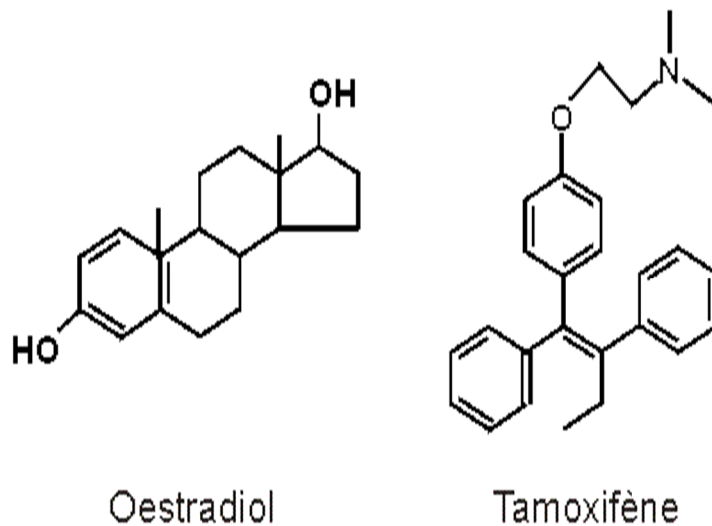


Figure 5: Structure chimique de Tamoxifène 2D : grande similitude avec l'oestradiol

1.1.2. Mécanisme d'action moléculaire :

Le tamoxifène est un antinéoplasique qui fait partie de la classe des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes. Il inhibe compétitivement la fixation de l'œstradiol aux récepteurs de l'œstrogène (ER) entraînant une réduction de synthèse de l'ADN et de la réponse cellulaire aux œstrogènes. [57] (Figure 6)

Les anti-oestrogènes se lient spécifiquement à l'ER au niveau du domaine de liaison hormonale. Ils exercent donc un effet d'inhibition compétitive d'une part sur la liaison de l'œstradiol à son récepteur, d'autre part sur la liaison du complexe œstradiol-RE sur ERE. Le tamoxifène ou son métabolite actif le 4-hydroxytamoxifène se lie au niveau d'acides aminés différents de ceux sur lesquels se lie l'œstradiol. Il entraîne donc un changement de conformation de RE différent de celui produit par la liaison de l'œstradiol. Le complexe tamoxifène-RE ne permet pas l'activation de AF-2 et donc entrave la transcription bloquant les cellules cancéreuses au moment de la phase G1 du cycle cellulaire ; expliquant l'effet anti-oestrogénique du tamoxifène. [58]

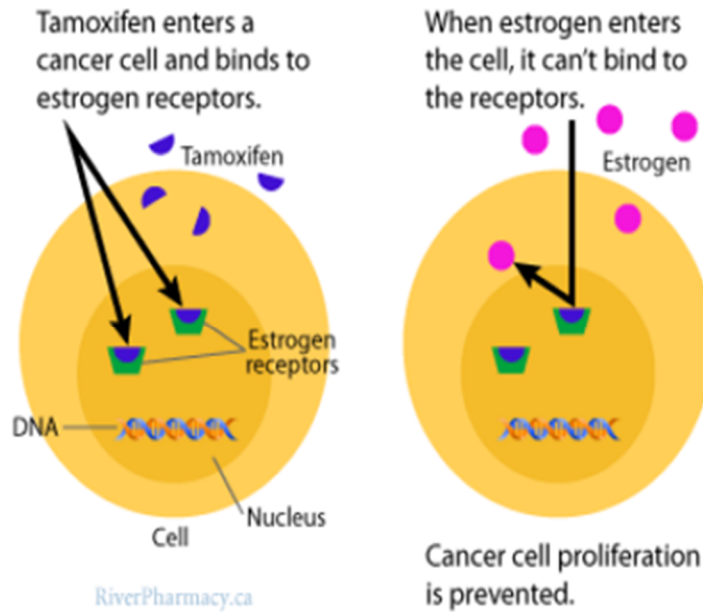


Figure 6: Inhibition compétitive du tamoxifène au niveau des récepteurs à œstrogènes

Les SERMs se lient aux récepteurs oestrogéniques et induisent une conformation intermédiaire d'ER entre la conformation agoniste et la conformation antagoniste. Cela veut dire qu'un ER lié à un SERM peut recruter des corépresseurs mais aussi des coactivateurs avec différentes affinités. Par conséquent, ce qui détermine en partie la pharmacologie d'un SERM dans un tissu donné est la concentration des différents corégulateurs transcriptionnels (Figure 7).

C'est ainsi que le tamoxifène a un effet antagoniste sur la prolifération des cellules mammaires mais qu'il a un effet agoniste sur la prolifération des cellules de l'endomètre. Le mécanisme responsable vient d'une expression plus élevée du coactivateur SRC-1 de la famille SRC/p160 (Steroid Receptor

Coactivator) dans les cellules de l'endomètre, ce qui provoque des effets du tamoxifène similaires à ceux d'E2 dans ce tissu. En revanche, le raloxifène n'a pas d'effet agoniste sur ER dans l'endomètre, ce qui montre la sélectivité tissulaire que peut avoir un SERM par rapport à un autre SERM. Ce mécanisme a permis d'expliquer la stimulation du cancer de l'endomètre par le tamoxifène, observé auparavant lors de plusieurs essais cliniques. [59]

Au niveau endométrial, le tamoxifène, sous forme métabolisée essentiellement, se lie aux RE, et le complexe en résultant va ensuite se fixer à la séquence d'ADN spécifique ERE, présente dans des régions promotrices de gènes codant pour des protéines facteurs de croissance (TGF α , IGF I/II, EGF). Sa liaison entraîne une cascade de réactions, activant la transcription de ces gènes et entraînant la production de ces protéines, d'où une prolifération cancéreuse. Le tamoxifène agit donc comme un promoteur de la croissance tumorale.

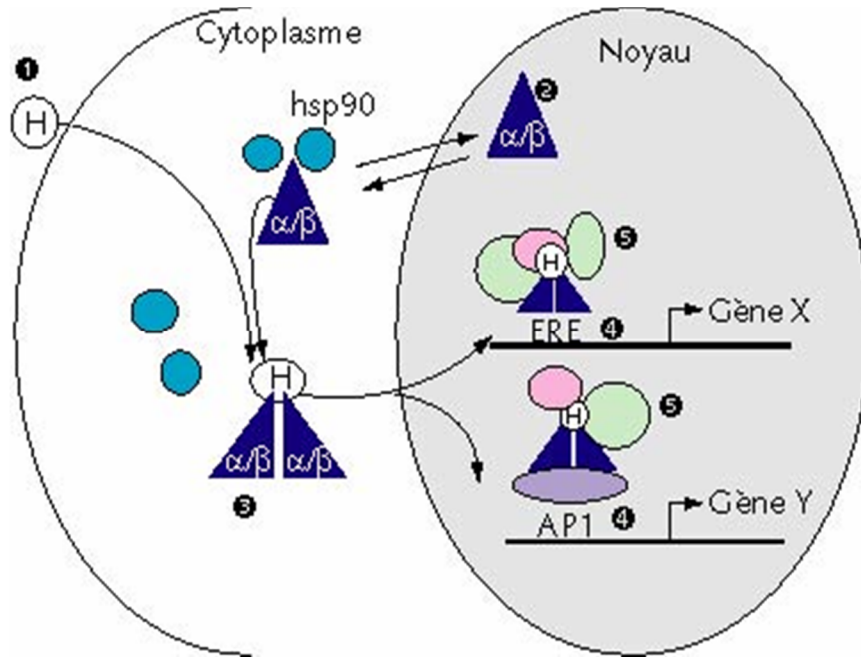
Le tamoxifène a aussi d'autres actions : [60] (Figure 8)

- La modification de phosphorylation d'ER par inhibition de la protéine kinase C ce qui lui confère un autre mode d'action tumorale à plus forte dose.

- L'inhibition des voies de transduction du signal induit par certaines hormones et facteurs de croissance impliqués dans la croissance tumorale comme : l'insuline, l'IGF1 (insulin-like growth factor), et l'EGF (epidermal growth factor) médiés par les estrogènes.

La stimulation de certains facteurs inhibiteurs de croissance des cellules épithéliales comme le TGF β (tumor growth factor).

- La stimulation de la synthèse par le foie de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ; protéine de liaison aux estrogènes ; ce qui entraîne une diminution de la concentration des stéroïdes libres dans le sang.



Recepteur de l'estradiol, en conformation non liée ou liée à l'hormone.

H Hormone

Protéine chaperonne ●

Protéine corépresseur ●

Protéine coactivateur ●

Protéine adaptatrice ●

Les sites pouvant participer à la dualité d'action des SERMs ou à leur tissu-spezifité sont numérotés (① type de ligand, ② type de récepteur, ③ type de dimère de récepteur ④ type de site de liaison à l'ADN, et éventuellement de protéine adaptatrice, ⑤ type de protéine corégulatrice).

Figure 7: Mécanisme d'action des SERMs

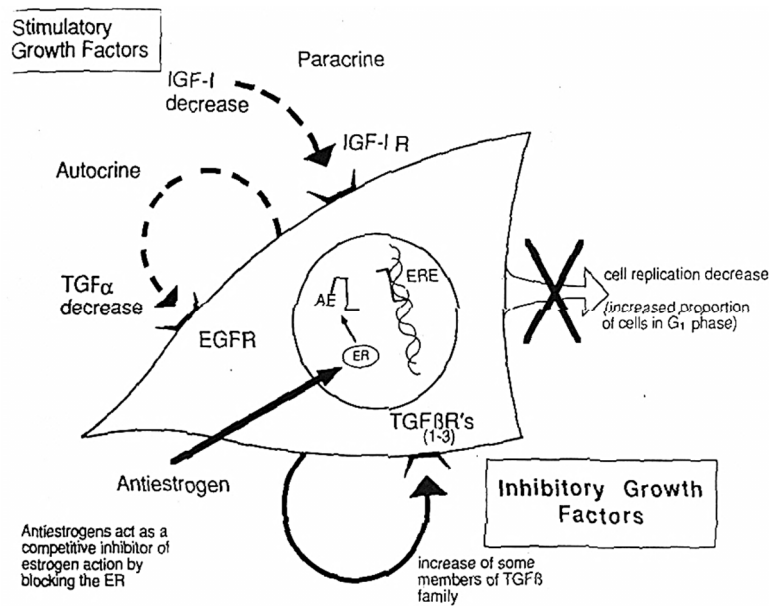


Figure 8: Mécanisme d'inhibition des facteurs de croissance par tamoxifène

1.1.3. Métabolisme :

V. Craig Jordan découvre que le tamoxifène est métabolisé en 4-hydroxytamoxifène qui a une affinité plus élevée pour le récepteur des œstrogènes, le tamoxifène est alors considéré comme une pro-drogue. Il nécessite une biotransformation catalysée par deux enzymes pour donner des métabolites actifs et inactifs. Ces enzymes sont des cytochromes CYP450 incluant plusieurs sous familles. Les premiers métabolites formés sont le N-diméthyl-tamoxifène et le 4-hydroxytamoxifène. Ces métabolites sont ensuite pris en charge par une autre enzyme pour donner le 4-hydroxy-N-diméthyl-tamoxifène appelé endoxifène qui est le principal responsable de l'activité biologique. L'endoxifène et le 4-hydroxy-tamoxifène ont une affinité plus élevée pour le récepteur aux œstrogènes que le tamoxifène ; l'affinité du 4-hydroxy-tamoxifène pour les récepteurs oestrogéniques est 100 fois supérieure au tamoxifène. [61] (figure 9)

Du fait de la transformation du tamoxifène, sous l'effet de la protéine CYP2D6, on a montré des variations génétiques de métabolisation (et donc potentiellement d'action), avec des métaboliseurs rapides et lents. De même l'association avec des molécules inhibitrices de CYP2D6 entraîne une baisse de la concentration d'endoxifène et une augmentation du risque de récurrence du cancer du sein. [62]

Administré par voie orale, la première demi-vie du tamoxifène est de 7 heures environ, et la seconde demi-vie est beaucoup plus longue de 7 jours, correspond probablement au stockage temporaire des anti-estrogènes sur leurs sites anti-ostrogéniques ubiquitaires et à leur relargage progressif.

Le tamoxifène est très hydrophobe et se lie facilement aux lipides et aux protéines. C'est ainsi qu'il interagit dans le plasma avec l'albumine et le TeBG. Il est métabolisé au niveau du foie en une vingtaine de métabolites dont 5% en son métabolite actif, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène. La majeure partie (90%) de ces produits est finalement éliminée de l'organisme par les voies de la glucuronidation et de la sulfoconjugaison dans les fèces. De 5 à 10 % vont passer dans la circulation systémique et sont éliminés par voie urinaire. Le tamoxifène persiste dans le plasma des patientes jusqu'à 6 semaines après l'arrêt de son administration [61]

La résistance au traitement par tamoxifène peut être primitive, ou survenir secondairement (dans le cadre d'une récurrence) au cours du traitement justifiant le recours aux SERDs. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués :

- Des mutations de RE, ne permettant plus la liaison de l'anti-oestrogène sur RE ou du complexe anti-œstrogène-RE sur l'ADN.

- Certaines mutations peuvent être responsables de l'activation du RE par l'anti-oestrogène qui, des lors, est utilisé comme un agoniste oestrogénique par la tumeur.

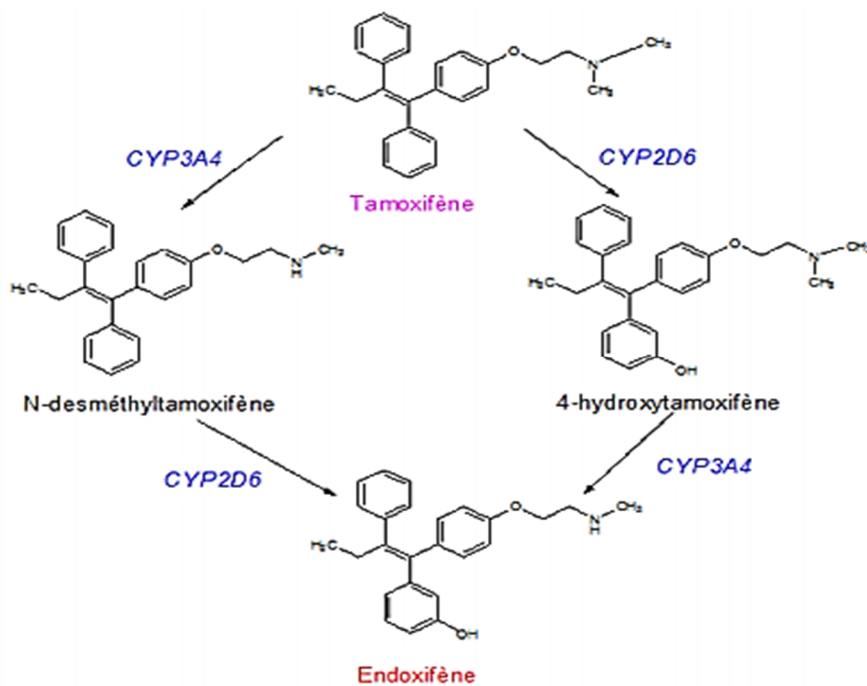


Figure 9: Schéma du métabolisme de tamoxifène

1.1.4. moléculaire :

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes se définissent comme des substances de synthèse capables de lier les récepteurs des œstrogènes (RE) et d'induire un effet oestrogénique ou anti-oestrogénique qui va dépendre du tissu cible, de la dose et du rythme d'administration. L'effet de tamoxifène est donc polymorphe depuis un effet oestrogénique faible jusqu'à un effet anti-oestrogénique pur.

1.1.4.1. Effets de tamoxifène selon le tissu cible :

a. Effets anti-oestrogéniques :

Le tamoxifène a un effet anti-oestrogénique cytostatique au niveau mammaire, il bloque les cellules cancéreuses en phase quiescente (G0-G1). Cet effet est dose dépendante et passe par l'inhibition compétitive de la liaison de l'œstrogène à son récepteur.

Le tamoxifène induit l'hypothalamus pour sentir un taux d'œstrogènes de manière trompeuse élevé, ayant pour résultat l'arrêt de la stimulation ovarienne responsable du déclenchement d'une ménopause artificielle.

b. Effets oestrogéniques :

L'administration in vivo d'une dose unique du tamoxifène chez des rates impubères entraîne une augmentation du poids de l'utérus et de la teneur en ADN au niveau endométrial, reflétant l'accélération de la multiplication cellulaire. [63]

Un autre effet oestrogénique du tamoxifène est la stimulation et l'augmentation de la synthèse des protéines oestrogénodépendantes : le récepteur de la progestérone, l'angiotensinogène, la testostérone estradiol

binding globulin (TeBG) et la corticostéroïde binding globulin (CBG) ; protéines d'origine hépatique et dont l'augmentation traduit l'effet oestrogénique du tamoxifène au niveau du foie.

Un effet agoniste sur la protection osseuse, tout comme les œstrogènes qui sont impliqués dans la dynamique osseuse. Il a été montré que les œstrogènes sont capables d'empêcher la perte osseuse en inhibant la différenciation des ostéoclastes qui sont responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire osseuse. Le tamoxifène permet donc en post ménopause un gain significatif de la minéralisation de l'os trabéculaire vertébral, mais pas des extrémités, avec une augmentation de la densité osseuse de 1,17 % en 5 ans. [64]

Les SERMs ont un effet bénéfique sur le taux de cholestérol sérique en le diminuant. Le tamoxifène diminue le taux de cholestérol de sept fois chez la souris ainsi que le taux de LDL et il augmente le taux de HDL (High Density Lipoprotein) qui permet le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour son élimination. En revanche, il est responsable d'une augmentation du taux de triglycérides chez certaines patientes. [65]

Le tamoxifène a aussi un effet oestrogénique au niveau thalamique, en tant qu'inducteur de l'ovulation identique au citrate de clomifène, le tamoxifène bloque la liaison des œstrogènes sur leurs récepteurs présents au niveau de l'hypothalamus, entraînant une libération de leur rétrocontrôle négatif exercé sur la sécrétion de Gn-RH par l'hypothalamus. Ceci engendre ainsi une stimulation de la libération de la LH (Luteinizing Hormone) et de FSH (Follicule Stimulating Hormone) par l'hypophyse.

1.1.4.2. Effets selon le taux d'œstradiol circulant :

Plusieurs études sur modèle animal (rat, souris) ont montré que les anti-oestrogènes n'empêchent pas la réponse oestrogénique, mais la réduisent au niveau observé avec les anti-oestrogènes seuls. En général, les oestrogènes seuls provoquent des effets plus puissants que les anti-oestrogènes seuls. [60]

En présence d'œstradiol, les anti-oestrogènes empêchent l'expression complète de la réponse oestrogénique.

Les propriétés antagonistes des anti-oestrogènes apparaissent quand oestrogènes et anti-oestrogènes sont injectés séparément ou ensemble au moins deux fois et à 24 heures d'intervalle. Les oestrogènes et anti-oestrogènes sont remarquablement similaires dans les 24 à 48 premières heures après une seule injection, mais ils sont différents à long terme, après de multiples injections.

Chez la femme ménopausée, le tamoxifène provoque une baisse du taux de FSH, sans changer les concentrations d'oestrogènes. Chez la femme en préménopause, le tamoxifène provoque une augmentation du taux d'oestrogènes, sans modifier les taux de gonadotrophines. Ainsi, le tamoxifène agit comme une molécule agoniste quand les taux d'oestrogènes sont bas, et comme antagonistes quand les taux d'oestrogènes sont élevés. [60]

1.1.4.3. Effets selon la posologie :

Dans certains modèles animaux, une variation de posologie peut provoquer des effets contraires comme en témoigne l'action du tamoxifène sur la parturition de la rate. En effet, à faible dose, le tamoxifène retarde la mise basse, tandis qu'à forte dose il l'accélère. [66]

Après une dose unique d'anti œstrogènes, une réponse purement oestrogénique est observée ; chez une rate impubère une seule injection d'anti-oestrogènes favorise le développement de l'utérus, dépassant les effets obtenus avec une seule dose d'œstradiol. Enfin, il semblerait, toujours chez la rate, que de faibles doses d'anti-oestrogènes soient potentiellement plus oestrogéniques que de fortes doses. Ainsi, lorsque les concentrations plasmatiques initiales sont basses, on assiste à un phénomène de “flare up”, phénomène correspondant à une majoration temporaire des signes cliniques. [63]

1.1.4.4. Effets selon la durée de prescription :

Jordan et Coll [57] ont noté, à court terme, un effet oestrogénique sur la taille de l'utérus de souris, mais à long terme (six mois) tous les utérus deviennent non stimulables et réfractaires aux oestrogènes. Ils évoquent la nécessité de grandes études pour évaluer l'action du tamoxifène sur l'utérus humain après plusieurs années de traitement.

1.1.5. Indications :

Le tamoxifène a été démontré comme un agent thérapeutique prometteur pour le traitement des cancers du sein ER+, ce qui a motivé son application clinique pour le traitement à grande échelle de ces cancers. Désormais, on considère que plus d'un million de femmes dans le monde sont actuellement en vie grâce au tamoxifène. [67]

Les premières études de tamoxifène en 1984-1985 témoignent de son effet bénéfique en tant que traitement adjuvant du cancer du sein sur la survie sans récurrence, la survie globale et même la prévention du cancer du sein controlatéral dont on connaît la fréquence de 1%/an.

Le tamoxifène est très utilisé dans les cancers du sein hormonosensibles (RH+) au stade métastatique ou avancé, en pré et post-ménopause. Les taux de réponses sont de l'ordre de 60% alors que seules 10% des patientes ont une réponse en cas de RH- . Il peut permettre à ces patientes hormonosensibles des survies plus prolongées avec une qualité de vie très appréciable.

Les méta-analyses du Groupe de travail sur les essais cliniques préliminaires du cancer du sein (EBCTCG) ont signalé à plusieurs reprises les bénéfices de tamoxifène chez les femmes pré- et post-ménopausées atteintes de cancer du sein RH+ indépendamment de l'âge, de la chimiothérapie et du statut ganglionnaire. Dans l'aperçu de 2011, 5 ans de tamoxifène comparativement à aucune hormonothérapie adjuvante sont associés à une réduction de 39% du risque de récurrence et de 30% de mortalité liée au cancer du sein. [36]

En situation adjuvante, jusqu'en 2005, le traitement standard a été constitué de tamoxifène, à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans. Les études récentes ont démontré l'intérêt de poursuivre le traitement pendant 10 ans au lieu des 5 ans préconisés antérieurement à la dose standard d'un seul comprimé dosé à 20 mg/jour.

L'étude ATLAS, comparant 10 ans de tamoxifène à 5 ans de tamoxifène a confirmé le bénéfice en survie globale et la réduction de 3% du risque de récurrence en cas de prolongation du tamoxifène pour 5 années supplémentaires (18 versus 21% ; 0,84, IC95% 0,76-0,94) et une réduction de la mortalité de 2,8%. Cependant, le traitement prolongé était associé à un risque plus élevé d'embolie pulmonaire (RR 1,87, p = 0,01, IC 95%, 1-13-3,07), sans augmentation de l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux (RR 1,06). Mais, comme attendu, le

risque cumulé de cancer de l'endomètre a doublé (3,1 % versus 1,6 %) avec une augmentation de mortalité absolue de 0,2%. [68] (Tableau 3)

L'essai ATTOM a retrouvé que le groupe de traitement de 10 ans a eu moins de récurrences du cancer du sein en Colombie-Britannique par rapport au groupe de traitement de 5 ans (16,7 contre 19,3%, $p = 0,003$). La mortalité globale n'a pas diminué significativement sous l'influence de la thérapie prolongée (24,4 contre 26,1%, $p = 0,1$). Le cancer de l'endomètre était plus fréquemment diagnostiqué chez les patients avec un traitement prolongé par tamoxifène [RR 2,20 (1,31-2,34), $p < 0,0001$] que chez ceux sans thérapie endocrinienne au-delà de 5 ans, de même qu'une mortalité plus accrue (1.1 versus 0.6%, risque absolu 0.5%, $p = 0.02$). [69] (Tableau 3)

Ces deux essais ont fourni les preuves les plus pertinentes sur l'extension de la thérapie endocrinienne au tamoxifène (tableau 4). Leurs résultats ont été adoptés par les lignes directrices les plus récentes (ASCO, NCCN, San Gallen), tous soutenant la considération de la poursuite du tamoxifène pour une durée totale de 10 ans. [70]

Dans l'indication du tamoxifène en tant que traitement adjuvant du carcinome mammaire (prévention des récurrences), la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Pour les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour.

Le tamoxifène s'avère bénéfique dans la prévention du cancer du sein chez les femmes à haut risque (antécédents de carcinome lobulaire in situ, être âgé de 60 ans ou plus, ou avoir un risque de cancer du sein de 1,66% au cours des 5 prochaines années.).

Dans le Breast cancer prevention Trial (NSABP-P) [10], on a noté une diminution de 49% de l'incidence des cancers invasifs du sein. Mais ceci reste encore sujet a controverses, son utilisation n'a pas été largement adopté. Il semble maintenant admis pour plusieurs auteurs que son utilisation à titre préventif ne doit pas être préconisée. Dans une certaine mesure, cela est dû à plusieurs de ses effets secondaires, y compris un risque accru de cancer de l'endomètre (RR=2,5) et d'embolie pulmonaire, mais ces effets secondaires graves sont rares. Les risques et les avantages de la chimioprévention du tamoxifène doivent être pris en compte pour chaque patient. [71]

Tableau 3: Bénéfices des deux études ATLAS et ATTOM dans l'extension de la thérapie endocrinienne au tamoxifène à 10 ans

Trial	Year	Study population	Inclusion criteria	Study arms	RFS	DFS	OS
ATLAS	2013	6846	ER+ EBC	5a TAM versus placebo after initial 5a TAM	RR 0.84 (95% CI 0.76–0.94), p = 0.002		19% versus 21%, p = 0.01
aTTom	2013	6953	ER+ EBC	5a TAM versus no therapy after initial 5a TAM		16.7% versus 19.3%, p = 0.003	24.4% versus 26.1%, p = 0.1

CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; EBC, early breast cancer; ER+, estrogen receptor-positive; OS, overall survival; RFS, recurrence-free survival; RR, rate ratio; TAM, tamoxifen; 5a, 5years. Bold font for p-values indicates statistical significance.

1.1.6. Contre-indications :

Le tamoxifène est contre indiqué lors de grossesse, d'allaitement et d'hypersensibilité à la molécule. De part ces effets tératogènes chez l'animal, il convient d'éliminer, avant toute prescription et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, la possibilité d'une grossesse.

Une contraception efficace ne faisant pas appel à un dérivé oestrogénique doit être mise en place chez la femme non ménopausée.

1.1.7. Interactions médicamenteuses:

Lors d'une association avec des antivitamines K, il faut une surveillance plus accrue car il peut y avoir une potentialisation de l'effet anticoagulant par une diminution de leur métabolisme nécessitant une diminution de posologie.

L'association de tamoxifène avec des agents cytotoxiques entraîne une augmentation du risque des accidents thromboemboliques.

L'administration simultanée de médicaments réduisant le métabolisme du tamoxifène (notamment des antidépresseurs comme la fluoxétine ou la paroxétine) entraîne une diminution de l'efficacité de tamoxifène par diminution de la concentration plasmatique de l'endoxifène. [72]

L'association avec des inducteurs du métabolisme (Rifampicine et phénobarbital) entraîne une baisse de la concentration plasmatique de tamoxifène.

1.1.8. Effets indésirables : [73]

Le bénéfice du traitement adjuvant par tamoxifène dans le cancer du sein hormonosensible sur la survie est indéniable, mais ses effets indésirables, peuvent être parfois handicapants et affecter la qualité de vie de certaines patientes.

Le tamoxifène a été reconnu comme agent carcinogène chez l'Homme [74]. Il n'y a pas d'augmentation significative du cancer gastrique et colorectal chez les patientes traitées. Le risque de développer le cancer gastrique et le cancer colorectal, indépendamment de la dose et durée de tamoxifène, est respectivement (RR=0.92 ; 95% CI, 0.41-2.07, P=0.84) (RR=1.05 ; 95% CI, 0.90-1.21, P=0.54). [75]

Cependant des études de toxicologie ont objectivé le rôle potentiel carcinogène de tamoxifène au niveau hépatique. Des cas ponctuels d'hépatocarcinomes ont été décrits dans une large cohorte de patientes traitées par tamoxifène, le plus souvent à la dose de 40mg par jour, sans que l'on sache précisément la durée du traitement, ni s'il s'agit de lésions hépatiques primitives (effets du tamoxifène) ou secondaires (métastases de cancer du sein).

L'effet le plus gênant est l'augmentation faible mais statistiquement significative de la fréquence des cancers de l'endomètre notamment chez les femmes ménopausées. Dans l'EBCTCG réalisée en 2011 [36] , on a noté une augmentation de l'incidence du cancer de l'utérus sous tamoxifène (RR 2 · 40 [0,32], p = 0,0002), ce risque était fortement corrélé à l'âge, avec un risque absolu faible pour les femmes d'âge inférieur à 45 ans ou 45-54 ans, mais pour l'âge d'entrée 55-69 ans, l'incidence à 15 ans était de 3,8% dans le groupe tamoxifène vs 1,1% dans le groupe témoin (augmentation du risque absolu de 2,6% [SE 0,6], IC 95% 1 · 4-3 · 8).

Par son effet agoniste, le tamoxifène est associé à une augmentation du risque thromboembolique. Une méta-analyse sur plus de 28000 patientes a retrouvé que l'utilisation de tamoxifène induisait un risque relatif de 1,9 de faire une thrombose veineuse profonde. Ce risque est par ailleurs aggravé en cas de

facteurs de risques de maladie cardio-vasculaire associés tels que l'âge, HTA, obésité, tabac, hypercholestérolémie et antécédents cardio-vasculaires familiaux. Une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant un risque d'accidents thromboemboliques. [76]

D'autres effets moins importants peuvent être notés chez les femmes non ménopausées : une aménorrhée induite et des troubles des règles par augmentation du taux d'oestradiolémie responsable d'un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'élévation considérable du taux d'oestradiol de 1000 à 2000pg/ml entraîne un effet d'induction de l'ovulation puissant, la femme traitée par tamoxifène se trouve exposée :

- au maintien de sa fertilité avec un risque de grossesse en principe contre-indiquée au cours du cancer mammaire.

- à la survenue de kystes ovariens fonctionnels avec l'incidence de 3% et de métrorragies. L'utilisation d'analogues de la LH-RH en association au tamoxifène permet de bloquer le fonctionnement ovarien et de diminuer les taux plasmatiques d'oestradiol avec une régression sur trois mois des kystes ovariens souvent asymptomatiques. [77]

- à un risque d'aggravation du cancer mammaire en raison des concentrations élevées d'oestradiol qui sont antagonistes du tamoxifène.

Malgré ces effets, le tamoxifène, reste la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein chez les femmes non ménopausées [78]. Par ailleurs, la suppression de fonction ovarienne (OFS) par castration chirurgicale (par cœlioscopie ou laparotomie) ou chimique par les analogues de la LHRH peut être réalisée en cas de contre-indications du

tamoxifène. Cependant, l'association tamoxifène-suppression ovarienne en situation adjuvante dans l'intérêt d'un "blocage hormonal complet" ne semble pas apporter un bénéfice supplémentaire. [79]

L'utilisation de tamoxifène peut être associée à d'autres effets secondaires : (Figure 10)

- Un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancer) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité oestrogénique du tamoxifène sur l'endomètre.
- Métrorragies.
- Bouffées de chaleur et sudations nocturnes : présents chez plus d'un tiers des patientes et en partie corrélés au déficit de l'action des œstrogènes. La Clonidine (CATAPRESSAN) a été proposée pour lutter contre les bouffées de chaleur.
- Sècheresse vaginale, dyspareunies et leucorrhées : liés à l'effet anti-œstrogène de tamoxifène surtout chez les femmes en pré-ménopause, ils sont à l'origine d'un prurit vulvaire chez les patientes.
- Troubles oculaires : cataracte, atteinte cornéenne et rétinopathie assez rares et surtout en cas de fortes doses prolongées.
- Nausées généralement modérées et qui cèdent au fractionnement de la thérapeutique.
- Hypercalcémie en début de traitement assez rare mais qui témoigne volontiers d'une bonne efficacité ultérieure.
- Hypertriglycémie et pancréatite.
- Thrombopénie passagère et modérée généralement sans complication.
- Troubles cognitifs.

- Des douleurs au niveau du site tumoral.
- Rétention hydrosodée qui est rare
- Des éruptions cutanées ou une alopécie rare.
- Des modifications des enzymes hépatiques.

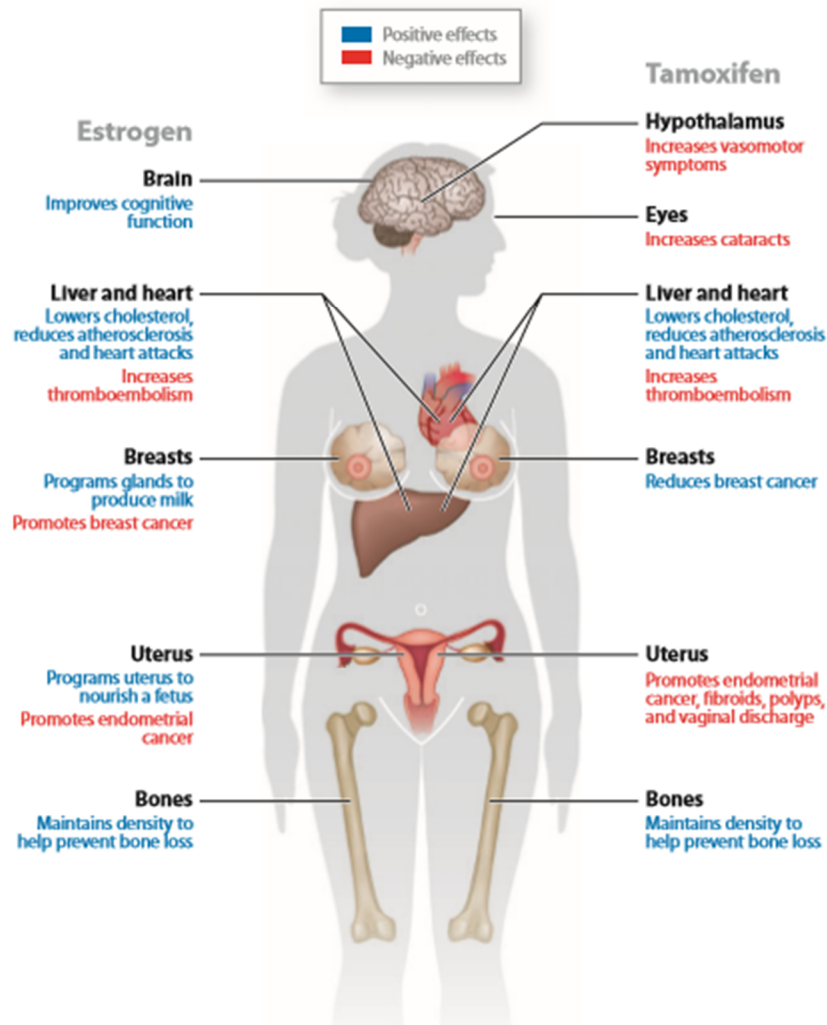


Figure 10: Effets indésirables de tamoxifène : Les œstrogènes et le tamoxifène ont des effets positifs (protecteurs) et négatifs sur les tissus.

1.2. Raloxifène :

Le raloxifène (anciennement appelé keoxifène) est un benzothiophène. C'est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, qui est validé par la Food and Drug Administration (FDA). Il est actuellement indiqué en traitement et en prévention de l'ostéoporose de la femme ménopausée : en effet le raloxifène augmente de façon significative la densité minérale osseuse au rachis lombaire et à la hanche, et réduit le nombre de fractures vertébrales chez les femmes ayant une ostéoporose ou des antécédents de fractures vertébrales. [80]

Le raloxifène (EVISTA) est rapidement absorbé après administration orale. Environ 60% de la dose sont absorbés. Il subit ensuite un important métabolisme en glucuro-conjugés. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entérohépatique, avec une demi-vie d'environ 32,5 heures.

Ce composé présente un effet agoniste oestrogénique sur le tissu osseux, et anti-oestrogénique dans le sein et dans l'endomètre. Il inhibe la prolifération des cellules mammaires tumorales induites par les œstrogènes.

Sur le plan clinique et dans le traitement du cancer du sein évolué, deux essais ont testé l'efficacité de raloxifène :

- Un essai a été réalisé dont l'évaluation du risque du cancer du sein n'était qu'un objectif secondaire. Il s'agit de l'essai MORE qui a retrouvé une diminution de 76% du risque du cancer du sein invasif dans les deux bras (raloxifène 60 et 120 mg par rapport au placebo, c'est-à-dire que le risque relatif de cancer du sein invasif est diminué significativement (RR = 0,24 [0,13 - 0,44]). Dans cet essai, il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous raloxifène, RR 0,8, mais il existait en revanche une

augmentation du risque d'évènements thromboemboliques veineux par rapport au groupe placebo avec un risque relatif (RR) de 3,1 ($p=0.003$). La mortalité globale ne différait pas entre les groupes. [81]

- Une autre étude (STAR) en double aveugle a été réalisée chez des femmes post ménopausées à grand risque de développer le cancer du sein comparant tamoxifène (20 mg/j) et raloxifène (60 mg/j) pendant 5 ans. Les résultats ont démontré que les deux molécules ont un potentiel presque similaire dans la chimioprévention du cancer du sein ; réduction de l'incidence du cancer du sein d'environ 50 % avec une différence statistiquement non significative au profit de tamoxifène. Il a aussi été retrouvé 36% moins de cancers de l'endomètre dans le groupe de raloxifène en comparaison avec tamoxifène, 36 cas de cancer de l'utérus avec le tamoxifène et 23 avec le raloxifène (RR= 0,62, IC 95%, 0,35-1,08), avec 29% moins d'évènements thromboemboliques (RR= 0,70, IC 95%, 0,54-0,91) et de cataractes chez les femmes sous raloxifène ce qui est en faveur de la supériorité de la sécurité d'emploi de raloxifène chez les femmes post ménopausées. [82]

Le raloxifène est responsable d'une augmentation modérée des bouffées vasomotrices (BVM) chez la femme ménopausée (0,5% dans le groupe sous raloxifène contre 0,1% dans le groupe placebo). Environ 5,5% des femmes sous raloxifène présentent des crampes dans les mollets (versus 1,9% dans le groupe placebo).

Le raloxifène majore significativement le risque thromboembolique veineux, et en ce sens un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire constitue une contre-indication du raloxifène. Dans l'étude RUTH [83], récemment publiée, le risque d'accidents thromboemboliques veineux était significativement augmenté : RR=1,44 (95% IC : 1,06-1,95), mais

moins que dans les études avec oestroprogestatifs par voie orale où le RR est souvent entre 2 et 3.

Sur le plan métabolique, le raloxifène diminue de manière modérée le taux de cholestérol total et le taux de fraction LDL (Light Density Lipoprotein) et ne provoque pas d'hypertriglycémie. Il n'augmente pas le risque coronarien (RR=0,95;95%IC; 0,84-1,07). Bien qu'il n'y ait pas d'augmentation significative d'AVC, l'étude RUTH [83] a objectivé une augmentation du risque de décès. Il y a eu 59 décès par AVC dans le groupe raloxifène contre 39 dans le groupe placebo (RR=1,49;95%IC 1,00-1,24).

Actuellement, le raloxifène est une possibilité clinique pour les femmes post-ménopausées qui présentent un risque d'ostéoporose et qui ne souhaitent pas avoir des saignements cycliques menstruels. Il peut être aussi préférable au traitement hormonal de substitution lorsque des douleurs ou des tensions mammaires sont mal supportées. .

La majoration des symptômes climatiques en particulier en début de ménopause et l'augmentation du risque thromboembolique limitent sa prescription dans le cadre du cancer du sein. Il n'est commercialisé en France que pour la prévention de l'ostéoporose.

Le raloxifène ne peut être utilisé qu'après la ménopause ; il peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré chez la femme enceinte. Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de thrombose veineuse profonde ou de thromboembolie, d'insuffisance hépatique (y compris la cholestase), d'insuffisance rénale grave, de carcinome mammaire ou endométrial ainsi qu'en présence d'hémorragies.

1.3. Torémifène :

Le torémifène (Fareston[®]) est une molécule dérivant chimiquement du tamoxifène qui a une AMM dans le cancer du sein, Il est très peu utilisé en thérapeutique et reste indiqué dans les cancers du sein hormonodépendants à un stade avancé chez la femme ménopausée. [55]

Comme les autres composés de la famille des SERMs, le Torémifène se lie aux récepteurs d'œstrogènes, en compétition avec l'œstradiol, et inhibe la synthèse de l'ADN et la réplication cellulaire induite par les œstrogènes. Il peut exercer ainsi des effets oestrogéniques, anti-oestrogéniques ou les deux selon la durée de traitement, le sexe, l'organe cible et l'objectif choisi. L'action antimorale du torémifène dans le cancer du sein est essentiellement liée à son action anti-oestrogénique, bien que d'autres mécanismes d'action (expression des oncogènes, sécrétion de facteurs de croissance, induction d'apoptose et influence sur la cinétique du cycle cellulaire) puissent également être impliqués dans l'activité antitumorale du produit. [84]

La posologie est de 60 mg par jour, soit un comprimé.

Les contre-indications à respecter sont une association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT comme les antiarhythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), des antiarhythmiques de classe II (amiodarone, sotalol), des neuroleptiques (halopéridol, phénothiazine, sultopride).

Dans une méta-analyse, il a été retrouvé que torémifène est aussi efficace que tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein pour les femmes pré et post ménopausées avec des effets indésirables similaires, représentant ainsi une alternative efficace et sécurisée de tamoxifène. [85]

2. Nouveaux régulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes : (SERDs)

Ce sont des nouveaux anti-oestrogènes dits <<purs>> comme le fluvéstrant (Faslodex®) ayant obtenu une AMM dans le cancer du sein en 2004. Il s'agit de la dernière molécule mise sur le marché en matière d'hormonothérapie. Il agit comme un antagoniste au niveau du récepteur des œstrogènes situé au cœur des cellules cancéreuses. Il possède une affinité 100 fois supérieure pour les récepteurs aux œstrogènes que le tamoxifène. De plus il a un avantage que n'a pas le tamoxifène ; il n'a pas d'action agoniste partielle d'où son caractère pur ; donc pas d'effet indésirable au niveau de l'endomètre. [86]

Les anti-oestrogènes purs et les SERMs agissent via différents mécanismes moléculaires. En effet, bien que le 4-hydroxytamoxifène entre en compétition avec l'œstradiol au niveau des RE α et les bloquent, les anti-oestrogènes purs accélèrent la dégradation des ER α par la voie de l'ubiquitine-protéasome dans les cellules cancéreuses du sein RH + d'où leur désignation de SERDs.

La posologie recommandée est de 500 mg administrée par deux injections intramusculaire à J1-J15-J30 le premier mois puis tous les mois.

Il est destiné à être utilisé dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé ou métastasé chez les femmes post ménopausées dont le cancer a progressé témoignant d'une résistance au cours de précédents traitements par hormonothérapie comme le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase. [87]

Dans une étude comparant fulvéstrant à tamoxifène, les différences entre les groupes en ce qui concerne les critères d'efficacité favorisaient le tamoxifène, et la non-infériorité statistique du fulvéstrant n'a pas pu être démontrée.

Cependant, chez les patientes atteintes de tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, le fulvestrant a eu une efficacité similaire au tamoxifène et a été bien toléré. Fulvestrant constitue, donc, une deuxième ligne thérapeutique en cas de rechute après à un traitement par tamoxifène. [88]

Fulvestrant est comparable aux inhibiteurs d'aromatase en matière d'efficacité clinique chez les patientes post ménopausées dont le cancer du sein a progressé sous tamoxifène.

D'autres essais de phase III portant sur la réponse au Faslodex après traitement par des inhibiteurs de l'aromatase (IA) semblent prometteurs indiquant que Faslodex pourrait être utilisé pour les thérapies séquentielles afin de prolonger la période de réponse. Son utilité potentielle dans le cadre de la première ligne est démontrée par le fait que les taux de réponse pour Faslodex (36%) étaient plus élevés que pour l'Anastrozole (35,5%). [89]

3. Les inhibiteurs de l'aromatase : [90]

Après la ménopause, la plus importante source de production des œstrogènes provient de la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes. Cette conversion est catalysée par une enzyme qu'on appelle : l'aromatase.

L'aromatase catalyse la transformation des androgènes en œstrogènes induisant l'aromatation de l'androstènedione en œstrone et de la testostérone en œstradiol au niveau de différents tissus périphériques et notamment le tissu adipeux et mammaire. (Figure 11)

Elle agit à l'étape terminale de la stéroïdogénèse constituant ainsi une stratégie idéale permettant de ne pas perturber la synthèse des autres hormones stéroïdes et d'éviter les effets indésirables liés à l'administration de fortes doses de stéroïdes.

Les anti-aromatases vont inhiber cette enzyme entraînant ainsi l'effondrement des taux circulants d'œstrogènes, la diminution de la synthèse intra tumorale de l'estradiol et la limitation de la production de métabolites des œstrogènes << génotoxiques >>.

3.1. Les différentes générations des inhibiteurs de l'aromatase :

3.1.1. Les inhibiteurs de l'aromatase de 1ère génération :

Les premières molécules appartenant aux inhibiteurs de l'aromatase ont été découvertes dans les années 1970. L'aminoglutéthimide (Orimetene) est un inhibiteur non stéroïdien de première génération, peu spécifique de l'aromatase, il avait l'inconvénient de bloquer également la synthèse de cortisol et de l'aldostérone, d'où la nécessité d'une opothérapie surrénalienne substitutive associée.

Son action au niveau des follicules ovariens est faible en dehors d'une diminution de la sécrétion d'œstrogènes par le corps jaune.

Il est surtout utilisé dans le cancer du sein mais tend à être remplacé par les autres anti-aromatases, des réponses ont aussi été observées bien que peu fréquemment dans les cancers de la prostate.

Sa tolérance est médiocre marquée par la survenue de nombreux effets secondaires (à type de somnolence, rashes cutanés, vertiges, hypotension orthostatique...).

3.1.2. Les Inhibiteurs de l'aromatase de 2ème et 3ème génération :

Les anti-aromatases de 2ème et 3ème génération ont été développés par les laboratoires pharmaceutiques, ils ont une puissance 10 à 10000 supérieure et une meilleure spécificité par rapport aux anti-aromatases de première génération. Ils

permettent d'effondrer les taux circulants d'estradiol à des valeurs de l'ordre de 0,05 pg/ ml. Cette hypo-oestrogénie peut aboutir à une stimulation ovarienne sur des ovaires actifs, par effet feed back positif ; c'est pourquoi ils sont contre indiqués chez les femmes non ménopausées. [91]

On leur distingue :

- Les anti-aromatases de type stéroïdien : se lient de façon covalente et irréversible avec l'enzyme aromatasase, ils sont classés inhibiteurs de type 1. C'est le cas de Formestane et de l'Exemestane (Aromasine).

- Les anti-aromatases de type non stéroïdien : interagissent avec l'atome de fer du cytochrome P450 nécessaire à l'hydroxylation. Ils sont des inhibiteurs réversibles de l'aromatase et dans l'ensemble plus spécifique de cette enzyme que ceux de type stéroïdien, ils sont classés inhibiteurs de type 2. C'est le cas de l'anastrozole (Arimidex) et le létrozole (Femara).

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology a autorisé leur prescription en première intention en situation métastatique et en situation adjuvante chez les femmes ménopausées, notamment celles avec un haut risque de récurrence. Cette indication a été confirmée en 2009 par les experts Européens lors de la conférence de Saint Gallen. [92]

Le tamoxifène est concurrencé actuellement par les inhibiteurs de l'aromatase qui ont fait la preuve de leur supériorité en situation métastatique et en traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées. [92]

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

Dans le traitement adjuvant, de grands essais cliniques ont conclu que l'anastrozole est une alternative rationnelle au tamoxifène : efficacité supérieure avec l'anastrozole par rapport au tamoxifène en termes de progression de la maladie, la survie sans récurrences, l'incidence des récurrences controlatérales ainsi qu'une réduction des effets secondaires les plus connus associés au tamoxifène (moins de cancers de l'endomètre et de complications thromboemboliques), même si sa tolérance osseuse et cardiovasculaire a été mise à l'index.

Les auteurs concluent que le switch vers l'anastrozole après 2 ou 3 ans de tamoxifène améliore le taux de non récurrences de cancers du sein, qui se traduit par une réduction modeste de la mortalité, et que les effets se poursuivent plusieurs années après l'arrêt du traitement.

Actuellement ils sont introduits chez des femmes plus jeunes en aménorrhée chimio-induite après en moyenne deux années d'hormonothérapie par tamoxifène. La surveillance d'une reprise du fonctionnement ovarien est alors nécessaire pour permettre la poursuite de leur prescription.

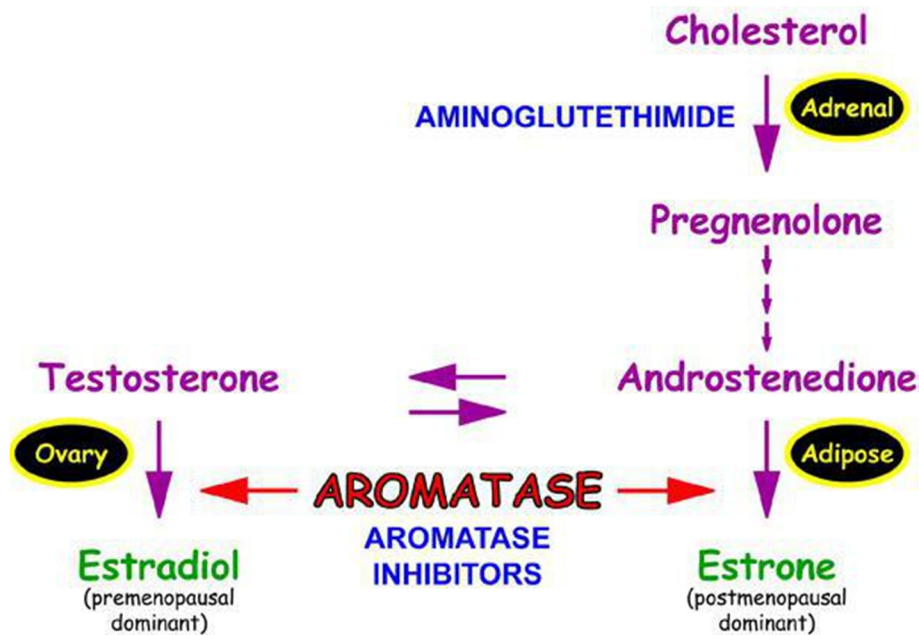


Figure 11: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase

3.2. Pharmacologie des inhibiteurs de l'aromatase :

L'anastrozole (Arimidex) : est un inhibiteur de l'aromatase de 3ème génération dérivé des triazolés.

- Il a une structure non stéroïdienne.
- Absorption : rapide mais plus lente suite à l'ingestion d'aliments.
- Distribution : liaison aux protéines de 40 %.
- Métabolisme : intense moins de 10% est excrété dans les urines.
- Elimination rénale
- Effets secondaires : sécheresse vaginale, éruption cutanée, somnolence d'où la prudence dans la conduite d'automobiles ou l'utilisation de machines.

- Posologie : 1mg par jour chez la femme adulte.

- Indications : cancer du sein, chez la femme ménopausée RH+, ayant une atteinte métastatique réputée hormonosensible (atteinte pulmonaire, cutanée ou osseuse exclusive), en tout état de cause et en dehors d'une situation d'urgence thérapeutique, forme résistante d'endométriose post ménopausique et gynécomastie en cours d'études.

Le profil de tolérance est totalement différent entre le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. La prise de tamoxifène augmente le nombre d'évènements thromboemboliques et expose au risque majoré d'adénocarcinome de l'utérus. Alors que les inhibiteurs de l'aromatase sont responsables d'arthralgies et potentiellement pourvoyeurs d'ostéoporose. Le risque de développement de maladie cardiovasculaire et de fractures osseuses est significativement augmenté. [93] (Tableau 4)

Dans l'étude ATAC, comparant tamoxifène à l'anastrozole chez des femmes ménopausées, on a noté que 5 patientes prenant de l'anastrozole versus 17 prenant du tamoxifène (0,22% versus 0,76% ; $p = 0,02$) ont développé un cancer de l'endomètre. [92] (Tableau 4)

Tableau 4: Tableau comparatif des effets indésirables sous Tamoxifène et sous Anastrozole (étude ATAC 2011)

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

4. Quel traitement choisir entre tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase ?

4.1. Chez les femmes non ménopausées :

- En traitement adjuvant : [78]

Le tamoxifène demeure la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein chez les femmes non ménopausées.

La castration chirurgicale (par cœlioscopie ou laparotomie) ou chimique par les analogues de la LHRH peut être proposée en cas de contre-indications du tamoxifène.

L'association tamoxifène et castration peut être proposée. Cependant, l'association tamoxifène- suppression ovarienne en situation adjuvante dans l'intérêt d'un "blocage hormonal complet" ne semble pas apporter un bénéfice supplémentaire. [79]

- En situation métastatique : [94]

- Non prétraitée par tamoxifène : tamoxifène + castration (chirurgicale ou chimique).

- Chez les patientes prétraitées par le tamoxifène en adjuvant : pas de standard. Il est recommandé de faire une suppression ovarienne plus ou moins un inhibiteur de l'aromatase jusqu'à progression.

4.2. Chez les femmes ménopausées :

- En traitement adjuvant :

- Les anti-aromatases de 3ème génération pendant 5 ans constituent le traitement de première intention de choix chez les patientes ménopausées.

- Traitement séquentiel choisi : Si la patiente est sous tamoxifène (2-3 ans) le switch se fait vers un inhibiteur de l'aromatase (2-3 ans). Souvent, un traitement de 2 ou 3 ans par le tamoxifène est proposé, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de 5 ans. [95]

- Un traitement par tamoxifène (20 mg/j) seul vous sera prescrit pendant 5 ans en cas de contre- indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase. En situation métastatique : [96]

- Non prétraitée par un inhibiteur de l'aromatase en adjuvant ou tamoxifène en adjuvant : inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole) de 3ème génération, d'autres alternatives en second lieu peuvent être utiles (Exemestane, fulvestrant)

- Patientes prétraitées par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens en adjuvant : pas de standard (Fulvestrant, Exemestane, Tamoxifène).

III. Histologie :

1. Histologie de l'endomètre normal :

La muqueuse de la paroi utérine ou l'endomètre, tapisse la totalité de la cavité utérine.

L'endomètre est un épithélium de type glandulaire, d'épaisseur variable au cours du cycle, disposé en 2 couches : [97]

- Une couche basale : représente environ 1/3 de l'épaisseur de la muqueuse, et qui correspond au chorion situé au contact avec le myomètre.

- Une couche superficielle : dite fonctionnelle, composée elle-même de deux couches compacte et spongieuse. Elle représente 2/3 de l'épaisseur de la muqueuse, et correspond à l'épithélium cylindrique de surface, à une grande épaisseur du chorion, et à la majeure partie des glandes utérines. C'est cette couche superficielle qui sera le siège des phénomènes cycliques.

Le cycle des changements de l'endomètre comporte plusieurs phases distinctes : [98]

1.1. L'endomètre de la femme en activité sexuelle :

L'endomètre à la période de reproduction passe par quatre phases successives :

1.1.1. Phase proliférative ou folliculaire :

Le stroma, les glandes et les vaisseaux prolifèrent pendant toute cette phase aboutissant à une augmentation du volume de la muqueuse endométriale. Cette prolifération se traduit par une augmentation des mitoses et de la synthèse de l'ADN et de l'ARN cytoplasmique, ces modifications sont plus prononcées

au niveau de la partie fonctionnelle du fond et du corps de l'utérus qu'au niveau de la partie basale, de l'isthme et des cornes utérines. (Figure 16)

- Les glandes : sont droites et perpendiculaires à la surface au début de la phase proliférative, puis deviennent volumineuses et tortueuses durant la phase proliférative intermédiaire et tardive, elles sont bordées par un épithélium pseudostratifié fait de cellules cylindriques aux noyaux en forme de cigare avec de nombreuses figures de mitoses et un petit cytoplasme éosinophile.

- Le stroma : est très vascularisé, il est fait de cellules peu différenciées rondes et régulières avec un noyau hyperchromatique entouré par une fine bande de cytoplasme, des agrégats de cellules lymphoïdes sont souvent présents dans le stroma de la phase proliférative.

1.1.2. Phase sécrétoire ou lutéale :

Les premières modifications se voient au niveau des glandes où la synthèse de l'ADN et des mitoses diminue puis disparaît et la prolifération s'arrête, ces glandes acquièrent des vacuoles sous-nucléaires (les vacuoles correspondent à des granules de glycogène) dans chaque cellule au 17^{ème} jour du cycle avec des noyaux qui prennent un aspect palissadique. Ces caractères permettent d'affirmer la survenue de l'ovulation.

En phase sécrétoire avancée, la couche fonctionnelle atteint au 21^{ème} jour du cycle son développement idéal pour l'implantation d'un embryon, les glandes ont une forme en dents de scie et leur épithélium présente de petits replis.

Cette prolifération endothéliale conduit à un enroulement du système artériel de l'endomètre qui se manifeste sous la forme d'artères spiralées dans la partie fonctionnelle de la muqueuse.

1.1.3. Phase menstruelle :

La menstruation résulte d'une autodigestion enzymatique et d'une nécrose ischémique liée aux prostaglandines. Les enzymes lytiques digèrent les éléments cellulaires, incluant les ponts intercellulaires et les desmosomes. Le rôle des métalloprotéases matricielles est particulièrement important car elles sont à l'origine de la destruction de la matrice extracellulaire et des membranes basales.

Les PGF et PGE sont à leur niveau maximal durant la phase menstruelle, les PGF provoquent une vasoconstriction et une contraction du myomètre à la limite de l'endomètre qui conduisent à l'ischémie de la partie fonctionnelle ce qui entraîne une desquamation du tissu aboutissant au sang menstruel.

Le tissu menstruel correspond à des cellules du stroma en agrégats sous forme de morules, des glandes rompues et un fond hémorragique et inflammatoire. La menstruation est stoppée par la vasoconstriction des artères de la partie basale de la muqueuse et des artères radiaires et arquées présentes dans le myomètre.

La totalité de la partie fonctionnelle se détache dans les deux premiers jours des menstruations. Ce phénomène commence par le fond et s'étend progressivement vers l'isthme.

1.1.4. Phase régénérative :

Débute au moment de la menstruation et correspond aux premiers jours de la phase proliférative, la synthèse de l'ADN ne survient que 2 ou 3 jours après la dénudation de la partie fonctionnelle. Les cellules du stroma de la partie basale de la muqueuse prolifèrent pour remplacer l'endomètre qui a desquamé et ensuite participent à l'intégrité de la muqueuse.

Cette synthèse est associée à une régénération de l'épithélium avec une prolifération des glandes à partir de la partie basale et de l'épithélium de surface de la partie péritubaire et isthmique. L'épithélium de régénération postmenstruel se lie avec les fibroblastes du stroma sous-jacent et celles-ci forment des agrégats sur lesquels l'épithélium de surface peut migrer.

A partir du 5ème jour du cycle, le taux sérique de l'œstradiol augmente et la muqueuse endométriale prolifère sous influence oestrogénique par l'intermédiaire des récepteurs qui apparaissent dans le noyau des glandes et du stroma.

1.2. L'endomètre à la ménopause : [111]

En l'absence d'estrogènes endogènes ou exogènes, l'endomètre devient progressivement inactif puis atrophique. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives.

1.2.1. L'endomètre inactif :

Conserve l'épaisseur d'un endomètre en phase proliférative mais n'a plus de signes morphologiques de prolifération ni d'activité sécrétoire, il est composé de glandes comparables à des glandes en phase proliférative mais qui deviennent parallèles à la surface de l'épithélium plutôt que perpendiculaires et qui ne contiennent plus de mitoses.

Le stroma devient plus compact sans séparation nette entre la partie fonctionnelle et la partie basale. Il stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitose.

La synthèse de l'ADN est maintenue ainsi que celle des récepteurs des estrogènes, ceci explique pourquoi l'endomètre sous l'influence d'estrogènes

exogènes peut régénérer et synthétiser des récepteurs de la progestérone qui peut alors induire une transformation sécrétoire, incluant une décidualisation du stroma. En l'absence de progestérone, une stimulation oestrogénique exogène peut induire une hyperplasie qui régresse sous l'action de la progestérone.

En l'absence d'estrogènes endogènes ou exogènes, l'endomètre devient progressivement inactif puis atrophique. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives.

1.2.2. L'endomètre atrophique :

La muqueuse d'un endomètre atrophique est de faible épaisseur et correspond à la moitié de l'épaisseur de la partie basale d'une muqueuse en période pré-ménopausique.

Les glandes sont parallèles à la surface de l'épithélium elles sont de petite taille, bordées par un épithélium cubique aplati.

Parfois, l'endomètre atrophique présente des glandes dilatées qui restent bordées par un épithélium cubique aplati. On appelle cette entité « atrophie kystique ». Ce type d'atrophie ne doit pas être confondu avec une hyperplasie où les glandes sont dilatées mais bordées par des cellules pseudo stratifiées avec de nombreuses figures de mitoses.

- le stroma est fibreux, comparable au stroma de l'isthme.
- les vaisseaux sont oblitérés par la fibrose.

2. Les différents aspects anatomopathologiques des lésions endométriales sous tamoxifène :

Des modifications histopathologiques de l'utérus sous tamoxifène ont été décrites, notamment les polypes, l'endomètre prolifératif et l'endomètre hyperplasique.

Le tamoxifène provoque une augmentation significative de l'épaisseur endométriale mesurée par l'échographie et une augmentation en histologie endométriale anormale, y compris l'adénocarcinome endométrial. [99]

Le tamoxifène exerce au niveau de l'endomètre une action oestrogéno-like, responsable de diverses pathologies. Les anomalies de l'endomètre chez les patientes traitées par tamoxifène varient selon les séries de 40 à 70% et comprennent :

- les atrophies pseudo-hyperplasiques.
- l'hyperplasie endométriale.
- les polypes endométriaux.
- Le cancer de l'endomètre.

L'incidence précise de ces lésions reste difficile à évaluer car la plupart des publications décrivent des petits groupes de patientes hétérogènes, utilisent des méthodologies différentes et se basent sur des moyens d'investigation très variables (hystéroscopie, échographie, hydrosonographie, pipelle de Cornier, Doppler couleur, biopsie de Novak ou dilatation curetage).

Le tamoxifène augmente de deux à quatre fois le risque de polypes, d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre par rapport aux patients ne recevant pas de tamoxifène. [1]

Une étude prospective de Berlière chez 264 femmes post ménopausées, étudiées pendant trois ans, a montré des polypes endométriaux chez 36% des patientes, une hyperplasie endométriale chez 20% et un risque relatif de développer un carcinome de 2,5. [100]

Dans l'étude de Seoud et al, 67 patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein ont été suivies de façon prospective chaque 6 mois par échographie, FCV, et biopsie endométriale afin d'évaluer le développement éventuel de pathologie endométriale sous l'effet de ce médicament. Cette cohorte était composée de 38 patientes post-ménopausées (56,7%) et de 29 patientes prémenopausées (43,3%). L'auteur a rapporté, entre autres, parmi les patientes prémenopausées, 2 hyperplasies simples de l'endomètre, et un seul cas de cancer de l'endomètre (adénocarcinome endométrioïde). [101]

Dans une autre étude d'Araïlh et coll., il a retrouvé 20 % d'anomalies à type de polypes ou d'hyperplasies chez les femmes prémenopausées sous tamoxifène. [102]

Le tamoxifène par son effet "oestrogen-like" peut réactiver les implants endométriaux chez la femme ménopausée .Il existe peu de cas publiés d'adénomyose dans ce cadre. La fréquence de l'adénomyose semble augmenter sous tamoxifène et pourrait participer à l'augmentation des saignements, mais elle est le plus souvent de découverte fortuite sur des pièces d'hystérectomie. [103]

2.1. Les polypes :

Ils sont très fréquents chez les femmes traitées par tamoxifène. Leur incidence varie de 10 à 50% dans l'ensemble des études, plus élevée chez les femmes traitées par tamoxifène (de 8 à 36%) que chez les femmes non traitées (de 0 à 10%). Cette augmentation significative d'apparition de polypes sous tamoxifène est sans lien significatif avec la dose, la durée du traitement et le statut ménopausique. [104]

Macroscopiquement, le polype endométrial se présente sous la forme d'une petite masse enfouie dans l'endomètre (< 0,5 cm) ou sous la forme d'une volumineuse masse dilatant toute la cavité, atteignant plusieurs centimètres de grand axe. Généralement solitaire, il est multiple dans 22% des cas. Son extrémité est volontiers ulcérée, hémorragique. Son pédicule est étroit, mais des implantations larges sont possibles. La consistance est molle dans la majorité des cas mais certains polypes simulent des léiomyomes par leur consistance ferme à dure. A la coupe, des kystes peuvent apparaître surtout dans la post-ménopause. [105]

Bien qu'ils puissent être responsables de métrorragies, ils sont le plus souvent asymptomatiques. Le polype survenant sous tamoxifène se distingue histologiquement du polype habituel de la femme ménopausée par plusieurs critères :

- Il est fréquemment de grande taille : 5 cm de diamètre moyen, contre 0.5 à 3 cm dans la population générale, à base large. [105]
- Il est souvent multiple.

- La croissance focale des glandes et du stroma autour d'une ou de plusieurs artérioles spiralées aux parois épaisses, aboutit à la formation d'une masse saillante pédiculée. Il se distingue microscopiquement par une combinaison d'activité proliférative (dilatation kystique des glandes endométriales), de différenciation épithéliale aberrante (métaplasie) et de condensation focale du stroma péri glandulaire [105]. (Figure 12)

- Il peut s'ulcérer et s'infarcir, mimant la malignité.

- Il existe un potentiel de transformation carcinomateuse au sein de ces polypes : rare sans traitement (<0.5%), semble plus fréquente sous tamoxifène, estimée à 2,5 % à 10 % des polypes. [102]

- Par ailleurs, ces polypes peuvent coexister avec un endomètre soit atrophique, soit hyperplasique, soit normalement prolifératif.

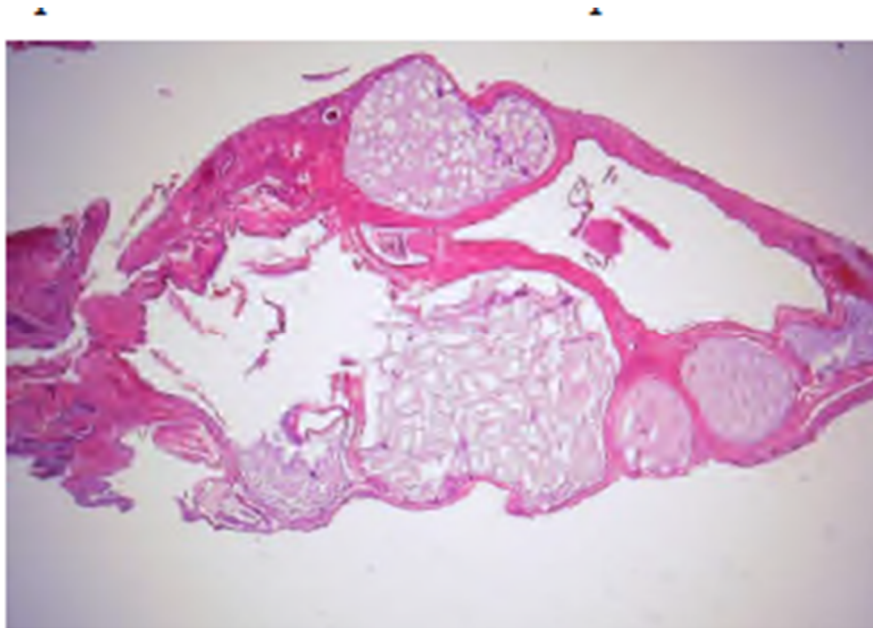


Figure 12: Polype endométrial sous tamoxifène : Les glandes s'organisent sur un axe longitudinal autour de la tige du polype. Le stroma est dense et compacte

2.2. L'atrophie glandulo-kystique :

C'est l'anomalie histologique de l'endomètre la plus caractéristique et la plus fréquemment rencontrée sous tamoxifène. C'est un processus bénin qui ne constitue pas une lésion précancéreuse. On trouve une atrophie glandulo-kystique dans deux tiers des cas, et une pathologie <<proliférative >> (polype, hyperplasie) dans le tiers restant.

Selon l'étude prospective de Neven, elle représente 26,3% de l'ensemble des anomalies endométriales secondaires à tamoxifène. Cette anomalie désigne un endomètre mince, lisse, blanchâtre mais hypervascularisé avec de multiples protubérances. [106]

Macroscopiquement, la muqueuse utérine est pâle et fine, sans protubérances, chez les femmes ménopausées non traitées. Alors que l'endomètre sous tamoxifène est hyper vascularisé et atrophique avec des protubérances éparses représentant l'atrophie glandulo- kystique de l'endomètre.

Histologiquement, il s'agit d'une muqueuse atrophique et mince, contenant des glandes endométriales dilatées et kystiques, réparties dans un stroma riche en collagène et contenant de multiples zones œdématisées. (Figure 13)

Cet aspect particulier explique que le tamoxifène a longtemps été considéré comme responsable d'une hyperplasie endométriale, c'est le résultat de l'effet dissocié du tamoxifène : anti-œstrogénique sur l'épithélium luminal et faiblement œstrogénique sur le stroma et l'épithélium des glandes. En réalité, cet aspect d'épaississement de l'endomètre observé à l'échographie est lié à la dilatation des glandes endométriales, qui sont kystiques, et éventuellement à un œdème du stroma alors qu'on observe nettement en hystérocopie et à l'histologie une atrophie de l'épithélium endométrial.

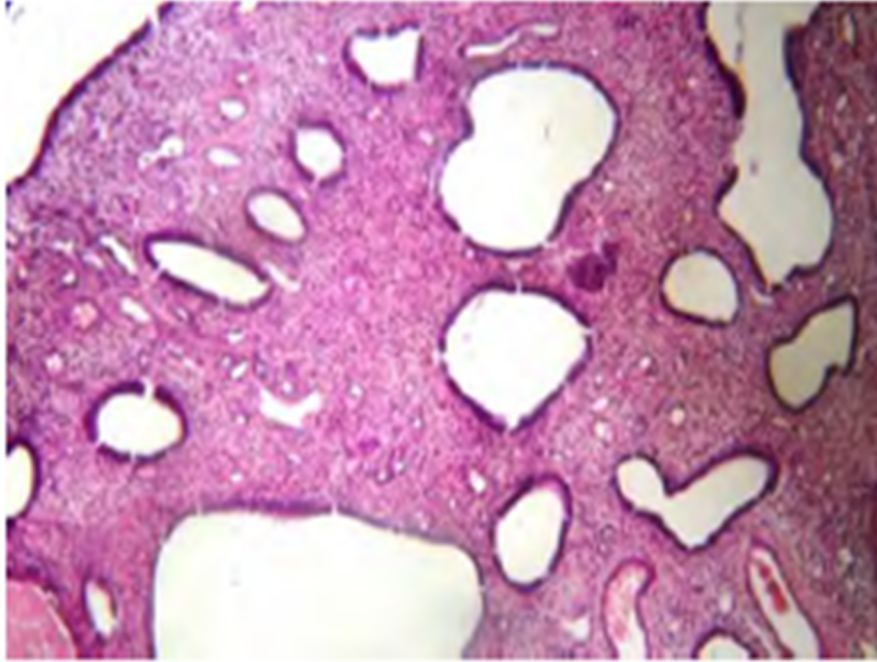


Figure 13: Atrophie glandulo-kystique sous tamoxifène : Les glandes sont distendues bordées d'un épithélium aplati et sans activité mitotique. C'est un endomètre quiescent.

2.3. Hyperplasie endométriale :

La définition de l'hyperplasie est histologique, Elle correspond à une lésion proliférative comportant des anomalies architecturales et des atypies cytologiques. Ainsi, on peut définir un processus allant de l'hyperplasie simple à l'hyperplasie glandulo-kystique puis, adénomateuse susceptible de transformation atypique, aboutissant au cancer in situ, et enfin au cancer invasif.

L'hyperplasie de l'endomètre correspond à trois critères :

- Augmentation du volume des glandes par rapport au volume du chorion cytogène.
- Augmentation du nombre de mitoses.

- Pluri-stratification de l'épithélium des glandes.

Cette modification est fréquente chez les femmes ménopausées sans traitement et ne nécessite pas de prise en charge particulière.

Il est classique de considérer l'hyperplasie endométriale comme un précurseur de cancer de l'endomètre, ce qui a fait admettre depuis plus de 20 ans que l'hyperoestrogénie absolue ou relative constituait un contexte particulier favorisant la carcinogenèse endométriale.

Assiskis notait également dans sa revue de la littérature la présence de ce type de lésion 10 fois plus communément dans le groupe de femmes sous tamoxifène par rapport au groupe contrôle (6% versus 0,6%). [107]

La classification de la Société Internationale de Gynécopathologie (SIGP), adoptée par l'OMS, divise les hyperplasies en 2 groupes : [108] (Tableau 5)

- les hyperplasies sans atypie qui peuvent être simples ou complexes,
- les hyperplasies avec atypies, simples ou complexes.

L'hyperplasie simple (glandulo-kystique) présente un revêtement endométrial qui est épaissi par la prolifération du tissu glandulaire de l'endomètre avec de multiples kystes, le stroma alentour comporte souvent de volumineux vaisseaux à paroi mince.

Dans l'hyperplasie complexe existe également une prolifération des glandes, elles peuvent être tellement serrées les unes contre les autres que l'on se distingue presque plus de stroma entre elles (figure 14). Tous les types d'hyperplasie sont souvent associés au risque augmenté de carcinome de l'endomètre, ce risque est faible en cas d'hyperplasie simple, plus élevé en cas

d'hyperplasie complexe et maximale en cas d'hyperplasie complexe avec atypies cytonucléaires importantes. [130]

Les hyperplasies simples sans atypies cytologiques atteignent toute la cavité endométriale et semblent bien être oestrogéno- induites comme en témoigne l'existence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone ce qui explique l'efficacité des traitements hormonaux progestatifs. Alors que dans les hyperplasies atypiques, les récepteurs hormonaux sont en règle absents ou n'existent qu'au niveau de stroma, elles sont considérées comme des dysplasies sévères, véritables précurseurs de cancers invasifs malgré un traitement médical le plus souvent inefficace.

Tableau 5: Correspondance entre l'ancienne classification (OMS 1994) et la nouvelle classification des hyperplasies

Hyperplasies sans atypies cellulaires	Simple	* Hyperplasie glandulo-kystique
	Complexe	* Hyperplasie adénomateuse * Endomètre prolifératif persistant
Hyperplasies avec atypies cellulaires	Simple	*Hyperplasie adénomateuse modérée
	Complexe	* Hyperplasie adénomateuse sévère * Hyperplasie adénomateuse atypique * Adénocarcinome intra-muqueux

L'histologie est donc indispensable pour préciser le type d'hyperplasie car plusieurs hyperplasies différentes peuvent se rencontrer sous tamoxifène.

L'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre sous tamoxifène est de presque 12% chez les femmes avec les lésions endométriales antérieures, par rapport à 0,7% chez les femmes sans lésions endométriales au moment de l'initiation du tamoxifène.

Ces lésions sont moins fréquemment retrouvées que les polypes mais semblent plus corrélées à la durée du traitement, comme l'indique Neven [106] où les patientes traitées depuis moins de 3 ans par tamoxifène ne présentaient pas d'hyperplasie de l'endomètre contre 12,5% des patientes traitées depuis plus de 3 ans.

Selon De Muylder [104], l'influence de la dose cumulée de tamoxifène sur l'apparition d'hyperplasie et de néoplasie serait notable : 60% des hyperplasies-néoplasies constatées dans son étude (8 hyperplasies et 2 adénocarcinomes) surviendraient pour des doses supérieures à 15g (soit, pour une dose de 20mg/j, une durée de plus de 2 ans de traitement).

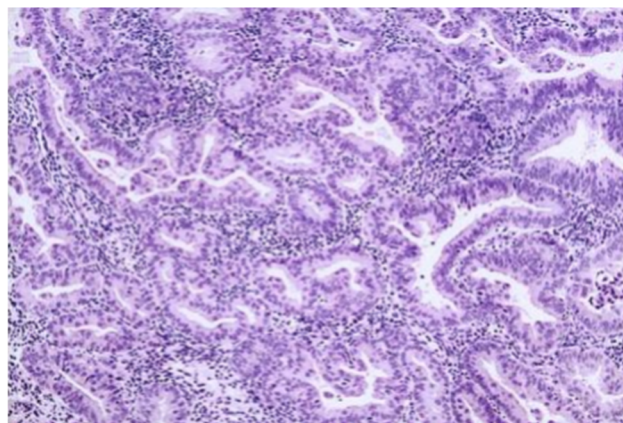


Figure 14: Hyperplasie complexe avec atypie : les glandes sont étroitement accolées, les bordures sont très irrégulières mais avec un stroma entourant chaque glande.

- Risque de transformation en adénocarcinome : (Figure 15)

La classification histologique a une importance pronostique car 23 % des patientes présentant une hyperplasie atypique vont progresser vers le carcinome contre seulement 2 % des patientes ayant une hyperplasie sans atypie [108]

L'hyperplasie sans atypie a tendance à régresser spontanément alors que l'hyperplasie complexe avec atypie progresse en adénocarcinome de l'endomètre dans 29% des cas. En cas de transformation carcinomateuse, il s'agit 9 fois sur 10 d'un stade I. [109]

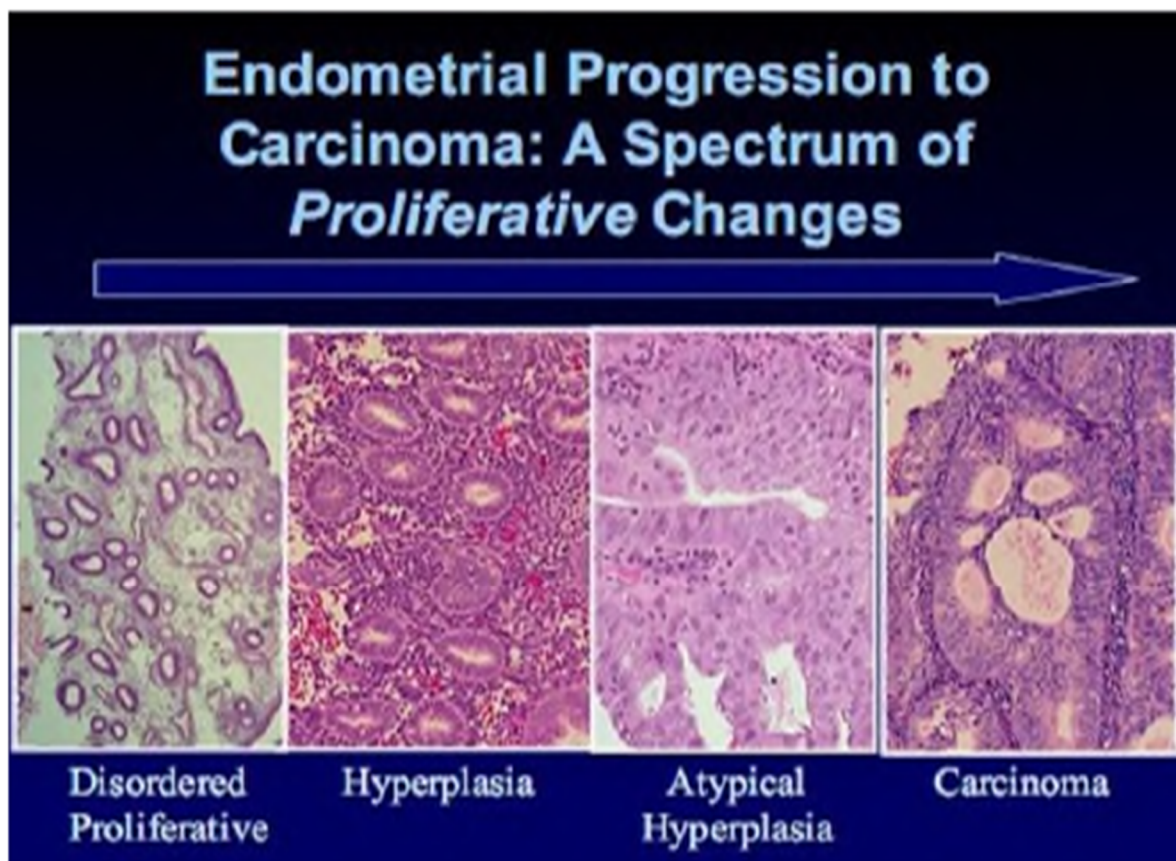


Figure 15: Histoire de progression de l'hyperplasie au carcinome endométrial

2.4. Cancer de l'endomètre :

Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre après traitement par tamoxifène est d'environ 1,5 d'après les résultats des études épidémiologiques les plus récentes.

Le carcinome endométrial est diagnostiqué un peu plus souvent chez les femmes sous tamoxifène que chez les femmes ayant eu un cancer du sein sans traitement anti-oestrogénique. Ce cancer est le plus souvent bien différencié et de type endométrioïde. Il reste de très bon pronostic et ne modifie pas la survie. Il nécessite l'arrêt du traitement et peut être traité par une simple hystérectomie.

Sur 273 patientes, ménopausées, opérées d'un cancer du sein, traitées par tamoxifène et suivies prospectivement, Cohen a mis en évidence douze cancers de l'endomètre (4,4%). L'adénocarcinome endométrioïde était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (84%), l'adénocarcinome séreux papillaire (8%) et l'adénosarcome (8%) étant plus rares. Le grade I a été le plus souvent observé (55%), alors que les grades II et III ont été retrouvés dans respectivement 9% et 36% des cas. Le stade FIGO I a été le plus fréquent (67%). Le risque de cancer était statistiquement plus élevé chez les patientes plus âgées, lors de métrorragies, lors d'un délai prolongé depuis le diagnostic de cancer du sein ainsi qu'après une chimiothérapie antérieure. [110]

Les carcinomes endométrioïdes associés à tamoxifène ont les mêmes caractéristiques histologiques que les carcinomes endométrioïdes imputés aux facteurs de risque classiques, témoins de l'hyperoestrogénie. Ils ont le même stade, la même histologie, le même grade et le même pronostic que la population générale [103]. La majorité des cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes endométrioïdes de bas grade histologique. [45]

2.4.1. Carcinome in situ :

Appelé également carcinome intraépithélial de l'endomètre. C'est une lésion glandulaire non invasive caractérisée par des cellules épithéliales avec des anomalies nucléaires marquées.

Le carcinome intra-épithélial de l'endomètre ne s'associe pas à l'hyperplasie et ne se produit pas dans le cadre clinique de l'exposition accrue aux œstrogènes, mais il est plutôt observé dans l'endomètre atrophique des femmes âgées ménopausées. L'anomalie se produit souvent au sein d'un polype. C'est la lésion précancéreuse des carcinomes non endométrioïdes.

Contrairement à une hyperplasie atypique, le carcinome intra-épithélial de l'endomètre, comporte un degré beaucoup plus grand d'anomalie nucléaire avec des cellules malignes montrant les caractéristiques particulières de la chromatine, les mitoses, y compris les mitoses atypiques, sont très évidentes.

2.4.2. Types histologiques du cancer de l'endomètre : [111]

La classification histologique retenue des tumeurs de l'endomètre est celle de l'OMS 2003 :

2.4.2.1. Adénocarcinome de l'endomètre :

C'est le type histologique le plus fréquent du cancer de l'endomètre. Classiquement, on décrit deux grandes catégories d'adénocarcinome de l'endomètre :

- Le type endométrioïde (type 1) :

C'est le plus fréquent, observé dans plus de 80% des cas de cancer de l'endomètre. Le cancer de type endométrioïde est un cancer hormonodépendant

qui survient dans un contexte d'hyperœstrogénie relative (de la péri ménopause, aggravée par l'obésité) ou dans le cadre de la prescription d'œstrogènes seuls. Il se développe à partir de lésions épithéliales précurseurs comme l'hyperplasie glandulaire atypique. Ce type histologique est de bon pronostic, bien (G1) ou moyennement différencié (G2). On peut parfois observer un contingent malpighien dans la tumeur. [111]

Ce type 1 d'adénocarcinome endométrial s'explique par l'action<<œstrogen-like>> de tamoxifène au niveau de l'endomètre.

Il est composé d'une prolifération tissulaire qui ressemble aux glandes endométriales en phase proliférative. Les tumeurs bien différenciées forment des glandes et ont peu d'atypies cytologiques ; alors que les tumeurs moins différenciées, contiennent plus de zones solides, moins de formations glandulaires et plus d'atypies cytologiques.

Il est le plus souvent d'architecture tubulo-glandulaire, parfois en nappes confluentes. Les cellules tumorales sont cylindriques, stratifiées et présentent des atypies cytonucléaires variées. Environ 2% des carcinomes endométrioïdes ont une configuration villoglandulaire. Ce sont des lésions bien différenciées et elles se comportent comme des carcinomes endométrioïdes classiques.

- Le type non endométrioïde (type 2) :

Représente 20% des cas de cancer de l'endomètre .Il est indépendant de l'imprégnation œstrogénique, se déclare chez des patientes non obèses après l'âge de 70 ans. Ce type 2 se développe souvent dans un environnement d'atrophie endométriale comportant des lésions de carcinome séreux intra-épithélial (EIC). Il est souvent de pronostic réservé.

Les adénocarcinomes de l'endomètre de type 2 secondaires à tamoxifène sont souvent associés à une atrophie endométriale et sont plus agressifs que d'autres. Wilder a trouvé que les tumeurs de l'endomètre sous TMX exprimaient plus les récepteurs ER β et moins les récepteurs ER α que le groupe contrôle sans tamoxifène. Il a émis l'hypothèse que le TMX stimule l'expression d'ER β et inhibe les ER α . [112] Takama a démontré par la suite une corrélation entre l'expression d'ER β et l'agressivité des cancers de l'endomètre. Le tamoxifène, en modifiant le taux des deux types de récepteurs aux œstrogènes dans l'endomètre, induit des tumeurs non hormonodépendantes plus agressives. [113]

Il rassemble plusieurs sous-entités :

Adénocarcinome endométrioïde peu différencié (G3), adénocarcinome mucineux, carcinome séreux papillaire, carcinome à cellules claires.

2.4.2.2. Autres types histologiques :

- Le carcinome squameux ou épidermoïde de l'endomètre : est rare, propre de la femme âgée. Il est souvent de grade 3.

- Le carcinome indifférencié (10% des cas) : il est monomorphe, sans différenciation glandulaire, ni malpighienne, ni PAS positif (acide para-amino salicylique).

- Le carcinome mixte : appelé aussi carcinosarcome ou TMMM constitué de 2 types histologiques associés en proportion variable. Sa gravité reflète celle du contingent le plus agressif.

2.4.3. Grades histologiques :

Le grade tumoral dans le cancer de l'endomètre est un facteur pronostique significatif. Les tumeurs de bas grade (grade 1) ont un meilleur pronostic que les tumeurs de grade intermédiaire ou élevé. Les lésions de bas grade sont aussi plus souvent limitées à l'endomètre ou ont une invasion superficielle (<50% de la paroi myométriale). [114]

Ce grading, défini par la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO), est basé sur l'architecture et les atypies cytonucléaires. [111]

Tout d'abord, on classe l'architecture :

- G1 : inférieur à 5% de zones de prolifération solides (contingent indifférencié).
- G2 : entre 6 et 50 % de zones de prolifération solides (contingent indifférencié).
- G3 : supérieur à 50 % de zones de prolifération solides (contingent indifférencié).

Puis, si les atypies cytonucléaires sont très importantes, G1 passe en G2 et G2 en G3.

Ce système de gradation FIGO est applicable à tous les carcinomes endométrioides, ses variants et aux carcinomes mucineux. Le grade histopronostique est uniquement appliqué à l'adénocarcinome de type I, le type II étant considéré d'emblée de haut grade. [114]

Ce grade histopronostique comprend :

- Grade 1 : correspond au carcinome endomètroïde, bien à moyennement différencié (65% des cas). Les carcinomes bien différenciés ont un aspect glandulaire dominant ; ceux moyennement différenciés comportent des massifs cellulaires n'atteignant pas 50% de la masse néoplasique.

- Grade 2 : correspond au carcinome endomètroïde comportant des plages étendues de nécrose (environ 15% des cas). En général, le carcinome a tendance à comporter plus de 50% de massifs cellulaires, de leucocytes et de matériel nécrotique dans les lumières glandulaires.

- Grade 3 : correspond à différentes variétés histologiques plus agressives :

- Le carcinome à cellules claires (CCC)

- Le carcinome papillaire séreux (CPSU)

- Le carcinome adénosquameux de l'endomètre (ou carcinome mixte épidermoïde et glandulaire)

- Le carcinome épidermoïde de l'endomètre

- Le carcinome endométrial indifférencié

2.4.4. Stadification :

Le stade tumoral est rapporté selon les critères de la classification de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) dans la plupart des centres. La classification de la FIGO a été actualisée en 2009 et fait suite à la version précédente datant de 2000 (Tableau 6).

Le stade est défini par l'extension de la maladie au moment du diagnostic et est basé sur le bilan réalisé lors du bilan chirurgical. [115]

En effet, l'évaluation des facteurs pronostiques constitue une étape majeure de la prise en charge. Elle permet d'adapter le traitement adjuvant afin de ne pas sur traiter les formes de pronostic favorable et à l'inverse d'optimiser le traitement des formes à risques de récurrence.

Tableau 6: Classification FIGO 2009 du cancer de l'endomètre

FIGO (2009)	DESCRIPTION	TNM (2009)
Stades I*	Tumeur limitée au corps utérin	T1
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	T1a
IB	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	T1b
Stades II*	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	T2
Stades III*	Extension locale et/ou régionale comme suit :	T3 et/ou N1
IIIA	Séreuse et/ou annexes**	T3a
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	T3b
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	N1
IIIC1	Ganglions pelviens	
IIIC2	Ganglions para-aortiques +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	T4 et/ou M1
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	T4
IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	M1

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.

2.4.5. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :

2.4.5.1. Stade tumoral de la FIGO :

La révision en 2009 des recommandations de la FIGO en matière de stadification précise d'avantage la classification des patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire pelvien (IIIC1) et de celles qui présentent des métastases ganglionnaires para-aortiques (IIIC2), soulignant ainsi les différences en matière de pronostic entre ces deux groupes. [115]

Le stade FIGO/TNM est déterminé selon : le degré d'infiltration du myomètre, les métastases ganglionnaires et la cytologie péritonéale positive.

Le stade de la tumeur et la profondeur de l'invasion myométriale sont corrélés avec la présence de métastases ganglionnaire, mais la profondeur de l'invasion myométriale est considérée comme la plus importante.

Plusieurs études retrouvent un facteur pronostique défavorable lorsque l'atteinte s'étend à plus de 1/3 de l'épaisseur de myomètre. Le degré d'infiltration myométriale est un facteur pronostic pour la survie et le risque de récurrence.

L'atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus est considérée aussi comme un facteur de mauvais pronostic.

90% des cancers de l'endomètre sont découverts à un stade précoce : stade I. Les taux de survie à 5 ans varient en fonction du stade de la maladie : pour les stades I : 80 %, pour les stades II : 60 %, pour les stades III : 30 % et pour les stades IV : 10 %. Dans les cancers de stade IA avec un envahissement myométrial de moins de 5 mm, la survie à 10 ans atteint 96% ; elle tombe 80 % pour les stades IB et à 65 % pour les IC. (Tableau 7)

2.4.5.2. Type histologique de la tumeur :

Le type histologique constitue également un facteur pronostique. Les adénocarcinomes ont un pronostic dans l'ensemble favorable à stadification égale avec, en moyenne, une survie à 5 ans d'environ 80 % pour les stades I. Les 2 autres types sont plus péjoratifs avec 69 % de survie pour les séro-papillaires, et 44 % pour les carcinomes à cellules claires.

Les autres types sont plus péjoratifs avec 69% de survie pour les séropapillaires, 53% pour les adénosquameux et 44% pour les carcinomes à cellules claires, ces cancers étant très rapidement invasifs en profondeur. [16]

Le carcinome endométrioïde de type II, moins fréquent, est plus agressif que le type I soit de type adénocarcinome séreux soit à cellules claires avec un moins bon pronostic. Le cancer de type I à un taux de survie d'environ 80 % à cinq ans alors qu'il est que de 40 % à cinq ans dans le cadre des cancers de l'endomètre de type II. [111]

2.4.5.3. Différenciation de la tumeur :

Elle est considérée comme un facteur indépendamment lié au pronostic. Une tumeur bien différenciée est de pronostic plus favorable qu'une tumeur peu ou pas différenciée.

Le grade du cancer de l'endomètre est hautement prédictif de l'extension de la maladie avec présence des métastases ganglionnaires. [16]

Une différence significative de la survie sans récurrence à 5 ans suivant le degré de différenciation, le taux de survie à 5 ans est de 87% chez les femmes avec une tumeur grade I, 75% pour celle avec une tumeur grade II et 58% pour celles avec une tumeur grade III. [115]

Le grade III qui a une valeur péjorative est étroitement lié aux autres facteurs péjoratifs et serait le facteur principal de risque de récidives.

Tableau 7: Le taux de survie à 5ans pour les cancers de l'endomètre [140]

Stades	Survie à 5ans
Stade I	88%
Stade II	75%
Stade III	55%
Stade IV	16%

IV. Physiopathologie :

1. Physiologie de l'endomètre :

Pendant la période d'activité génitale de la femme, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération, ceci impliquent surtout la partie fonctionnelle de l'endomètre, au niveau de la partie basale les modifications morphologiques sont minimales. [116]

Ces phénomènes cycliques ont pour but de préparer, chaque mois, l'organisme féminin à une éventuelle grossesse. Ils sont sous une dépendance hormonale essentiellement sous l'influence des sécrétions ovariennes cycliques.

On distingue à l'endomètre plusieurs phases : [117]

1.1. Phase pré ovulatoire ou oestrogénique ou proliférative :

Correspond aux 14 premiers jours du cycle, les règles ont entraîné l'élimination de la couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre. Sa couche basale est recouverte d'une zone nécrotique, d'éléments glandulaires, et de cellules de chorion.

Sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les follicules ovariens en croissance, la phase proliférative est provoquée et maintenue jusqu'à l'ovulation, l'épithélium cylindrique de surface se régénère rapidement par métaplasie à partir des cellules de stroma, et par multiplication des cellules épithéliales de fond des glandes utérines, puis les glandes s'hypertrophient et s'enfoncent dans l'épaisseur du stroma aboutissant à une augmentation du volume de la muqueuse endométriale. L'épaisseur de l'endomètre passe de 1 à 3mm.

1.2. Phase post ovulatoire ou oestroprogestative ou sécrétoire :

Débute après l'ovulation et dure du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle, Cette phase est sous l'influence de la progestérone qui inhibe l'action des estrogènes en réduisant le nombre de récepteurs et en favorisant sa conversion en œstrone.

Sous l'effet de progestérone sécrétée par le corps jaune, l'endomètre stimulé par les œstrogènes se différencie et atteint sa maturité. Il va prendre un aspect sécrétoire, les glandes utérines hypertrophiées deviennent tortueuses, contournées, sécrètent des vacuoles riches en glycogène, et donnent à l'épithélium un aspect en dents de scie. Cette transformation déciduale commence en surface puis et s'enfonce par la suite dans la couche fonctionnelle.

Parallèlement, le chorion augmente d'épaisseur par apparition d'un œdème interstitiel. Les artérioles spiralées apparaissent. L'épaisseur de l'endomètre atteint 6mm à ce stade. La période de réceptivité maximale est atteinte du 20 au 23^{ème} jour. Cette phase de réceptivité de l'endomètre est de 4 jours et est communément appelée «fenêtre d'implantation».

1.3. Phase menstruelle :

S'étend du 1^{er} au 4^{ème} jour, elle marque le début de chaque cycle et correspond à une desquamation de la couche superficielle qui résulte d'une ischémie transitoire entraînant un infarctus et nécrose de l'endomètre, en rapport avec la cessation du fonctionnement du corps jaune et la chute des taux circulants de l'œstradiol et de la progestérone.

La menstruation est stoppée par la vasoconstriction des artères de la partie basale de la muqueuse et des artères radiaires et arquées présentes dans le myomètre.

1.4. Régulation hormonale du cycle menstruel :

L'endomètre est soumis à des modifications hormonales cycliques durant toute la période d'activité génitale (de la puberté à la ménopause). La régulation hormonale de l'ovulation s'effectue aux trois niveaux hypothalamo-hypophyso-ovarien par des mécanismes de rétrocontrôle longs et courts.

- Phase proliférative :

L'œstradiol exerce à faibles doses un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus entraînant une baisse de GnRH ainsi qu'un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse entraînant une baisse de LH et de FSH.

- Phase pré-ovulatoire :

A fortes doses l'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif essentiellement au niveau de l'hypophyse. Ce rétrocontrôle ne peut s'effectuer qu'après une imprégnation de 48h. Il en résulte une élévation de la sécrétion de FSH et de LH suite à une élévation du nombre de récepteur à GnRH.

- Ovulation :

L'élévation préovulatoire de la progestérone accroît le rétrocontrôle positif de l'œstradiol au niveau de l'hypophyse et l'ovulation survient 35 à 44h après le début de la montée initiale de LH.

- Phase lutéale : L'élévation de la progestérone plasmatique s'accompagne de nombreuses modifications. La LH diminue sous l'influence de la

progestérone et de l'œstradiol. Il y a épaissement de la glaire cervicale, une modification de l'épithélium tubaire et de l'endomètre utérin ainsi qu'un décalage thermique de 0.5°C pendant 14 jours.

2. Action de tamoxifène sur l'endomètre :

Le tamoxifène, qui a une forte activité anti-oestrogénique au niveau mammaire, présente une activité agoniste oestrogénique faible au niveau du tractus génital féminin. Cette influence peut générer des modifications endométriales importantes. [118]

Le tamoxifène induit le plus souvent un effet atrophique sur la muqueuse mais parfois aussi induit une stimulation de type oestrogénique. Ces effets se font par l'intermédiaire des récepteurs oestrogéniques α et β que l'on détecte au niveau de l'endomètre de patientes traitées par tamoxifène. [119]

Les bases physiopathologiques de la cancérogénicité du tamoxifène sont controversées, le tamoxifène agit soit en stimulant un cancer endométrial latent ou en entraînant une réactivation post ménopausique d'un endomètre atrophique.

En 1994, Kedar a montré que le tamoxifène était à l'origine d'une augmentation significative de la taille de l'utérus, d'un épaissement de l'endomètre, d'une diminution des index de résistance et de pulsatilité des artères utérines. [99]

Chez les patientes sous tamoxifène, les anomalies endométriales peuvent correspondre à : des polypes, une atrophie glandulo-kystique, une hyperplasie endométriale (simple ou complexe) et/ou un cancer de l'endomètre. [120]

L'ensemble de ces anomalies correspondent à un épaississement de l'endomètre. La majorité de ces lésions sont bénignes, de fréquence variable et leur traitement n'est pas différent de celui des mêmes lésions survenant en dehors d'un traitement au tamoxifène. Il a été rapporté qu'une même patiente pouvait présenter différentes pathologies endométriales en plusieurs endroits de la cavité utérine. [104]

D'une manière générale, trois lésions endométriales bénignes ont été décrites chez les patientes sous tamoxifène, l'atrophie glandulo-kystique, les polypes endométriaux, l'hyperplasie endométriale. L'atrophie glandulo-kystique étant la plus spécifique de l'effet de ce médicament sur l'endomètre. L'action tissulaire et les effets biologiques de tamoxifène varient selon le statut ménopausique de la femme. [104] [119]

2.1. Avant la ménopause :

Chez les femmes non ménopausées, l'action du tamoxifène est de type antioestrogénique, l'administration continue de 10 mg/jour de TMX n'interrompt pas la rythmicité des cycles.

La FSH est faiblement augmentée, le taux d'œstradiol est supérieur au taux normal. Cette augmentation de E2 est attribuée à un effet CLOMID-LIKE par inhibition du rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire. Toutefois, l'absence d'augmentation nette des gonadotrophines, leur absence d'effondrement par des concentrations élevées d'œstrogènes, témoigne plutôt d'une action directe du TMX sur les ovaires. Ainsi, des kystes de l'ovaire et des réactivations de l'endométriose ne sont pas rares.

Chez les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein et ayant des antécédents d'utilisation du tamoxifène, la majorité des patientes sont asymptomatiques et les polypes de l'endomètre sont les pathologies endométriales les plus fréquentes. Par conséquent, nous croyons que l'évaluation de l'endomètre avant le début du traitement par TMX et le dépistage régulier de l'endomètre tout au long du traitement par TMX sont des suggestions raisonnables pour les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein. [121]

2.2. Après la ménopause :

Le tamoxifène entraîne des effets oestrogéniques faibles au niveau de l'endomètre. En effet, les taux plasmatiques d'oestrogènes (E2 et E1) restent bas, par contre, les gonadotrophines FSH et LH sont diminuées témoignant vraisemblablement d'un effet oestrogénique sur l'hypothalamus.

Chez la femme ménopausée traitée par le tamoxifène, l'atrophie endométriale demeure la constatation histologique la plus fréquente mais de nombreuses variantes bénignes ont été décrites : prolifération endométriale, modifications glandulo-kystiques, hyperplasie, decidualisation et polypes.

L'anomalie endométriale la plus grave et la plus redoutée chez les femmes post-ménopausées, est le carcinome endométrial dont le risque de survenue est très faible. Elle n'altère en rien la balance risque-bénéfice du tamoxifène chez les patientes ayant un cancer du sein. Depuis 1985 de très nombreuses publications révèlent cette association tamoxifène et adénocarcinome de l'endomètre chez des patientes ayant un cancer du sein.

Dans une étude de chimioprévention du cancer du sein par le tamoxifène en Grande Bretagne, Kedar a publié en 1994 une étude pilote portant sur 111 femmes ménopausées étudiées a 22 mois de la randomisation .Il a observé 39% d'anomalies endométriales sous tamoxifène contre 10 % sous placebo. L'endomètre des patientes prenant du tamoxifène était prolifératif dans 15 % des cas. Il a rapporté 16% d'hyperplasies atypiques sous tamoxifène contre 0% sous placebo, 8% de polypes contre 2% sous placebo et a noté par ailleurs la survenue de quatre kystes ovariens contre 2 sous placebo ($p < 0,05$). [99]

Neven, a publié les données hystéroscopiques de 57 patientes ménopausées dont le cancer du sein était traité par 20 mg de tamoxifène depuis 12 à 144 mois : Atrophie endométriale chez 33,3 %, atrophie glandulo-kystique chez 26,3 %, hyperplasie chez 3,5 %, carcinome chez 5,3 % et apparition d'un polype chez 35,5 %. [106]

L'utilisation de tamoxifène chez les femmes post ménopausées et obèses peut contribuer à une prolifération de l'endométriose préexistante qui ressemble à une tumeur maligne gynécologique de stade avancé. [120]

V. Diagnostic :

1. Clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

Les cancers de l'endomètre secondaires à tamoxifène sont découverts dans plus de 90 % des cas à l'occasion d'une symptomatologie gynécologique principalement par des métrorragies. Si après 50 ans, 15 % des femmes qui présentent des métrorragies ont un cancer de l'endomètre, avant la ménopause, 0,1 % des femmes qui consultent pour troubles des règles ont une hyperplasie atypique ou un carcinome endométrial. [123]

Les saignements anormaux en période post ménopausique sont, cependant, le plus souvent en relation avec un endomètre normal ou atrophique. Ainsi, le praticien est écartelé entre deux préoccupations : ne pas méconnaître un cancer de l'endomètre mais éviter des explorations inutiles, coûteuses, voire dangereuses chez des patientes parfois fragiles du fait de leur âge ou de leur état général.

Selon une étude de Barakat [124], le risque de développer un carcinome endométrial sous tamoxifène était de 21.5% versus 0.9%, $p < 0.0001$. Une grande proportion représentant 4/5 de l'ensemble de ces cancers étaient symptomatiques.

En 2009, dans la série de Nadereh Behtash [125], parmi les cinq cas de cancers de l'endomètre chez des patientes iraniennes sous tamoxifène pour cancer du sein, dont 3 patientes étaient pré ménopausées, le cancer de l'endomètre a été révélé dans 4 cas par des ménométrorragies et dans un seul cas par des leucorrhées.

Dans l'étude d'Araïlh et coll, 50 % des patientes atteintes de lésions endométriales présentaient des symptômes à type de métrorragies. [102]

Dans un travail de recherche français réalisé en 2005 dans le département de Loire-Atlantique, les métrorragies ont représenté le principal mode de découverte du cancer de l'endomètre (15 patientes sur 18). Pour 3 patientes, le cancer de l'endomètre a été diagnostiqué devant des leucorrhées, fortuitement sur une pièce opératoire (hystérectomie dans le cadre d'un prolapsus) et sur un examen d'imagerie (scanner abdomino-pelvien pour lombalgie). [126]

La symptomatologie gynécologique représentée principalement par les métrorragies post-ménopausiques constitue le principal mode de découverte des cancers endométriaux secondaires à tamoxifène. Ces derniers peuvent être moins fréquemment révélés à l'occasion d'une échographie pelvienne réalisée dans le cadre de la surveillance instaurée chez certaines femmes sous tamoxifène. Les données statistiques manquent significativement dans ce cadre.

Dans certaines formes évoluées, le cancer de l'endomètre peut être révélé par un frottis cervical de dépistage pathologique.

Chez les femmes jeunes, il peut également être découvert à l'occasion d'une hystérocopie ou lors du prélèvement d'un polype endocavitaire. [127]

1.2. Signes fonctionnels :

1.2.1. Les métrorragies :

Les métrorragies post-ménopausiques constituent le principal signe révélateur du cancer de l'endomètre. Elles représentent le signe d'appel dans 80% des cas, elles sont en général spontanées, indolores et peu abondantes. Elles peuvent être atypiques (pertes brunâtres ou noirâtres ou suintements minimes).

La probabilité que le cancer de l'endomètre soit la cause des métrorragies post ménopausiques dépend de l'âge de la patiente ; la probabilité est de 9% pour les femmes âgées de 50 ans, 16% pour celles âgées de 60 ans, 28% pour celles âgées de 70 ans, et 60% pour celles âgées de 80 ans. [16]

Selon Vinatier et coll, 9 à 14% des femmes ménopausées souffrant d'un épisode de métrorragies ont un cancer de l'endomètre. [128]

Dans une étude de K. Nouni à l'institut national de rabat (2005-2007), les métrorragies représentaient 89% des signes de découverte du cancer de l'endomètre. [129]

Le cancer de l'endomètre doit toujours être évoqué devant la présence de métrorragies post-ménopausiques et celles-ci doivent être systématiquement explorées. [130]

Quelle que soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent attirer l'attention avec une mention particulière lorsqu'elles surviennent en début de traitement par tamoxifène, elles peuvent être révélatrices d'une anomalie jusque-là latente.

Sur 273 patientes, ménopausées, opérées d'un cancer du sein, traitées par tamoxifène et suivies prospectivement, Cohen a mis en évidence douze cancers de l'endomètre (4,4%). Parmi ces patientes, 67% avaient signalé des métrorragies. La sensibilité du symptôme «saignement» était dans cette étude de 67% et sa spécificité de 98%. [110]

1.2.2. Douleurs abdomino-pelviennes :

Elles sont souvent associées aux métrorragies.

Dans la série de Nouni [129] à l'INO, les douleurs pelviennes représentent 30% de l'ensemble des signes fonctionnels du cancer de l'endomètre.

Dans une étude réalisée au niveau de l'hôpital militaire de Rabat en 2014, portant sur un cas de carcinosarcome utérin associé au traitement par tamoxifène, le cancer de l'endomètre a été révélé par des algies pelviennes chroniques évoluant depuis plus de 6 mois. [131]

1.2.3. Leucorrhées- pyométrie :

Les leucorrhées habituelles peuvent revêtir le type de la simple hydorrhée, mais affectent le plus souvent le caractère de la leucopyorrhée et même de la pyorrhée qui, souvent en rétention, s'expulse par des coliques utérines douloureuses. Elles sont très fréquemment accompagnées de pertes sanguines qui leur donnent une coloration rosée, même roussâtre et fétide.

Dans la série de Nouni [129], les leucorrhées représentent 29% des symptômes de l'ensemble des cancers endométriaux.

Dans un travail de recherche français réalisé en 2005 dans le département de Loire-Atlantique, les leucorrhées ont représenté 1/18 de la symptomatologie de diagnostic (soit 5,5% de l'ensemble des cancers endométriaux secondaires a tamoxifène). [126]

1.2.4. Autres signes :

Ces signes témoignent souvent des formes évolués, ce sont des troubles urinaires (cystite, hématurie, pollakiurie), paramétrite douloureuse, annexites de

la femme âgée, et à un stade plus avancé, sigmoïdo-rectite. Les sciatalgies et les cruralgies accompagnent les formes très évoluées et témoignent d'un envahissement tumoral locorégional.

Dans 12% des cas environ, la maladie peut se présenter par des signes d'extension extra-utérine avec tuméfaction pelvienne et ascite, tableau qui évoque souvent un cancer de l'ovaire. Il s'agit souvent de cancer de haut grade ou de forme non endométrioïde. [128]

Cependant ces signes manquent souvent dans le cas des cancers endométriaux secondaires à tamoxifène, puisque la majorité de ces cancers sont diagnostiqués à des stades précoces. Selon les études, 65 à 100% des cancers de l'endomètre associés à tamoxifène sont de stade I. Dans le NSABP-14, essai de prévention de cancer du sein par le tamoxifène, tous les cancers de l'endomètre étaient des stades I, dont 75% de stade IA. [10]

1.3.Examen clinique :

Il est réalisé chez une patiente sous traitement par tamoxifène qui se présente à la consultation dans le cadre de surveillance ou d'une symptomatologie clinique.

Cet examen est souvent pauvre, mais l'attention peut être attirée chez une femme ménopausée et non substituée par une trophicité vulvo-vaginale anormale témoin de l'imprégnation oestrogénique.

L'examen clinique comprend : [130]

-Un examen au spéculum : il permet d'objectiver des métrorragies spontanées provenant de l'endocol d'origine endométriale et de réaliser des prélèvements cytologiques et histologiques (frottis, biopsie d'endomètre...).

Il élimine et c'est très important un cancer invasif de l'exo-col. Il révélera parfois un polype « symptomatique » de l'atteinte néoplasique profonde. En effet, l'examen du col est le plus souvent normal sauf pour les stades II avec extension cervicale.

L'examen au spéculum permet de rechercher une lésion à distance vaginale antérieure basse périnéale.

- Un toucher vaginal : la taille, la consistance et la mobilité du corps et du col de l'utérus sont étudiés. on trouve souvent un utérus mou, non involutif, parfois globuleux et sensible, qui donne la sensation d'une « figue mûre ».

- Un toucher rectal : un envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et recherche un nodule de cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale.

- L'examen général : Doit être systématique, comprend l'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite, et l'examen des seins.

Lors de l'examen clinique, on réalise une biopsie d'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier ou d'une canule de Novack. Ces biopsies n'ont de valeur que si elles sont positives.

2. Echographie :

Réalisée par voie sus-pubienne puis endovaginale avec étude Doppler, est l'examen de choix pour évaluer les patientes sous tamoxifène dans le cadre de la surveillance chez les femmes asymptomatiques ou devant des signes d'appel.
[128]

Cet examen permet d'évaluer l'épaisseur de l'endomètre (muqueuse épaisse > 5 mm), il permet aussi d'estimer l'invasion myométriale et de vérifier l'intégrité des annexes. [130]

Les nombreuses études portant sur l'évaluation échographique de l'endomètre des patientes ménopausées sous tamoxifène montrent une discordance habituelle entre un aspect pouvant faire craindre un cancer de l'endomètre et une histologie bénigne. Deux critères essentiels du diagnostic des lésions malignes, l'épaisseur de l'endomètre et l'étude des résistances artérielles, sont régulièrement prises en défaut.

L'examen échographique devra non seulement diagnostiquer une augmentation d'épaisseur de l'endomètre, mais il faudra s'attacher à analyser des critères morphologiques (caractère hétérogène hyperéchogène), afin d'augmenter les performances de l'examen. Si ces critères morphologiques sont associés aux critères morphométriques, la sensibilité de l'examen échographique dans le diagnostic de cancer de l'endomètre passe de 94 à 97 % avec une spécificité de 45 à 65 % pour une épaisseur limite fixée à 5 mm. [132]

2.1. Les différents aspects échographiques de l'endomètre sous tamoxifène :

L'imagerie de l'endomètre sous tamoxifène est très variable et non spécifique; les aspects les plus fréquents à l'échographie sont liés à une atrophie glandulo-kystique correspondant à un pseudo-épaississement de l'endomètre sous EEV ; mais également à une fréquence accrue des polypes et du cancer qui se traduisent également par une augmentation de l'écho médian endo-utérin. [133]

2.1.1. Les hypertrophies :

En cas d'hyperplasie, on retrouvera les images suivantes :

2.1.1.1. L'hyperplasie simple :

La muqueuse est homogène ; elle est centrée par la ligne de vacuité ; elle mesure 10 mm en première partie de cycle et 16 mm en phase sécrétoire, en période génitale. En post-ménopause, un épaissement endométrial supérieur à 5 mm est considéré comme anormal. [134] (Figure 16)



Figure 16: Hyperplasie simple de l'endomètre à l'échographie

2.1.1.2. L'hyperplasie polypoïde :

L'endomètre hyper échogène est le siège de formations nodulaires hypo échogènes de petite taille. (Figure 17)



Figure 17: Hyperplasie polypoïde de l'endomètre à l'échographie

2.1.1.3. L'hyperplasie glandulo-kystique :

Présence de petites formations liquidiennes au sein de l'endomètre. (Figure 18)



Figure 18: Hyperplasie glandulo-kystique à l'échographie

2.1.2. Les polypes :

La mise en évidence d'un polype au cours de l'échographie endovaginale classique se fait rarement de manière directe. Ils peuvent réaliser une image endocavitaire arrondie hyper échogène à contours très réguliers, ils peuvent aussi être calcifiés. Le plus souvent on observe un épaissement localisé de la muqueuse associé à une interruption ou à une déviation de la ligne de vacuité. (Figure 19)

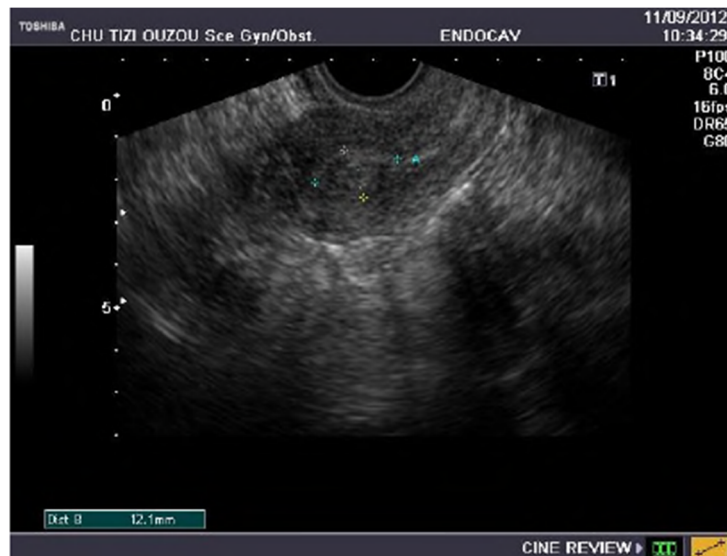


Figure 19: Aspect de polype de l'endomètre à l'échographie

2.1.3. L'atrophie de l'endomètre :

En cas d'**atrophie**, qu'elle soit d'origine iatrogène ou due à la ménopause, l'échographie endovaginale retrouve une fine lame hyper échogène correspondant à la cavité virtuelle de l'utérus. (Figure 20)

L'atrophie glandulo-kystique ou pseudo-hypertrophie de l'endomètre est une image trompeuse créée par la dilatation des glandes kystiques avec atrophie de l'épithélium endométrial, explique par le fait que tamoxifène a un effet anti-oestrogénique au niveau de l'endomètre mais il peut avoir un faible effet oestrogénique. Cet aspect anormal de l'endomètre des patientes ménopausées sous tamoxifène n'est pas un marqueur d'une pathologie endométriale et peut le plus souvent être considéré comme une réponse normale de l'endomètre au tamoxifène, il doit être connu par les échographistes et les gynécologues car il ne nécessite pas d'investigations endo-utérines. [135]



Figure 20: Atrophie de l'endomètre à l'échographie

2.1.4. Le cancer de l'endomètre :

Bien qu'une appréciation cytologique et/ou histologique soit seule définitive pour établir ce diagnostic, on peut suspecter un cancer de l'endomètre en échographie standard par une muqueuse hypertrophiée, une disparition de la ligne de vacuité, des contours irréguliers de l'endomètre sans clivage visible avec le myomètre témoignant d'un envahissement. L'existence d'un contraste spontané n'est pas rare. (Figure 21)

Les signes échographiques du cancer de l'endomètre sont : [128]

- Un épaissement de l'endomètre supérieur à 5 mm chez une patiente ménopausée (avec ou sans traitement par tamoxifène) et supérieur à 12 mm chez une patiente en période d'activité génitale.
- Un endomètre hétérogène et irrégulier avec une interface endomètre myomètre irrégulière.
- -La présence d'une vascularisation anarchique de l'endomètre ou de la lésion sous endométriale au Doppler couleur ou énergie.

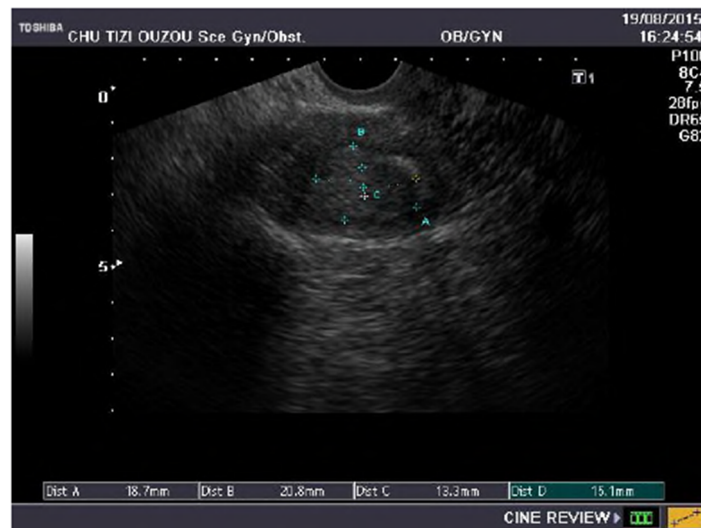


Figure 21: Aspect du cancer de l'endomètre à l'échographie

2.1.5. Autres :

Plusieurs auteurs signalent la possibilité de reviviscence de foyers d'endométriose et la réactivation ou le développement de fibromes utérins sous tamoxifène. [154]

Sous tamoxifène, on observe une élévation de l'incidence des kystes de l'ovaire ceci par l'effet pro-oestrogénique de ce produit. La fréquence de ces kystes sous tamoxifène est plus importante (3 %) chez les femmes pré-ménopausées que chez celles qui sont ménopausées. Ils pourraient représenter des tumeurs ovariennes kystiques ou des kystes endométriosiques. [136] (Figure 32).

Aucune étude n'a montré d'augmentation significative de cancers de l'ovaire chez les patientes prenant du tamoxifène. Une seule étude de Cohen et al, a rapporté sur une petite série une augmentation des néoplasies ovariennes sous tamoxifène, avec un biais évident de sélection puisqu'une patiente ayant un cancer du sein est prédisposée au cancer de l'ovaire. [77]

En pré-ménopause, la fréquence de kystes ovariens peut atteindre 80% (l'effet inducteur de l'ovulation « effet Clomid like »). Ils sont le plus souvent asymptomatiques, ils peuvent être parfois douloureux et des cas cliniques de torsion ont été rapportés. La résolution spontanée est fréquente, elle peut être obtenue définitivement avec une seule, voire deux injections d'un agoniste de LH-RH. [77]



Figure 22: Aspect de kystes ovariens à l'échographie

2.2.Evaluation de l'épaisseur et de l'échostructure de l'endomètre :

Les modifications endométriales liées au tamoxifène rapportées par différents auteurs sont caractérisées en échographie par la présence d'un endomètre anormalement épais, avec une hyperéchogénicité hétérogène. Au sein de ce tissu échogène sont visualisés des formations pseudo-micro kystiques, hypoéchogènes. L'épaisseur de cet endomètre est le plus souvent supérieure à celui des patientes ménopausées sans traitement hormonal.

C'est l'épaisseur maximale de l'endomètre sur une coupe sagittale qui est choisie comme critère de comparaison par la majorité des auteurs. Un endomètre épais, irrégulier, avec diminution des index de résistance vasculaire et montrant une vascularisation est évocateur de cancer de l'endomètre. [135]

Parmi les études prospectives concernant l'échographie gynécologique chez les patientes sous tamoxifène , Kedar a proposé un seuil de 5 mm

d'épaisseur de l'endomètre qui lui a permis de trouver une valeur prédictive positive de 100% pour les pathologies bénignes de l'endomètre. Il a également démontré de manière statistiquement significative que l'utérus est plus grand sous tamoxifène, que l'endomètre est plus épais (9,1 mm versus 4,8 mm) et que l'impédance des artères utérines est plus basse. [99]

Les endomètres chez les femmes ménopausées sous tamoxifène apparaissent nettement plus épais que ceux non traités (Tableau 8) :

L'endomètre épais n'est pas forcément corrélé avec un endomètre histologiquement pathologique, 93% des endomètres >5 mm sont normaux dans l'étude de Cohen [137] (69% atrophiques, 23,6% prolifératifs), 43% dans l'étude de Lahti [138].

- Lahti et coll. [138] ont constaté chez les patientes ménopausées traitées par tamoxifène, une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre (10,4 +/-5,0 mm versus 4,2 +/- 2,7 mm chez les témoins) ; une augmentation du volume utérin (45+/-27 cm³ versus 25+/-cm³). Les polypes étaient également plus fréquents dans le groupe traité par tamoxifène (36% versus 10%).

- Cohen et coll. [137] ont montré que l'épaisseur moyenne de l'endomètre de 93 patientes ménopausées asymptomatiques (13,1+/-10,4 mm) est supérieur à l'épaisseur de l'endomètre de 20 patientes témoins ménopausées sans traitement.

- Le Boudec et coll. [139] ont pratiqué une étude comparative par échographie endovaginale (EEV) entre 150 patientes ménopausées sous tamoxifène et 150 patientes ménopausées sans traitement. Un hydromètre (collection liquidienne au niveau de la cavité utérine) a été mis en évidence chez 10 femmes dans le groupe exempt d'hormonothérapie (6,6%) contre 74 dans le groupe exposé au tamoxifène (49,3%).

De plus, l'épaisseur de l'endomètre était estimée à 6mm (2-40) dans le premier groupe contre 12 mm (3-60) dans le second groupe. Le nombre de patientes présentant un endomètre d'épaisseur ≥ 8 mm est de 106 (76%) dans le groupe tamoxifène contre 28 (18,6%) dans le groupe témoin.

Tableau 8: Epaisseur de l'endomètre chez les femmes ménopausées traitées par tamoxifène et sans traitement

Auteurs	Groupe de témoins	Groupe sous TMX	P
Lahti [160]	4,2 (DS =3,4)	10,4 (DS=5,0)	<0,001
Cohen [159]	4,0 (DS=2,7)	13,1 (DS=10,4)	<0,001
Le Bouedec [161]	6 (extr. 2-40)	12 (extr. 3-60)	<0,001

Fishman et coll. ont constaté que l'accentuation de l'épaisseur endométriale était directement proportionnelle à la durée du traitement au tamoxifène, à un taux de 0,75 mm/an. L'épaisseur endométriale moyenne après cinq ans de traitement au tamoxifène était de 12 mm (plage : de 6 à 21 mm). À la suite de l'abandon du traitement au tamoxifène, l'épaisseur endométriale connaissait une baisse de 1,27 mm/an. [140]

Le diagnostic étiologique de cet épaissement pose le problème du diagnostic de cancer de l'endomètre. Il faut cependant souligner que 0,5 à 3,7 % des patientes sous tamoxifène, asymptomatiques, présentent un cancer de l'endomètre.

Les performances diagnostiques de l'échographie chez les patientes sous tamoxifène sont moindres du fait des fréquentes modifications endométriales bénignes liées à l'hyperoestrogénie induite. [135]

2.3. Apport du Doppler :

L'échographie peut être complétée par l'étude doppler couleur de la vascularisation utérine et endométriale.

Le cancer de l'endomètre s'associe à une hyper vascularisation endométriale et sous-endométriale, avec une diminution des index de résistance et des index de pulsatilité de l'artère utérine, une perte de l'encoche protodiastolique. [128] (Figure 23)

Kedar retrouve des valeurs d'index de résistance et de pulsatilité plus bas dans le groupe de patientes traitées par tamoxifène que dans le groupe contrôle avec un pic systolique significativement augmenté des artères utérines et sous-endométriale. [99]

Le cancer de l'endomètre engendre une néoangiogénèse avec prolifération des vaisseaux, associée à une hypervascularisation endométriale avec détection du flux à composante diastolique et indice de résistance bas. De nombreux auteurs retiennent les critères vélocimétriques suivants : existence ou non d'une hyper vascularisation myométriale, enregistrement de flux, calcul des indices au niveau de la crosse des 2 artères utérines et existence ou non d'une hyper vascularisation anarchique de l'endomètre.

Plusieurs études avaient cependant tenté sans succès de mettre en évidence une corrélation entre les caractéristiques vélocimétriques des artères utérines et l'histologie de l'endomètre chez des patientes traitées par tamoxifène. [141]

Les limites de cette technique : sont de deux types : [132] [135]

- Premièrement, il existe des chevauchements entre les valeurs observées d'index de résistance et de pulsatilité, dans les pathologies bénignes et malignes.

- Deuxièmement, chez la femme ménopausée traitée par hormonothérapie substitutive ou par tamoxifène, le doppler n'apporte aucune aide au diagnostic de cancer de l'endomètre car il existe une diminution normale des index de résistance, par rapport aux patientes ménopausées non traitées, du fait du traitement hormonal.

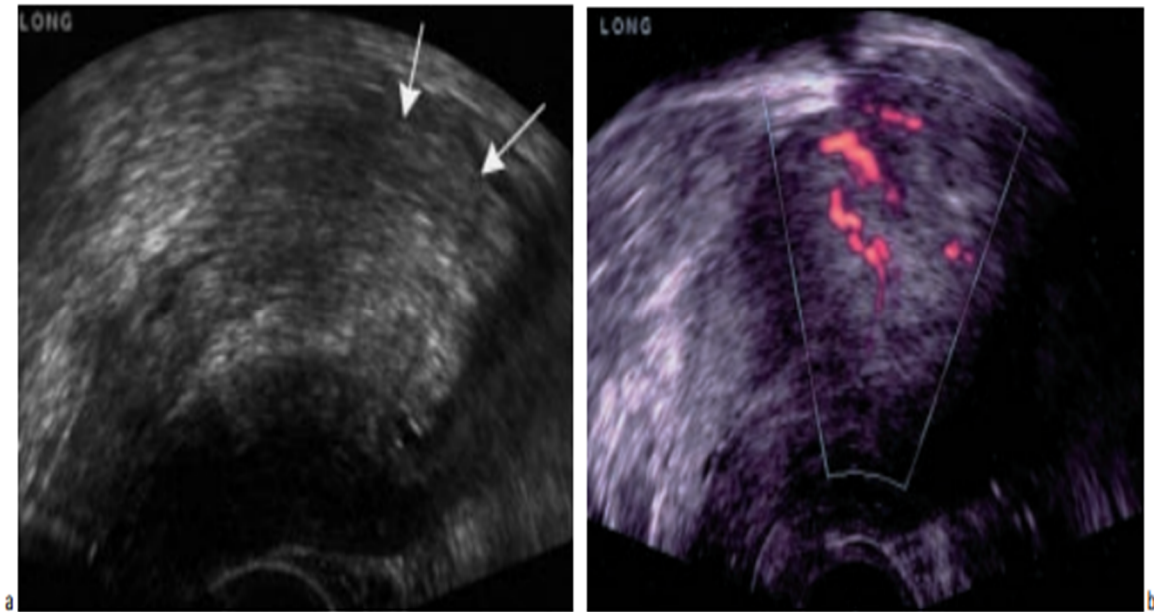


Figure 23: Cancer de l'endomètre chez une patiente ménopausée asymptomatique traitée par tamoxifène :

a- Echographie endovaginale : l'endomètre est hyperéchogène, épaissi, irrégulier, avec perte du halo hypo-échogène sous-endométrial. Le myomètre fundique est hétérogène et hyperéchogène (envahissement de plus de 50% du myomètre).

b- Echographie endovaginale avec Doppler énergie : hypervascularisation de l'endomètre.

3. Hystérosonographie :

Dans certaines situations délicates, où la visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre semble difficile, une hystérosonographie (avec instillation du sérum physiologique dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter) peut aider au diagnostic. Cet artifice permet également de mieux préciser le volume, les contours, la topographie exacte des lésions endocavitaires.

Elle optimise la valeur de l'échographie, facilitant ainsi le diagnostic différentiel entre les polypes et l'hyperplasie chez les patientes ménopausées sous tamoxifène présentant des métrorragies, elle permet également l'exploration du myomètre afin d'identifier certaines lésions associées telles que les fibromes, et l'appréciation de l'invasion myométriale. L'hystérosonographie permet une évaluation correcte de l'envahissement du myomètre dans 84,36 % à 89,4 % des cas. [128].

L'hystérosonographie semble intéressante car elle permet de différencier une pathologie de l'endomètre des lésions sous-endométriales. Goldstein a pu ainsi préciser les images endométriales hétérogènes chez des patientes ménopausées traitées par tamoxifène et montrer que ces aspects transsonores étaient situés dans le myomètre superficiel plutôt que dans la cavité utérine. Lors d'une étude prospective portant sur 20 patientes traitées par tamoxifène et présentant une épaisseur endométriale anormale, Achiron et coll. ont montré que l'ultrasonographie permettait de différencier les polypes endométriaux des anomalies de la jonction endomètre-myomètre. [135]

Différents aspects échographiques peuvent se voir :

- Atrophie simple
- Atrophie glandulo-kystique
- Polypes
- Hyperplasie simple (épaisseur $>$ à 10 mm ou à 7 mm quel que soit l'aspect ou $>$ à 5 mm avec un aspect hétérogène)
- Hyperplasie atypique et cancer

L'hystérosonographie permet de faire un diagnostic différentiel entre tous ces différents aspects dont le diagnostic est parfois difficile en échographie simple.

En hystérosonographie, on peut retrouver une lésion intra cavitaire irrégulière, un épaissement endométrial d'échogénicité mixte, dont les limites endomètre-myomètre sont floues ou estompées. (Figure 24)

L'irrégularité des contours endocavitaires et l'absence de distensibilité de la cavité utérine sont des éléments en faveur du cancer de l'endomètre.

Les éléments du pronostic des adénocarcinomes endométriaux sont accessibles à l'hystérosonographie :

- La taille de la cavité utérine
- L'extension à l'isthme
- La profondeur de l'envahissement myométrial

L'hystérosonographie permet surtout de préciser le caractère diffus ou localisé de l'épaissement endométrial, permettant alors de préciser le type d'investigation complémentaire nécessaire, biopsie à la pipelle ou hystéroscopie diagnostique afin d'en améliorer la rentabilité. [142]

Plusieurs études récentes ont objectivé une très forte sensibilité et spécificité de cet examen, et une bonne concordance avec l'hystérocopie. Cet examen est parfois impossible à réaliser chez la femme ménopausée vu la fréquence augmentée des sténoses cervicales à cette période de vie. [128]

Cet examen non immédiatement réalisable a été accusé de favoriser l'infection secondaire et surtout de disséminer des éléments cellulaires pathologiques en cas d'injection tubaire. [143]

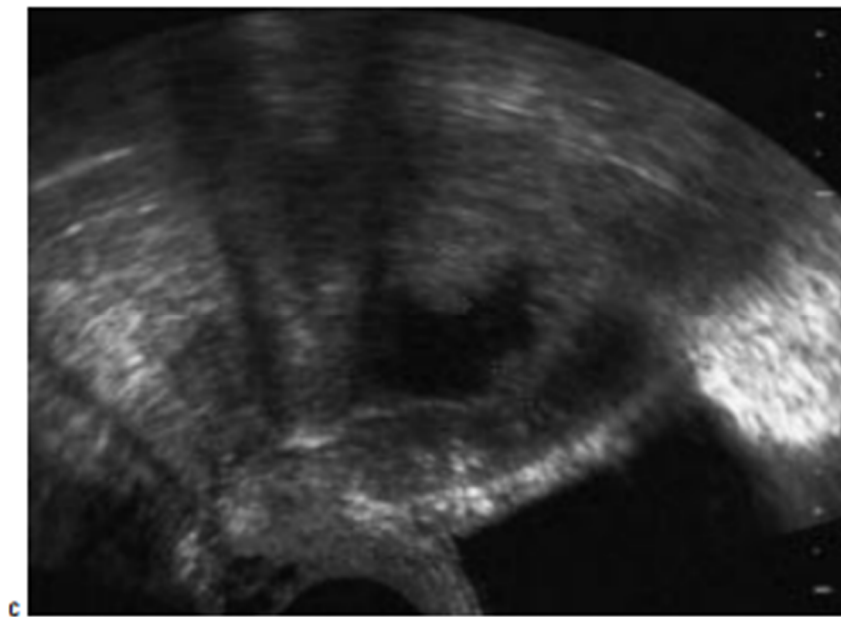


Figure 24: Aspect du cancer de l'endomètre à l' hystérosonographie : endomètre épaissi irrégulier.

4. Hystérocopie :

L'hystérocopie est le gold standard dans le diagnostic du cancer de l'endomètre, elle explore la cavité endométriale dans sa totalité, permet de diagnostiquer des lésions focales et de faire des biopsies dirigées. Sa sensibilité est importante : 100% quand elle est couplée à l'examen histologique. [144]

A l'heure actuelle, c'est la deuxième technique indiquée après l'échographie pour l'exploration de la cavité utérine. Sa principale indication est la répétition de métrorragies chez des patientes présentant une échographie normale. [145]

L'hystérocopie visualise l'étendue des lésions endométriales et apprécie l'extension en surface dans la cavité utérine et la région cervico-isthmique afin de conditionner le pronostic et le traitement. Une cartographie biopsique peut être réalisée en cas de doute. Cet examen a une précision de 86% pour la détection de l'envahissement cervical.

4.1. Les différents aspects hystérocopiques de l'endomètre sous tamoxifène :

Différentes lésions peuvent se voir à l'hystérocopie sous tamoxifène lors d'une surveillance simple ou suite à des métrorragies :

- Pathologies intra cavitaires bénignes (polypes ou fibromes) ou malignes
- Hypertrophie endométriale
- Atrophie de l'endomètre avec ou sans glandes kystiques
- Cavité utérine normale

4-1-1- Hypertrophies : elles sont caractérisées par l'épaississement d'un ou plusieurs éléments de la muqueuse endométriale (chorion, glandes, épithélium cylindrique). On distingue : [145]

- L'hyperplasie simple caractérisée par l'augmentation harmonieuse de l'épithélium glandulaire et du chorion normal. L'épaisseur de chaque face est supérieure à 3 mm, on rencontre parfois quelques difficultés à distendre la cavité utérine.

- L'hyperplasie glandulo-kystique qui se caractérise par la présence de petits kystes glandulaires avasculaires. La vascularisation les contourne et garde un aspect régulier.

- L'hyperplasie adénomateuse qui se traduit par une augmentation de la densité des orifices glandulaires à la surface de l'endomètre qui paraît dense à la pression. La vascularisation est très appauvrie et se traduit par un aspect blanchâtre.

- L'hyperplasie polypoïde (figure 25) : Le terme de polypoïde correspond à une description macroscopique (aspect vallonné de la surface de l'endomètre sans polype).

Les hypertrophies sont diffuses, prédominant au niveau des faces ou réparties de façon irrégulière sur une partie des faces. Différents aspects peuvent être associés entre eux. Un prélèvement endométrial pour analyse histologique doit être systématique.

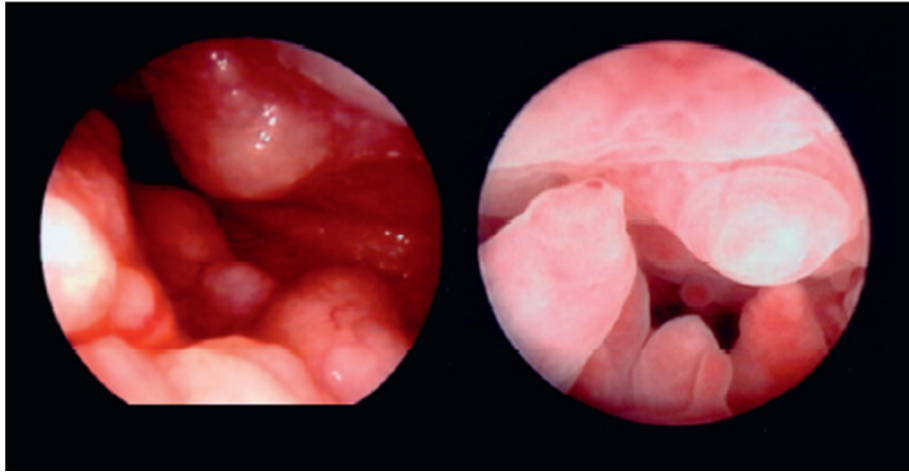


Figure 25: Aspect d'hypertrophie polypoïde à l'hystérocopie

4-1-2- Polypes :

Ce sont des tuméfactions molles, arrondies, sessiles ou pédiculées, de même couleur que la muqueuse voisine lorsque le polype est fonctionnel (figure 26). Le polype non fonctionnel a un aspect différent : plus ferme, moins vascularisé et de couleur grisâtre différente de l'endomètre. Ils peuvent être isthmiques, fundiques ou implantés dans la corne utérine. Ils peuvent être associés à une atrophie ou à une hyperplasie de l'endomètre. [145]

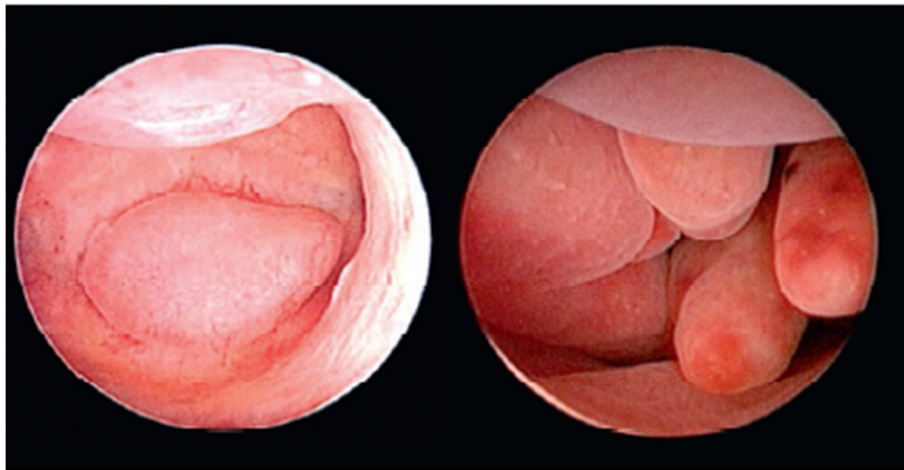


Figure 26: Aspect de polypes endométriaux à l'hystérocopie : À gauche, unique, sessile des fonds utérins et à droite multiples, pédiculés et congestifs.

4-1-3- Atrophies :

Le revêtement de la cavité utérine apparaît pâle et régulier, avec une vascularisation sous-jacente pauvre. De nombreuses pétéchies apparaissent sur la paroi à cause de sa fragilité (figure 27). Le prélèvement histologique est inutile car il ne recueille pas assez de matériel sauf par électrorésection opératoire.

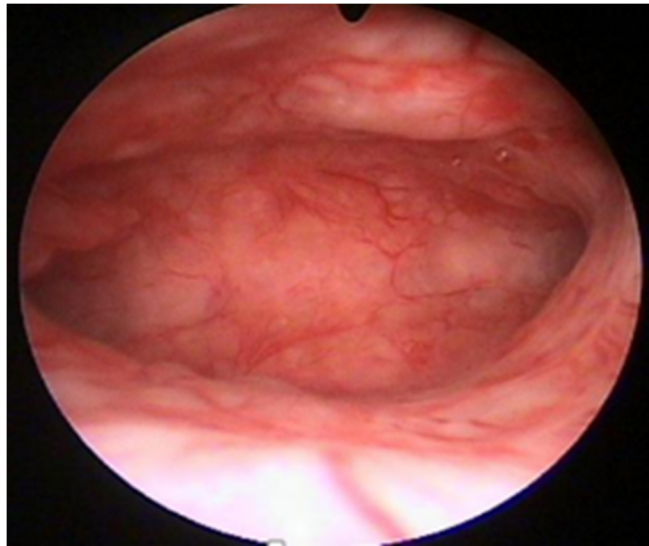


Figure 27: Aspect d'atrophie sous tamoxifène à l'hystérocopie

5.1.4. Cancer de l'endomètre :

L'aspect le plus évocateur est celui d'une lésion bourgeonnante avec végétations irrégulières et zones nécrotiques, saignant au contact, friable. La vascularisation est anarchique, en arbre mort, avec des vaisseaux dont la direction change brutalement à angle aigu. (Figure 28)

La visualisation d'une zone endométriale anfractueuse, friable, anarchiquement épaissie et saignant au contact est fortement évocatrice d'un néoplasie. D'autres aspects sont moins évocateurs : polype hyper vascularisé, muqueuse anormalement épaisse, hétérogène, dense avec une vascularisation accentuée et irrégulière.

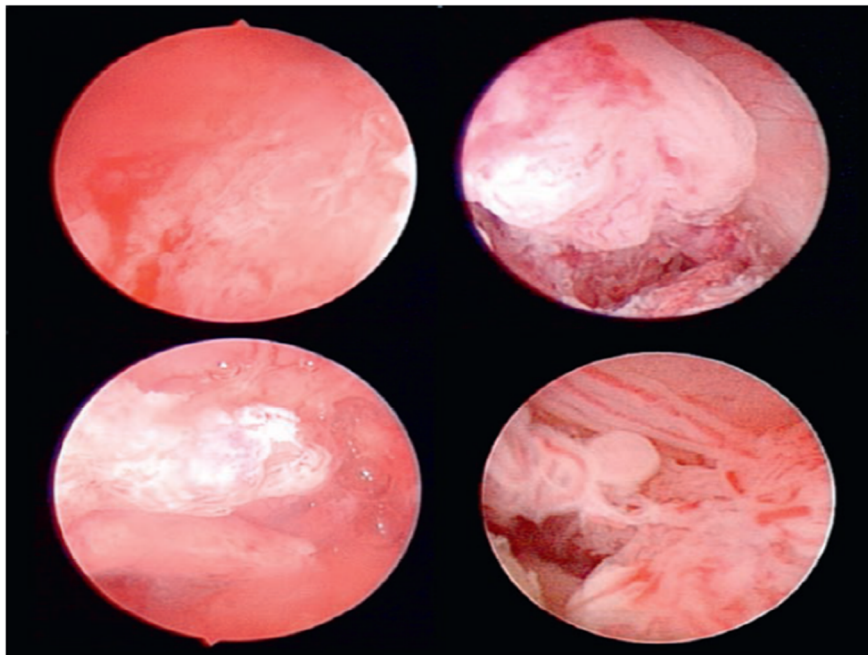


Figure 28: Aspect d'adénocarcinome de l'endomètre sous tamoxifène à l'hystérocopie: Aspects papillaires, toujours suspects. Noter la vascularisation anarchique et irrégulière, les plages blanchâtres donnant un aspect bicolore.

Les biopsies réalisées en ambulatoire, sans anesthésie ne sont pas profondes, seules les biopsies guidées par l'hystérocopie faites sous anesthésie générale à l'anse électrique autorisent une évaluation du myomètre sous-jacent. [145]

Dans une étude portant sur 94 cas de métrorragies post-ménopausiques menée par Sahbi et coll , l'hystérocopie a permis de suspecter le diagnostic de cancer de l'endomètre dans six cas parmi les dix cas d'adénocarcinome confirmés à l'histologie. Pour les autres cas, l'aspect hystérocopique a été en faveur d'un polype de l'endomètre dans un cas et d'une hyperplasie endométriale pour les trois autres. La sensibilité et la spécificité de l'hystérocopie en matière de diagnostic du cancer de l'endomètre sont respectivement égales à 60 et 93 %, kappa est égal à 0,48, ce qui témoigne d'une concordance modérée (p significatif). [146]

En dehors des complications classiques de l'hystérocopie (complications infectieuses, complications vasculaires, embolie gazeuse, hémodilution...), on rencontre deux problèmes spécifiques au cancer de l'endomètre :

- la présence de cellules néoplasiques dans la circulation après une hystérocopie curetage.
- la dissémination péritonéale.

L'hystérocopie comme moyen diagnostique augmente la pression intra-utérine. Ceci peut entraîner une dissémination des cellules endométriales malignes vers la cavité abdominale. [145]

L'interprétation des images endoscopiques est si claire et évidente que les risques de faux négatifs ou confusion avec d'autres lésions sont improbables. Dans leurs phases débutantes, les adénocarcinomes présentent une structure

bourgeonnante avec proliférations fines, saignant au contact, irrégulière et polylobulaire, partiellement nécrotique.

La muqueuse endométriale paraît épaissie et la vascularisation est également irrégulière et anarchique. Dans certaines formes d'adénocarcinomes bien différenciés, l'aspect peut se démarquer très clairement de l'endomètre normal, alors que dans d'autres cas, on peut même identifier des îlots de lésions hyperplasiques focales suspectes, des atypies avec un aspect spécifique en tâches de bougie (figure 29), pouvant facilement passer inaperçues lors d'une biopsie sans contrôle visuel. L'apparence macroscopique de l'endomètre ne peut préjuger des altérations cellulaires de la structure glandulaire, ce qui rend indispensable une confirmation histologique. [147]

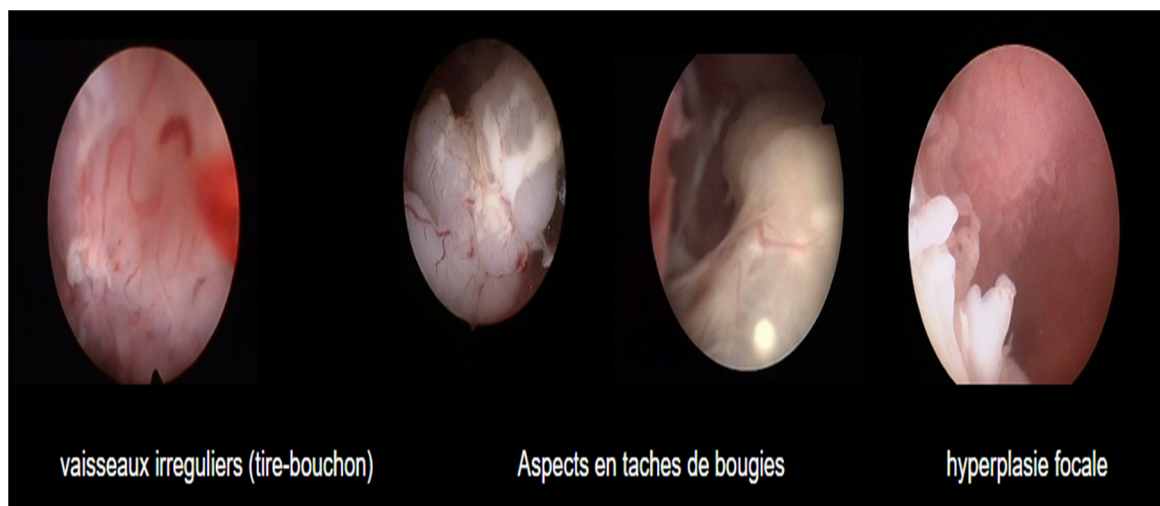


Figure 29: Aspects atypiques suspects du cancer de l'endomètre sous tamoxifène à l'hystérocopie

Le diagnostic histologique par des biopsies dirigées ou par curetage biopsique de l'endomètre est indispensable car aucune technique d'imagerie ne peut différencier de façon absolue caillot sanguin, hyperplasie et cancer de l'endomètre [128]

La biopsie de l'endomètre dirigée sous hystérocopie permet de faire le diagnostic du cancer de l'endomètre sous tamoxifène et de préciser le type et le grade histologique. Sa sensibilité est de 81-99 % et sa spécificité de 98 %.

Le curetage biopsique de l'endomètre associé à l'hystérocopie permet le diagnostic positif dans 95% des cas, grâce à l'étude histologique du produit de curetage, en précisant le type histologique et le grade de la tumeur. Cet examen se fait sous anesthésie générale, il intéresse la totalité de la muqueuse et permet une évaluation histologique complète. [148]

C'est un examen très ancien, toujours utilisé, il reste l'examen clef dans le diagnostic du cancer de l'endomètre. Son taux de faux négatif est faible, sa sensibilité évaluée est de 95%. Cette exploration peut être couplée à l'hystérocopie. On peut obtenir ainsi un véritable curetage orienté vers une lésion suspecte vue à l'hystérocopie. [149]

Le diagnostic histologique définitif est le plus souvent posé sur la pièce chirurgicale. L'examen extemporané de la pièce d'hystérectomie n'est pas recommandé, car la spécificité est faible tant sur l'infiltration du myomètre que sur le grade histologique. [150]

5. Biopsie de l'endomètre :

La biopsie de l'endomètre réalisée en ambulatoire est un prélèvement réalisé à l'aveugle. De nombreux instruments ont été commercialisés pour prélever la muqueuse endométriale, certains en plastique, d'autres en acier. Le prélèvement se fait par aspiration électrique, avec une seringue ou avec un piston interne. Un des instruments les plus utilisés en France actuellement est la pipelle de Cornier, qui permet de faire en ambulatoire un prélèvement histologique et/ou cytologique et la curette de Novack d'efficacité inférieure.

C'est une biopsie qui s'effectue sur une partie de l'endomètre à l'aveugle, contrairement au curetage qui peut être étagé, ou orienté vers une lésion endométriale préalablement localisée par l'hystérocopie.

Elle est peu utile et moins performante qu'une simple échographie. Son taux de faux négatifs est élevé, faussement rassurant, en particulier dans les anomalies endométriales focales retrouvées sous tamoxifène. [141]

Elle confirme le diagnostic sans l'éliminer si elle est négative, elle permet de préciser le grade histopronostique et de doser les récepteurs hormonaux. Si le col est infranchissable ou si les prélèvements reviennent négatifs ou douteux, il faudra réaliser un examen sous anesthésie générale permettant une meilleure appréciation clinique et surtout le curetage biopsique intéressant la totalité de la muqueuse et en permettant l'évaluation histologique complète. [16]

L'importance de la biopsie de l'endomètre par la pipelle de Cornier a été confirmée par une étude prospective portant sur 176 patientes consultant pour des métrorragies (23 % ménopausées et 77 % en pré-ménopause) réalisée par

Goldshmitt et coll qui comparent les résultats fournis par la biopsie par rapport au curetage.

Ces auteurs ont observé que les résultats obtenus par ces deux types d'examen étaient identiques dans 90 % des cas, c'est seulement dans 10 % des cas qu'on observait une discordance : dans 7 cas le diagnostic d'hyperplasie n'était pas apporté par la biopsie endométriale, dans 3 cas le curetage a ramené des polypes non observés à la biopsie et dans un cas le foyer d'hyperplasie n'était pas objectivé par le curetage. Pour ces auteurs, la sensibilité de la biopsie de l'endomètre versus curetage est de 82 %. [151]

En cas de suspicion d'anomalie endométriale, c'est le curetage biopsique surtout lorsqu'il est orienté par l'hystérocopie qui reste pour la majorité des auteurs l'examen clé confirmant ou infirmant une éventuelle pathologie de l'endomètre. En effet malgré la valeur attribuée à la biopsie endométriale, dans 10% des cas elle peut ramener un matériel insuffisant ininterprétable, alors que le curetage permet un diagnostic histologique.

L'hyperplasie passe assez souvent inaperçue à la biopsie de l'endomètre, ceci s'expliquant par la possibilité de juxtaposition dans ce type de lésions de foyers d'atrophie et d'hyperplasie. Quant à une éventuelle suspicion de néoplasie endométriale, il serait risqué d'utiliser la biopsie de l'endomètre qui pourrait ramener des fragments endométriaux prélevés à distance du néoplasme. [151] [152]



*Deuxième partie:
partie pratique*

I. Matériels et méthodes

Objectif de l'étude :

Le but de cette étude est de :

- Déterminer l'impact des anti-oestrogènes de synthèse notamment de tamoxifène sur la genèse du cancer de l'endomètre.
- Discuter la place de dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène.
- Comparer nos résultats aux données de la littérature et élaborer des recommandations pour la surveillance de l'endomètre sous tamoxifène.

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique portant sur 05 cas de cancer de l'endomètre qui ont été diagnostiqués sur une série de 23 cas de patientes bénéficiant de tamoxifène en tant que traitement adjuvant pour cancer du sein, et qui ont été adressées par le centre d'oncologie de Rabat Cheikha Fatma dans le cadre du dépistage du cancer de l'endomètre et de la prise en charge des patientes symptomatiques .

2. Cadre de l'étude :

Elle a été menée dans le service de Gynécologie-Obstétrique et d'Endoscopie de la maternité Souissi Rabat.

3. Période de l'étude :

Elle s'est déroulée sur une période de 04 ans, du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2017.

4. Population d'étude :

4.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude toutes les patientes traitées par tamoxifène dans le cadre du traitement adjuvant du carcinome mammaire hormonosensible adressées par le centre d'oncologie Cheikha Fatma de Rabat et ceci durant la période entre Janvier 2014 et Décembre 2017.

4.2. Critères d'exclusion :

Les dossiers incomplets ou non retrouvés n'ont pas été retenus.

5. Supports des données :

Les données cliniques, paracliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades, des données d'imagerie [échographie, hystérocopie..] et des comptes rendus anatomopathologiques.

6. Les paramètres étudiés :

- Age de la patiente.
- Antécédents gynéco-obstétricaux et médicaux.
- Date de survenue du cancer du sein et son traitement ; le type de chirurgie [partielle ou totale], la présence d'une radiothérapie associée, une éventuelle chimiothérapie et la prescription de tamoxifène.
- Tamoxifène prescrit : la dose quotidienne, la durée de prescription jusqu'au diagnostic du cancer de l'endomètre et la dose cumulée (correspondant à la durée du traitement en jours multipliée par la dose quotidienne en grammes).
- Symptomatologie gynécologique à l'origine de la consultation.

- Données de l'échographie.
- Données de l'hystéroscopie.
- Le résultat anatomopathologique de la biopsie et le résultat anatomopathologique définitif après chirurgie.

Nous essayerons d'exposer les différentes observations des 5 patientes, pour lesquelles le diagnostic de cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène a été confirmé histologiquement, et des 2 patientes qui ont présenté une hyperplasie atypique sous forme de tableaux :

Tableau 9: Caractéristiques cliniques des patientes

CAS	AGE	ANTECEDENTS	TYPE DE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN	TAMOXIFÈNE			SYMPTOMATOLOGIE GYNECOLOGIQUE
				Dose (mg)	Durée (années)	Dose cumulée (g/jours)	
<i>Cinq cas de cancer de l'endomètre</i>							
1	56 ans	-G6P4 -Ménopausée -contraception orale combinée pendant 10 ans -Fibrome sous-séreux (2010)	Néo du sein droit (CCI) en 2008 traité par : -Patey droit - Radio-chimiothérapie adjuvante. -TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	Métrorragies post-ménopausiques
2	55 ans	-Célibataire. -G0P0 -Ménopausée il y a 5 ans - HTA sous monothérapie (Triatec) depuis 6 ans - opérée pour pelvi péritonite secondaire à une masse ovarienne droite rompue	Néo du sein gauche en 2005 traité par : -Patey gauche -Radio-chimiothérapie adjuvante. - TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	- Métrorragies post-ménopausiques minimales - Douleurs pelviennes - Pollakiurie et dysurie.
3	66 ans	-Ménopausée depuis 13 ans -G7P6 -contraception orale combinée pendant 15 ans	Néo du sein gauche en 2007 traité par : -Patey gauche -Radio-chimiothérapie -TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	-Métrorragies post-ménopausiques

4	71 ans	-Ménopausée il y a 22 ans -G10P8 -cataracte opérée (l'œil gauche) -HTA sous bithérapie (Amlor et carvedilol) -Diabète depuis 2000 sous insuline -Thyroïdectomie pour goitre en 2004	Néo du sein gauche traité par : -Patey G -Radio-chimiothérapie -TMX	20 mg 1cp/j	3 ans	21,9	-Métrorragies post-ménopausiques de moyenne abondance -Leucorrhées fétides
5	64 ans	-Ménopausée depuis 15 ans. -G5P5 -Contraception orale pendant 15 ans -THS séquentiel pour Ostéoporose pendant 4 ans. -Diabète il y a 10 ans sous insulinothérapie	Néo du sein gauche traité par : -Patey G -Radiothérapie -TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	-Métrorragies post-ménopausiques de faible abondance à répétition faites de sang noirâtre
<i>Deux cas d'hyperplasie atypique</i>							
1	55 ans	-Ménopausée depuis 8ans. -G5P4	Néo du sein droit en 2010 : -Patey droit -Radio-chimiothérapie -TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	Métrorragies post-ménopausiques
2	67 ans	-Ménopausée depuis 17 ans. -G10P10 -HTA sous traitement -Diabète sous insuline -Insuffisance cardiaque gauche sous traitement	Carcinome canalaire infiltrant du sein droit (2009) : - Patey droit - Radio-chimiothérapie - TMX	20 mg 1cp/j	5 ans	36,5	Métrorragies post-ménopausiques de très faible abondance à répétition

Tableau 10: Caractéristiques paracliniques des patientes avec résultat anatomopathologique définitif

CAS	ECHOGRAPHIE PELVIENNE	HYSTEROSCOPIE	RESULTAT ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA BIOPSIE	RESULTAT ANATOMOPATHOLOGIQUE DEFINITIF
<i>Cinq cas de cancer de l'endomètre</i>				
1	-Hypertrophie de l'endomètre de 22 mm -Masse ovarienne de 32/30mm avec composante tissulaire charnue	-Visualisation de quelques zones d'hypertrophie endométriale -CBE	Adénocarcinome endométrioïde moyennement différencié de grade II de l'OMS	Adénocarcinome endométrioïde moyennement différencié de grade II de l'OMS, et de stade II infiltrant l'endomètre et plus de 50% du myomètre avec extension à l'isthme et au col utérin et invasion du chorion
2	-Epaississement endométrial de 17 mm hétérogène et irrégulier suspect -Kystes ovariens d'allure fonctionnels	- Structure hétérogène de l'endomètre avec vascularisation développée -CBE	Adénocarcinome endométrioïde de grade II de l'OMS	Adénocarcinome endométrioïde infiltrant moins de 50% du myomètre, curage ganglionnaire (-), de stade Ic de la FIGO et grade II de l'OMS
3	-Epaississement de l'endomètre à 18 mm	-Visualisation de la cavité utérine difficile gênée par le saignement -CBE	Adénocarcinome endométrioïde de grade II de l'OMS	Adénocarcinome endométrioïde infiltrant plus de 50% du myomètre, curage ganglionnaire(-) de grade II de l'OMS et de stade I de la FIGO

4	-Utérus de 82 cm, contours réguliers -Présence d'un épaissement hétérogène et irrégulier de l'endomètre mesurant 34 mm	HSC diagnostique+ biopsie : Hypertrophie de l'endomètre d'aspect suspect en contact avec une vascularisation anarchique	Adénocarcinome endométrioïde de grade II de l'OMS	Adénocarcinome endométrioïde de 4,4 cm de grand axe, infiltrant l'endomètre et moins de 50% du myomètre avec extension à l'isthme et la corne utérine gauche, curage pelvien (-) de stade I de la FIGO, il est moyennement différencié de grade II de l'OMS
5	-Formation échogène irrégulière occupant la cavité mesurant 61,7/21mm -Epaississement endométrial de 23 mm	HSC diagnostique + biopsie : Hyperplasie de l'endomètre suspecte avec vaisseaux irréguliers	Adénocarcinome endométrioïde de grade I de l'OMS	Adénocarcinome endométrioïde infiltrant moins de 50% du myomètre de stade I de la FIGO et de grade I de l'OMS
<i>Deux cas d'hyperplasie atypique</i>				
1	Epaississement de l'endomètre à 16 mm	-HSC diagnostique : aspect hypertrophique de l'endomètre -CBE	-Aspect d'endomètre prolifératif avec hyperplasie atypique simple	-Hystérectomie interannexielle -Hyperplasie atypique simple avec absence de signes de malignité
2	Epaississement irrégulier de l'endomètre de 20 mm	-Image hypertrophique localisée de l'endomètre -Biopsie de l'endomètre	-Aspect histologique d'hyperplasie atypique de l'endomètre	-Hystérectomie interannexielle -Hyperplasie atypique de l'endomètre sans signes de malignité

II. Résultats

1. Aspects épidémiologiques

1.1. Fréquence :

Durant une période de 4 ans (s'étalant du 01/01/2014 au 31/12/2017), 05 cas de cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués parmi 23 patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein au service de Gynécologie –Obstétrique et d'Endoscopie de la maternité Soussi Rabat.

La fréquence du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène calculée est de 21,7 %.

Les autres lésions endométriales étaient représentées par : 02 hyperplasies atypiques (8,7%), 10 polypes (43,5%) et 06 atrophies glandulo-kystiques (26%).

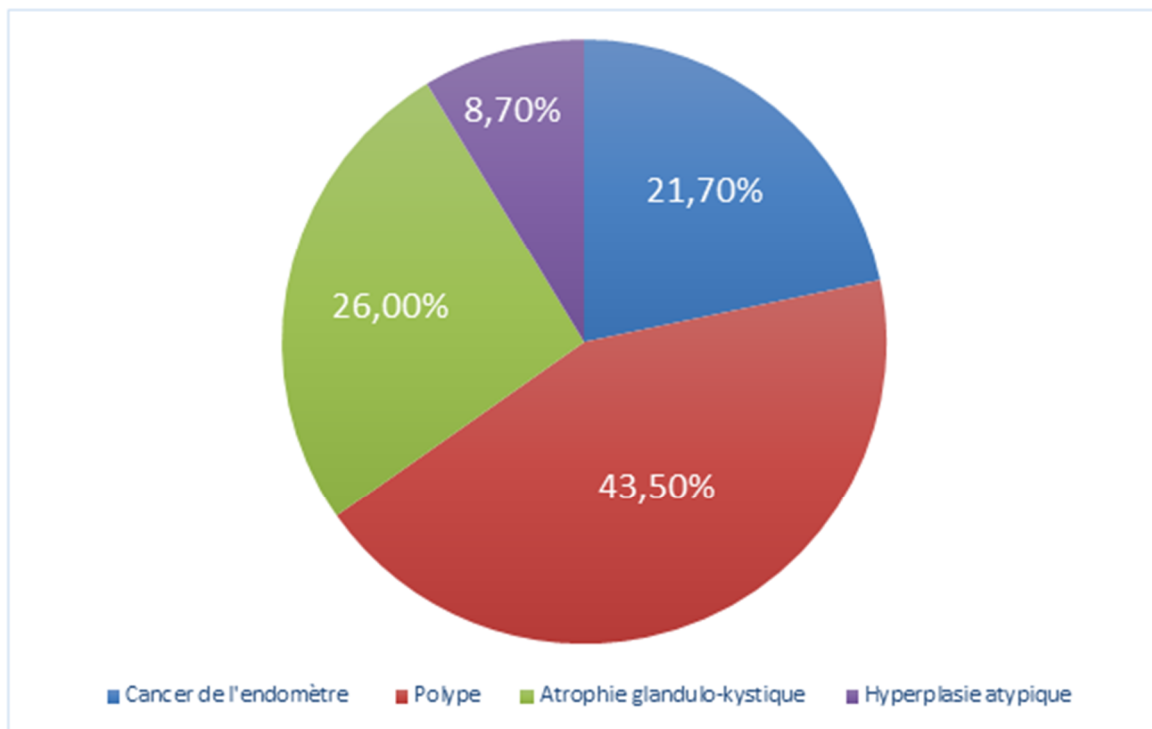


Figure 30: Fréquence du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène

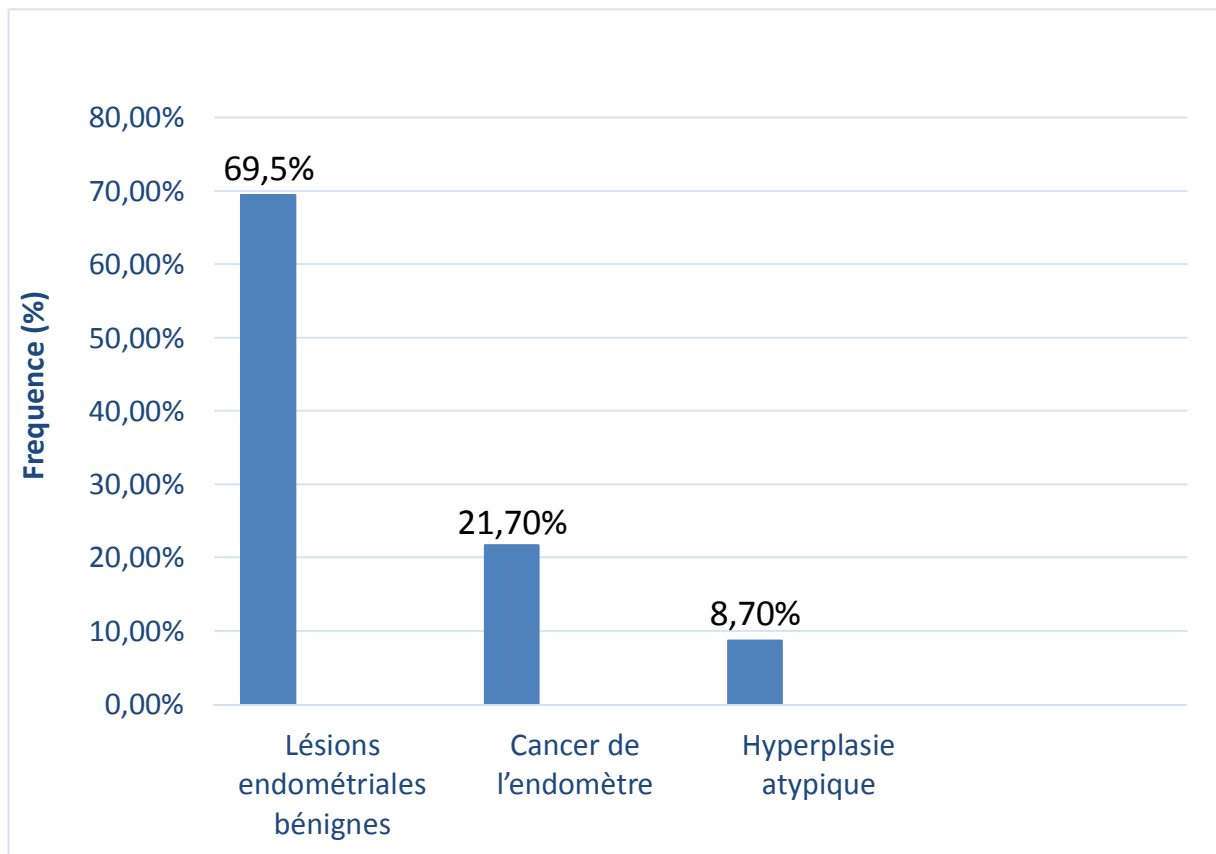


Figure 31: Répartition des différentes lésions endométriales sous tamoxifène

1.2. Age :

Dans notre série d'étude, l'âge moyen de toutes les patientes est de 54 ans avec des âges extrêmes allant de 42 ans à 71 ans.

L'âge moyen de nos cinq patientes, lors du diagnostic de cancer de l'endomètre est de 62,4 ans avec des âges extrêmes allant de 55 ans à 71 ans.

1.3. Statut ménopausique :

Dans notre série d'étude, 6 patientes étaient pré-ménopausées (soit 26%) et 17 patientes étaient post-ménopausées (soit 74%)

Pour les cinq patientes, elles étaient toutes ménopausées à la date du diagnostic du cancer de l'endomètre (100%).

Les deux patientes présentant une hyperplasie atypique de l'endomètre étaient aussi ménopausées.

1.4. Traitement du cancer de sein :

Toutes les patientes avaient un cancer du sein infiltrant non métastatique hormonosensible pour lequel elles avaient bénéficié d'une chirurgie mammaire non conservatrice (type Patey) complétée par une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante et une hormonothérapie à base de tamoxifène, sauf pour une seule patiente (cas n 5) qui a reçu uniquement de la radiothérapie avec tamoxifène en adjuvant.

1.5. Tamoxifène :

Toutes les patientes ont reçues du tamoxifène à la dose quotidienne de 20 milligrammes.

La durée moyenne de prescription est de 4ans et 6 mois avec la plus courte durée de 3 ans et la plus longue durée de 5 ans.

La dose cumulée moyenne est de 33,6 grammes/jours avec une dose cumulée maximale de 36,5 grammes/jours.

Tous les cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués alors que les patientes prenaient toujours du tamoxifène.

1.6. Antécédents gynéco-obstétricaux :

1.6.1. Parité :

Dans le groupe des cinq patientes présentant un cancer de l'endomètre, 80% étaient multipares, la parité des femmes incluses dans l'étude variait entre 0 et 8 enfants avec une moyenne de 4,6 enfants.

Une seule patiente (cas n2) était nullipare et célibataire.

1.6.2. Contraception orale :

La notion de contraception orale a été retrouvée chez 3 patientes (cas n1, cas n3 et cas n5).

La durée moyenne de contraception orale chez ces patientes est de 13 ans.

1.6.3. Traitement hormonal substitutif (THS) :

Une seule patiente (cas n5) était sous THS pendant 4 ans pour ostéoporose avant le diagnostic de son cancer du sein.

1.6.4. Autres :

- Une patiente (cas n1) présentait un fibrome sous-séreux non opéré.
- Aucune des patientes n'avait un syndrome des ovaires polykystiques.
- Aucune patiente n'avait des antécédents familiaux de cancer de l'endomètre.

1.7. Antécédents médicaux

1.7.1. Diabète et hypertension artérielle :

Dans notre série d'étude, 60% des patientes avaient des antécédents de diabète et/ou d'hypertension artérielle.

Pour les cinq cas diagnostiqués d'un cancer de l'endomètre sous tamoxifène : deux patientes (cas n4 et cas n5) avaient un antécédent de diabète sous insulinothérapie et deux patientes (cas n2 et cas n4) avaient un antécédent d'HTA sous traitement.

Une des deux patientes présentant une hyperplasie atypique (cas n2) avait un antécédent de diabète et d'HTA sous traitement.

2. Circonstances de découverte :

2.1. Surveillance sous tamoxifène :

Aucun cas de néoplasie endométriale (0% des cas) n'a été diagnostiqué dans le cadre de la surveillance par échographie chez les patientes asymptomatiques de notre série d'étude.

2.2. Symptomatology gynécologique :

2.2.1. Métrorragies :

Dans notre série d'étude, les métrorragies représentaient 52% de la symptomatology gynécologique à l'origine de la consultation.

Les métrorragies étaient le motif exclusif de consultation chez les cinq patientes de notre série présentant le cancer de l'endomètre sous tamoxifène (100% des cas), elles sont de faible à moyenne abondance. Elles sont isolées et constituent la seule circonstance de découverte dans 60% des cas.

Les deux cas d'hyperplasie atypique étaient aussi révélés par des métrorragies post-ménopausiques.

2.2.2. Douleurs pelviennes :

Dans notre série d'étude, quatre patientes (soit 17%) ont présenté des douleurs pelviennes.

Une seule patiente (cas n2) parmi les 5 cas diagnostiqués d'une néoplasie endométriale a présenté des douleurs pelviennes associées aux métrorragies post-ménopausiques.

2.2.3. Leucorrhées :

Une seule patiente (cas n 4) a présenté des leucorrhées qui étaient fétides, et associées aux métrorragies.

2.2.4. Autres signes cliniques :

Dans notre série d'étude, une seule patiente a présenté une constipation associée aux douleurs pelviennes.

Parmi les cinq cas présentant un cancer de l'endomètre sous tamoxifène, une patiente (cas n2) a consulté pour des signes urinaires à type de pollakiurie et dysurie associés à des métrorragies post-ménopausiques.

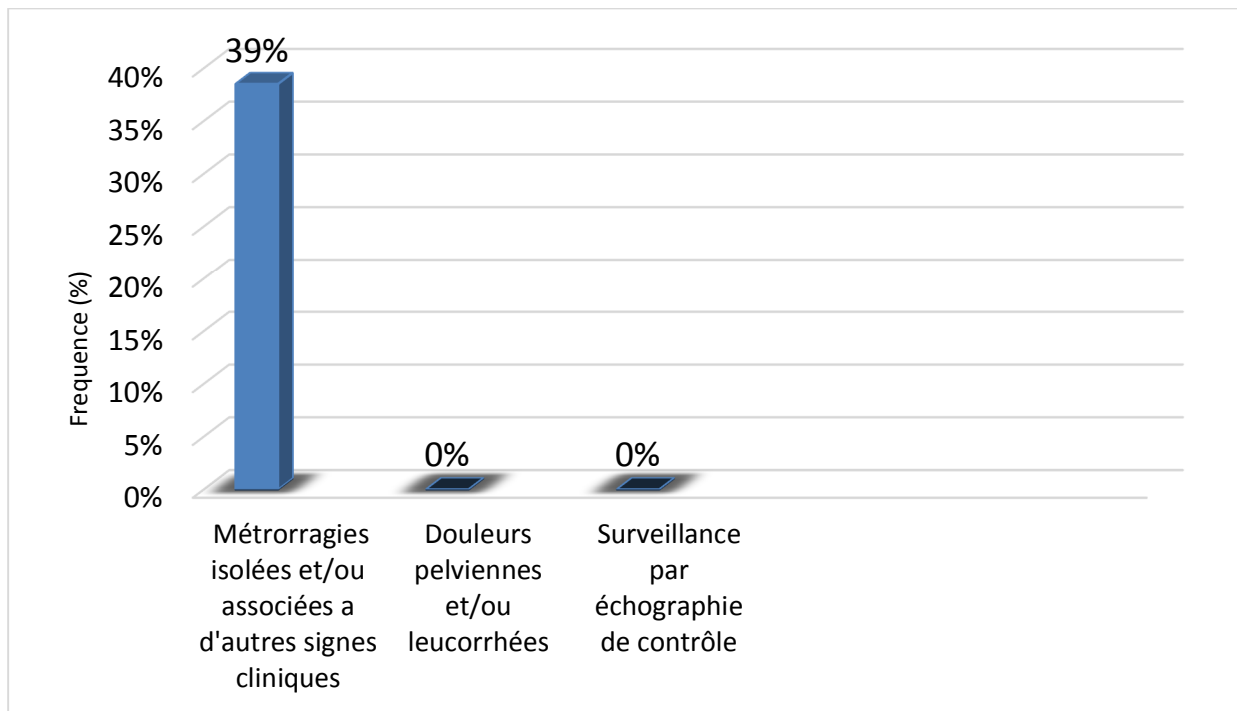


Figure 32: Fréquence des signes de découverte du cancer de l'endomètre sous tamoxifène

3. Caractéristiques paracliniques :

3.1. Echographie pelvienne :

Dans notre série d'étude, l'échographie pelvienne a été réalisée chez les 23 patientes, il s'agissait d'une échographie par voie endovaginale ou sus pubienne qui avait montré un épaissement endométrial d'une moyenne de 18 mm avec des extrêmes allant de 11 mm à 34 mm. Cet épaissement était suspect hétérogène et irrégulier chez 7 patientes (soit 30% des cas).

Pour les cinq cas présentant un cancer de l'endomètre sous tamoxifène, l'échographie avait objectivé un épaissement endométrial d'une moyenne de 22,8 mm avec des extrêmes de cette épaisseur allant de 17mm à 34 mm. Cet épaissement de l'endomètre était suspect chez deux patientes (cas n2 et cas n4).

Une seule patiente (cas n5) présentait une formation échogène irrégulière occupant la cavité utérine.

Deux patientes présentaient des atteintes ovariennes :

- Cas n1 présentait une masse ovarienne.
- Cas n2 présentait des kystes ovariens d'allure fonctionnels.

Pour les deux cas d'hyperplasie atypique, l'échographie a objectivé un épaissement endométrial de 16 mm et 20 mm.

3.2. Hystéroskopie :

L' hystéroskopie a été réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé chez les 05 cas de cancer de l'endomètre, une hypertrophie endométriale suspecte chez 40 % des patientes (cas n4 et cas n5) ayant bénéficié de biopsies dirigées.

Les 3 autres patientes (cas n1, cas n2 et cas n3) ont bénéficié d'un curetage biopsique de l'endomètre (CBE) sous hystéroskopie.

Pour les deux cas d'hyperplasie atypique, l'hystéroskopie a visualisé un aspect hypertrophique de l'endomètre et elle a été complétée par un curetage biopsique (cas n 1) et une biopsie de l'endomètre (cas n2).

3.3. Résultat anatomopathologique :

Le type histologique retrouvé dans chez les 05 cas de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est l'adénocarcinome endométrioïde, soit 100% des cas.

80% de ces adénocarcinomes endométrioïdes étaient de stade I, dont un stade Ic chez une seule patiente (cas n2).

Pour le grade histologique, on a retrouvé le grade II chez 80% des cas et un grade I chez 20% des patientes.

III. Discussion

1. Aspects épidémiologiques :

1.1. Fréquence :

L'incidence annuelle du cancer de l'endomètre sous tamoxifène est de 1,6 pour 1000 femmes.

Dans notre service, nous avons répertorié 05 cas de cancers de l'endomètre sur 23 cas de patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein soit 21,7%.

Ce résultat supérieur à celui retrouvé dans la littérature peut être expliqué par la faible population d'étude et le petit nombre de cas.

1.2. Age :

L'âge moyen de nos patientes lors du diagnostic de cancer de l'endomètre est de 62,4 ans et elles sont toutes ménopausées. Aucune patiente pré-ménopausée dans notre série d'étude n'a présenté un cancer de l'endomètre, ce qui concorde avec les données de la littérature.

1.3. Facteurs de risque classiques :

Dans les 05 cas de cancer de l'endomètre sous tamoxifène de notre série d'étude, 60% des patientes présentent des facteurs de risque dont 02 hypertendus, 02 diabétiques sous insulinothérapie, une nullipare et 02 sous traitement hormonal substitutif.

L'obésité est un facteur de risque potentiel du cancer de l'endomètre. Cependant, nous n'avons pas pu étudier ce facteur, puisqu'il n'a pas été mentionné dans tous les dossiers.

Dans notre série, l'utilisation de contraceptifs oraux et la multiparité ne semblent pas être des facteurs protecteurs du carcinome endométrial sous tamoxifène. Trois patientes ayant présenté un cancer de l'endomètre étaient sous contraception orale pour une longue durée (plus de 10 ans).

L'association de ces facteurs de risque classiques à l'utilisation de tamoxifène majore le risque du cancer de l'endomètre sous tamoxifène, ce qui confirme les données de la littérature.

2. Facteurs de risque du cancer de l'endomètre sous tamoxifène: dose et durée :

2.1. Dose :

Une des questions concernant l'utilisation du tamoxifène est sa posologie, en tenant compte du rapport entre son efficacité clinique et ses effets délétères. Plusieurs auteurs, dont Buckley en 1989 ne retrouvent pas de variation significative dans les taux de rémission obtenus avec des posologies variant entre 20 et 40 mg/j. [153]

Les résultats de la méta-analyse de « the EBCTCG » [3] montrent qu'il n'y a pas de bénéfice thérapeutique au-delà de la dose de 20mg. Par contre des complications gynécologiques majeures dont des cancers endométriaux ont été rapportées dès 1989 de manière significativement plus fréquente à 40 mg qu'à 20mg/j.

La dose préconisée actuellement est de 20 mg/j.

La dose quotidienne de tamoxifène n'affecte pas le risque de cancer de l'endomètre quand la durée totale d'utilisation est prise en compte.

Le risque relatif de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est significativement associé avec la dose totale cumulée de tamoxifène. La dose cumulée de tamoxifène est calculée en multipliant la dose quotidienne (en grammes) par la durée du traitement (en jours).

Ce risque devient significatif pour des doses cumulées supérieures à 7,5g (soit 20 mg par jour pendant 1 ans) pour Mignotte, ou 15g (soit 20 mg par jour pendant 2 ans) pour Bernstein et Van Leeuwen ; il augmente avec la dose cumulée, particulièrement quand on dépasse 30g de tamoxifène (soit 20 mg par jour pendant 4 ans). [45][48][40]

La dose cumulée de 15g semble apparaître comme une dose seuil à partir de laquelle le risque relatif augmente potentiellement (tableau 12) [21]. Selon De Muylder, l'influence de la dose cumulée de tamoxifène sur l'apparition d'hyperplasie et de néoplasie était notable : 60% des hyperplasies-néoplasies constatées dans son étude (8 hyperplasies et 2 adénocarcinomes) surviendraient pour des doses supérieures à 15g (soit, pour une dose de 20mg/j, une durée de plus de 2 ans de traitement). [104]

D'autre part, deux autres équipes ont indiqué, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une dose cumulée inférieure à 36,5 g/jours et un risque de 4,06 et 6,09 pour une dose cumulée supérieure à 36,5 g/jours (soit 20 mg/jour pour une durée de traitement supérieure à 5 ans). [43][48]

Dans une étude rétrospective menée en 2004 au Japon, on a répertorié au niveau de dix hôpitaux 56 cas de cancer de l'endomètre sous tamoxifène dont 7 patientes avaient une dose cumulative de 10g/jours, 20 patientes avaient une

dose totale cumulée comprise entre 10 et 29 g/jours et 29 patientes avaient une dose cumulative supérieure à 30 g/jours. [154]

Bergman observe judicieusement que l'effet de la dose cumulée de tamoxifène reflète l'effet de la durée du traitement, car la dose quotidienne n'est pas significativement associée avec le risque de cancer de l'endomètre. Ceci implique que la perspective de prolonger la durée du traitement de 5 à 10 ans, à la faveur de l'étude ATLAS, et partant de l'augmentation de la dose cumulée va certainement remettre au goût du jour la problématique de la surveillance de l'endomètre sous tamoxifène car il est attendu une augmentation des cancers de l'endomètre. [49][68]

Dans notre étude portant sur les cinq cas de cancer de l'endomètre, quatre patientes avaient des doses cumulées de tamoxifène de 36,5 grammes par jours et une seule patiente avait une dose cumulée de 21,9 grammes par jours. Le risque du cancer de l'endomètre augmente donc significativement pour une dose cumulée de 36,5 grammes par jours (soit pour une dose de 20 mg/j et une durée de 5 ans de traitement).

2.2. Durée :

Le risque de cancer de l'endomètre semble augmenter avec la durée d'emploi du tamoxifène. C'est particulièrement vrai pour une durée de prescription de tamoxifène supérieure à 5 ans, avec des risques relatifs qui doublent au minimum. Par exemple, dans l'étude cas-témoin de Bernstein, le risque relatif est de 1,9 pour une durée de traitement de 2 à 5 ans et monte à 4,2 quand la durée dépasse 5 ans. [48]

L'incidence des lésions précancéreuses semble plus corrélée à la durée du traitement, comme l'indique Neven où les patientes traitées depuis moins de 3 ans par tamoxifène ne présentaient pas d'hyperplasie de l'endomètre contre 12,5% des patientes traitées depuis plus de 3 ans. [106]

L'intervention de la durée du traitement dans l'importance du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène, pourrait expliquer la différence des risques relatifs selon les études. Par exemple, Mignotte [45] a trouvé un RR de 4,9 qui est supérieur à celui de Van Leeuwen [40] (RR=1,3) ; il explique cette différence par des durées de traitement de tamoxifène supérieures dans son étude (durée médiane de 50 mois contre 19 mois respectivement). De même, le risque relatif à 13,8 dans l'étude de Mignotte pourrait s'expliquer par une durée d'utilisation du tamoxifène plus longue chez les cas que les témoins (50 mois contre 34). Selon Bergman, Le risque relatif est estimé à 2 pour 1 ou 2 ans de tamoxifène, il est de l'ordre de 4 à 7 pour les traitements plus longs. [49] (Tableau 11)

Pour Fisher et al. [1], le risque relatif reste constant quelle que soit la durée de traitement par tamoxifène. Différents travaux et notamment les études cas-témoins néerlandaise [40] et française [43] témoignent d'une augmentation du risque relatif en fonction de la durée de traitement. Le risque relatif est alors estimé de 2,3 (1,5 dans l'étude française) pour une durée de traitement de moins de 5 ans et de 3 (3,5) après 5 ans.

Selon Curtis en 2004, le risque relatif du cancer de l'endomètre est multiplié par quatre pour une durée de traitement inférieure ou égale à cinq ans et multiplié par huit en cas de prolongation du traitement au-delà de cinq ans. [155]

La durée optimale de traitement n'a pas encore été déterminée .Savoir si l'on doit prolonger le traitement au-delà de 5 ans reste toujours une question

d'actualité, bien que le « *National Cancer Institute* » ait annoncé en 1995 que 5ans de Tamoxifène constituait le traitement adjuvant standard, anticipant ainsi les résultats d'essais ultérieurs. [156]

Deux essais récents viennent apporter de l'eau dans le moulin d'une hormonothérapie prolongée : « *ATLAS* » (publiée dans le Lancet le 5 décembre 2012, modifiée en 2013) et « *ATTOM* » (présentée à l'ASCO en mai 2013) mais remettent en question << la sécurité d'emploi >> du traitement adjuvant au-delà de 5ans. Ces deux essais assez similaires concluent tous les deux à un bénéfice significatif, non seulement en termes de diminution du risque de récurrence de cancer du sein, mais également en termes de survie après 10 ans par rapport à 5 ans de traitement. Cependant, comme prévu chez les femmes traitées pendant 10 ans, une incidence plus élevée de carcinome de l'endomètre (3,1 contre 1,6%) ainsi qu'une mortalité accrue consécutive (0,4 contre 0,2%) ont été constatées. Le risque d'embolie pulmonaire était également plus élevé en cas de traitement prolongé. [68][69]

L'American society of clinical oncology (ASCO) recommande pour les femmes qui sont pré- ou péri-ménopausées et ont reçu 5 ans de tamoxifène adjuvant, de se voir offrir une durée totale de 10 ans de tamoxifène et pour les femmes qui sont ménopausées et qui ont reçu 5 ans de tamoxifène adjuvant, elles devraient avoir le choix de continuer le tamoxifène ou de passer à un inhibiteur de l'aromatase pendant 10 ans de traitement. [157]

Le centre français de lutte contre le cancer Léon Bérard recommande d'optimiser la compliance au traitement par tamoxifène afin d'éviter les récurrences locales ou à distance, il rapporte un pourcentage de 49% seulement de prise correcte pendant 4,5 ans et insiste sur une durée totale de traitement par tamoxifène de 5 ans au minimum.

La durée préconisée actuellement reste donc toujours limitée à 5ans. [158]

Dans notre série, pour les cinq cas présentant un cancer de l'endomètre, la durée moyenne de prescription était de 4ans et 6 mois avec la plus longue durée de 5 ans retrouvée chez 80% des patientes, ce qui concorde avec les données de la littérature et confirme l'effet de l'augmentation de la durée de prise de tamoxifène sur le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

Tableau 11: Risque relatif de cancer de l'endomètre corrélé à la durée du traitement par tamoxifène

Auteurs	Durée du traitement	Risque relatif (comparé aux patientes sans tamoxifène)
Van Leeuwen 1994	>2ans	2,3
Sasco 1996	2-5 ans	1,5
Bernstein 1999	2-5ans	1,9
Bergman 2000	2-5ans	2,0
Curtis 2004	<5ans	4
Van Leeuwen 1994	>5ans	3,0
Sasco 1996	>5ans	3,5
Mignotte 1998	>5ans	13,8
Bernstein 1999	>5ans	4,2
Bergman 2000	>5ans	6,9
Curtis 2004	>5ans	8
Anthony J. Swerdlow 2005	≥5ans	3,6

Tableau 12: Risque relatif de cancer de l'endomètre en fonction de la durée et la dose totale de tamoxifène administrée [21]

	Cas	Témoins	RR
Durée (mois)			
Jamais	75	227	1,0
<12	6	28	0,6 (0,2-1,7)
13-24	7	14	1,9 (0,6-5,8)
25-60	7	12	2,2 (0,8-6,5)
> 60	3	4	3,0 (0,6-15,8)
Dose totale (Mg)			
0	75	227	1,0
1 – 8670	3	17	0,7 (0,2 -2,3)
8671 – 14680	5	16	0,8(0,12-2,6)
14681 -31720	8	12	2,5 (0,9-7,1)
>31720	7	13	2,1 (0,7-0,6)

3. Existe-t-il un dépistage systématique du cancer de l'endomètre?

Au Maroc, le cancer du sein constitue un réel problème de santé publique, compte tenu du profil épidémiologique spécifique au Maghreb, il existe une augmentation considérable de l'incidence du cancer du sein ; le centre de recherche sur le cancer (IARC) prévoit une augmentation de sa fréquence de 60 % entre 2012 et 2030. [159]

Plus encore, à la lumière de l'étude ATLAS, il est établi que la prolongation de la durée de prise de tamoxifène, dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein de 5 à 10 ans, améliorerait encore davantage la survie globale et la survie sans récurrence, particulièrement après 10 ans ; ce qui peut engendrer une augmentation de l'incidence des lésions endométriales précancéreuses et cancéreuse de l'endomètre. [68]

Tous ces éléments sous-tendent une utilisation croissante du tamoxifène. L'augmentation de l'incidence du cancer du sein au Maroc, conjugué à la probable prolongation de la durée de traitement par tamoxifène, selon les données de l'étude ATLAS [81], augure d'une augmentation de fréquence de lésions carcinomateuses ou précancéreuse de l'endomètre sous tamoxifène.

Une surveillance pourrait ainsi être proposée dont les modalités précises restent à définir. Le rapport bénéfice - risque n'est toutefois pas déterminé.

Le problème actuel est donc de savoir comment surveiller ces patientes sous tamoxifène afin de dépister précocement une pathologie gynécologique en l'occurrence le cancer de l'endomètre en rapport avec ce médicament.

3.1. Discussion de la pertinence d'un dépistage :

Le but du dépistage d'un cancer est de détecter la maladie le plus tôt possible, à un stade précoce et curable chez des femmes asymptomatiques.

En effet, pour introduire une procédure de dépistage dans la pratique, certaines conditions sont requises, à savoir :

1. La pathologie que l'on cherche à éviter doit poser un problème de santé dans la population étudiée.
2. Un examen fiable (critère de référence) est indispensable pour définir ce problème de santé.
3. La prévalence de la pathologie doit être connue dans la population cible.
4. La mesure réalisée par le test doit être fiable (évaluation technique).
5. La valeur diagnostique du test doit être satisfaisante.

6. Une intervention efficace préventive ou curative au stade préclinique doit exister l'application de cette intervention dans la population dépistée doit améliorer le pronostic.

7. Le dépistage, les interventions complémentaires et le traitement doivent être acceptable par la population et réalisable dans le système de soins.

8. Les avantages et les inconvénients de la procédure de dépistage doivent être pris en compte avant son introduction dans la pratique.

Ainsi, organiser un dépistage quand le ratio coût / bénéfice n'est pas prouvé, et quand les conditions pré-requises, cités plus haut, n'ont pas été satisfaites est difficilement concevable et, donc inapproprié pour l'endomètre chez les patientes sous tamoxifène.

À ce jour, aucune étude évaluant l'effet des modalités de dépistage du cancer de l'endomètre sur la mortalité chez les femmes prenant du tamoxifène pour la prise en charge ou la prévention du cancer du sein n'a été publiée. En attendant que d'autres études, spécialement dédiées à la question, lèvent le voile sur les zones d'ombres entourant la prévalence exacte du cancer de l'endomètre sous tamoxifène, il serait plus logique, plutôt que d'envisager un dépistage systématique, au sens compagne de dépistage, de proposer une surveillance adaptée de l'endomètre. Il faut tenir compte de la prévalence des lésions endométriales, de leur nature, des moyens mis en œuvre pour entreprendre cette surveillance (en terme de coût directs et indirects, de temps consacré à cette surveillance par l'équipe soignante, de disponibilité de ces outils diagnostiques, etc. ...)

Cette surveillance doit être idéalement allégée, en ambulatoire avec le minimum d'examens invasifs, à un rythme espacé pour faire adhérer les patientes à cette surveillance.

Par ailleurs, l'idéal serait de distinguer, parmi les patientes soumises au tamoxifène, une population cible constituée de patientes à risque de développer les lésions à potentiel dégénératif, afin d'optimiser la surveillance et le dépistage parmi ce groupe de patientes et de satisfaire un ratio coût/bénéfice.

Certains auteurs préconisent un suivi régulier et un dépistage rigoureux, même en l'absence de symptômes, car il leur semble inacceptable, compte tenu du risque faible mais réel de cancer de l'endomètre chez ces femmes ayant déjà subi un cancer du sein et craignant de développer un second cancer, d'attendre la progression d'éventuelles lésions précancéreuses en carcinome invasif.

L'utilité du dépistage systématique du cancer de l'endomètre est donc posée. Par contre, le dépistage du cancer de l'endomètre par des examens paracliniques chez des patientes asymptomatiques traitées par tamoxifène reste controversé. [160] [161]

Dans une étude réalisée en 2013, il a été signalé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patientes symptomatiques et asymptomatiques recevant du tamoxifène en ce qui concerne la prévalence de polypes ($P = 0,15$) et la prévalence du cancer de l'endomètre ($P = 0,08$). On a conclu par conséquent à l'intérêt d'un suivi adéquat des patientes asymptomatiques traitées au tamoxifène, avec une résection des polypes qui devrait être effectuée puisque le risque de dégénérescence de ces polypes existe. [162]

D'autres auteurs insistent, au contraire, sur le fait que le nombre de cancers de l'endomètre dans la littérature est faible, que le risque annuel de cancer de l'endomètre, pour une femme traitée pour cancer du sein, est de 2 à 3 femmes sur 1000. Le diagnostic est fait dans plus de 75 % des cas à un stade I et pour lequel les taux de survie à 5 ans sont de 80 à 90 %. La grande fréquence des anomalies endométriales bénignes découvertes sous tamoxifène ainsi que le ratio coût / bénéfice du dépistage systématique est mauvais, en terme de coût, de gestes invasifs inutiles et de complications éventuelles pour un résultat faible. Pour tout ceci, ils recommandent une prise en charge rapide uniquement chez les femmes présentant des métrorragies post-ménopausiques ou chez les groupes à risque ayant des lésions endométriales préexistantes. [163]

La prise de tamoxifène reste associée à une augmentation significative de l'incidence du cancer de l'endomètre ayant justifié la réalisation d'un dépistage systématique par échographie chez les patientes sous tamoxifène dans les années 1990—2000. Ce dépistage s'est heurté à la grande fréquence des anomalies endométriales bénignes augmentant l'épaisseur de l'endomètre et engendrant un grand nombre de faux-positifs. De plus, le cancer de l'endomètre survenant sous tamoxifène évolue lentement et garde un bon pronostic. Il n'est pas prouvé qu'une détection précoce de ces cancers avant l'apparition de métrorragies modifie de façon significative leur évolution.

Selon une étude prospective récente réalisée en Egypte et publiée en 2016, portant sur 100 patientes dont 36 (36%) étaient symptomatiques et 64 (64%) étaient asymptomatiques. Des anomalies endométriales ont été observées chez 72,22% des patientes du groupe symptomatique et chez 50% des patientes du groupe asymptomatique ($P = 0,031$). Tous les cas de carcinome de l'endomètre

(trois cas) étaient symptomatiques. Cependant, 60,9% des patientes qui avaient une hyperplasie et 56,3% des polypes étaient asymptomatiques. On a donc conclu à l'intérêt de réaliser un dépistage systématique chez toutes les femmes sous tamoxifène puisque la plupart des lésions endométriales ont été retrouvées chez des groupes asymptomatiques, préférentiellement au moyen de l'hystérocopie avec biopsies dirigées. [164]

Dans une autre série d'étude réalisée à l'université Shiraz en Iran durant la période 2004-2006, les principales histologies retrouvées à 1 an sur des biopsies systématiques effectuées chez 107 patientes ménopausées sous tamoxifène, symptomatiques ou pas, révélaient environ 72 % de causes fonctionnelles (atrophie endométriale) et près de 20 % d'hyperplasie atypique aux dépens des patientes asymptomatiques (71%). Aucun cas de néoplasie endométriale n'a été objectivé. [165]

En 2015, le congrès européen du cancer (EEC) à Vienne, a précisé l'intérêt d'un examen gynécologique annuel couplé préférentiellement à une échographie pelvienne réalisée par un gynécologue expérimenté dans le cadre du dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène. [166]

Selon les dernières recommandations de l'ACOG en 2016 (l'American College of Obstetricians and Gynecologists), la surveillance de l'endomètre sous tamoxifène n'a pas démontré une efficacité dans la détection précoce du cancer de l'endomètre. Elle n'est indiquée que pour les patientes qui ont été identifiées à risque élevé de développer le cancer de l'endomètre (exemple : existence de polypes détectés par l'évaluation pré-thérapeutique) puisque l'incidence de l'hyperplasie atypique était de 11,7% (risque multiplié par 18) dans le groupe

avec des lésions endométriales préexistantes contre 0,7% dans le groupe sans lésions identifiées à l'examen pré-thérapeutique.

Les femmes devraient être sensibilisées aux symptômes du cancer de l'endomètre et se voir avisées de consulter leur médecin si elles présentent un saignement ou tout autre symptôme gynécologique. Lorsqu'une femme en vient présenter une hyperplasie endométriale, l'utilisation de tamoxifène devrait faire l'objet d'une réévaluation. [167]

En 2017, dans l'annuel rapport du NCCN (National comprehensive Cancer Network), on a recommandé la réalisation d'un examen gynécologique une fois par an ainsi qu'une évaluation rapide de tout saignement chez toute femme mise sous traitement par tamoxifène. Aucun examen paraclinique n'a démontré une utilité dans le dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène. [168]

Dans notre série d'étude, la majorité des anomalies endométriales découvertes sous tamoxifène étaient bénignes (69,5% des cas) représentées principalement par les polypes de l'endomètre qui étaient estimés à $(10/23) = 43,5\%$ contre cinq cas de néoplasie endométriale qui ont été diagnostiqués (soit 21,7% des cas), dont le type histologique était exclusivement d'adénocarcinome endométrioïde de stade I. Ce qui rejoint la position de plusieurs auteurs aussi dans la littérature et remet en question la place du dépistage systématique du cancer de l'endomètre sous tamoxifène. (Figure 33)

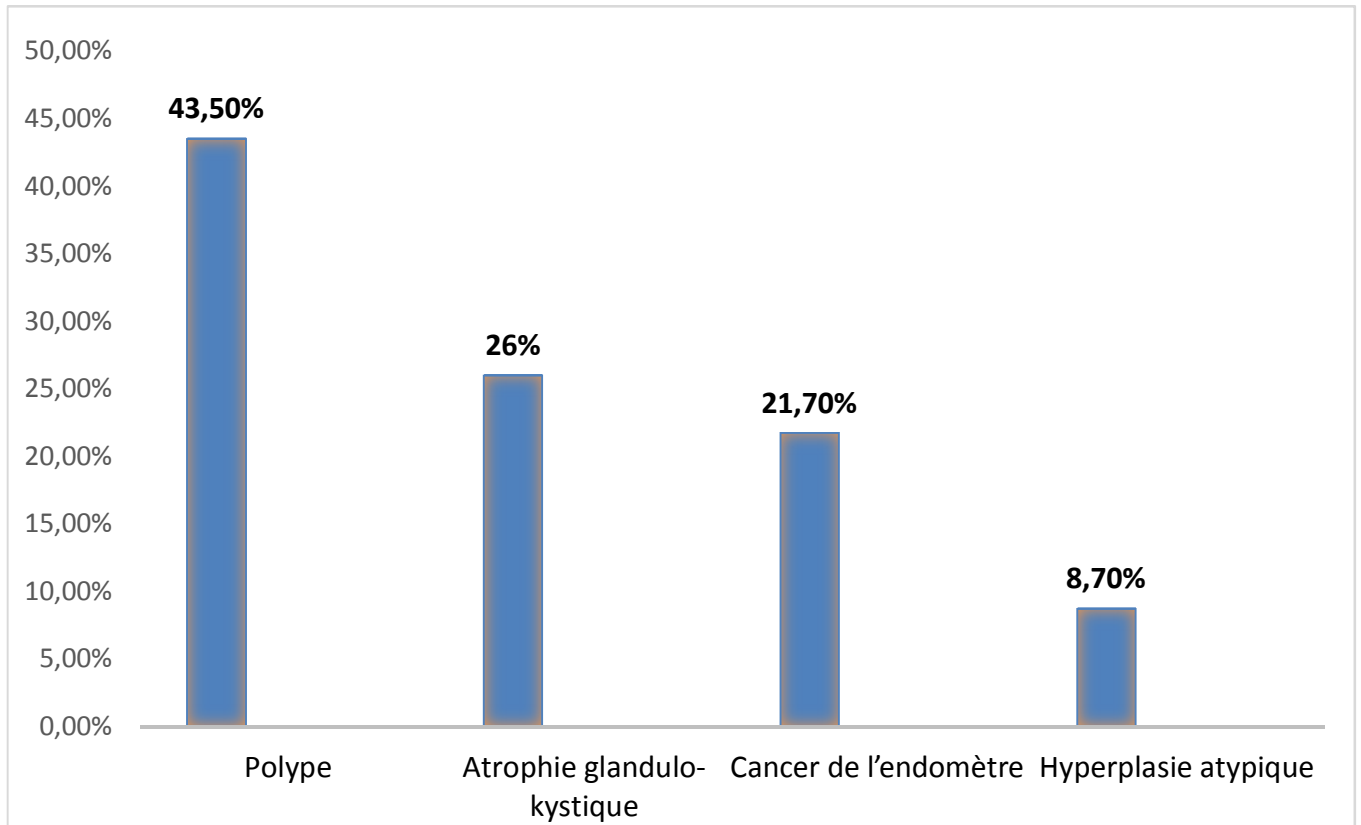


Figure 33 : Les différentes lésions endométriales sous tamoxifène dans notre série d'étude

3.2. Intérêt de la surveillance chez les femmes ménopausées et non ménopausées :

3.2.1. Femmes ménopausées :

La majorité des études consacrées aux effets secondaires du tamoxifène sur l'endomètre a concerné la femme ménopausée, eu égard au profil épidémiologique du cancer du sein dans les pays occidentaux et partant, la grande prévalence des femmes ménopausées parmi ces populations d'études. Tout comme les essais ayant évalué les différentes techniques de dépistage des lésions cancéreuses ou précancéreuses de l'endomètre induites par le tamoxifène.

Les modalités de surveillance gynécologique des femmes post-ménopausées prenant du tamoxifène comme hormonothérapie d'un cancer du sein ne sont pas codifiées.

Des opinions divergentes existent sur la méthode à utiliser, sa faisabilité, les modalités de programmation du dépistage, et si oui ou non le dépistage pré thérapeutique de l'endomètre devrait être pratiqué.

Aux Etats-Unis, basé sur les recommandations de l'ACOG (le collège national des gynécologues obstétriciens américains), les praticiens sont invités à pratiquer un examen gynécologique annuel, y compris un frottis cervico-vaginal chez toutes les patientes sous tamoxifène, et de consulter plus rapidement en cas de métrorragies ou de douleurs pelviennes, bien que l'efficacité de ce dépistage chez ces patientes n'a pas été prouvé. Aucune recommandation n'a été émise par l'ACOG concernant l'utilisation de l'échographie. [169]

Les praticiens doivent être informés quant à l'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre et la démarche diagnostique « devrait être laissée à la discrétion du gynécologue ». [170]

La deuxième et la plus importante recommandation de l'ACOG, est de pratiquer l'évaluation approfondie de toute perte ou hémorragie au moyen d'une biopsie de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène. Sur ce dernier point (prélèvement histologique en cas de métrorragies rapportées sous tamoxifène) l'ensemble des auteurs s'accordent. [170][171]

Il n'existe cependant pas de consensus sur les indications et les modalités d'une surveillance paraclinique chez les patientes sous tamoxifène et en particulier pour les patientes asymptomatiques.

En Europe, les avis sur la surveillance des femmes asymptomatiques varie du non dépistage à l'échographie pré-thérapeutique, et par la suite un dépistage annuel après 2-3 années de début de prise de tamoxifène. Cependant, il y a un consensus sur le fait qu'en cas d'hémorragies post-ménopausiques, sans tenir compte du résultat de l'échographie, une hystérocopie avec un prélèvement endométrial doivent être pratiqués afin d'exclure un cancer de l'endomètre. [166]

3.2.2. Femmes non ménopausées :

Chez les femmes non ménopausées, les preuves justifiant une surveillance endométriale sont rares dans la littérature médicale et ne peuvent justifier un dépistage par des méthodes invasives. L'incidence des lésions endométriales n'est pas suffisamment élevée, et surtout leur faible taux de dégénérescence, ce qui ne plaide pas en faveur de l'instauration d'une surveillance endométriale soutenue. [172]

Dans la série de Deligdish, les cancers de l'endomètre n'ont été diagnostiqués que chez des patientes ménopausées (âge moyen 60,9 ans [extrêmes : 31–89]), la moyenne d'âge des patientes ayant développé un adénocarcinome de l'endomètre étant de 9 ans supérieure à celle des patientes n'ayant pas développé de cancer de l'endomètre. [120]

Le risque de développer un cancer endométrial sous tamoxifène reste faible chez les patientes pré-ménopausées d'âge inférieur à 50 ans, il est estimé à 1.19 contre 3,32 chez les patientes ménopausées d'âge supérieur à 50 ans. Il n'y a pas actuellement suffisamment de données pour augmenter la surveillance chez ces malades. [173]

Dans une étude prospective menée en Taiwan, les anomalies endométriales retrouvées sous tamoxifène étaient plus élevées dans le groupe des femmes ménopausées (66,7%) comparativement au groupe des femmes non ménopausées (23,5%), trois cas d'hyperplasie et un cancer de l'endomètre ont été diagnostiqués uniquement dans le groupe des patientes post-ménopausées. [174]

Dans notre série d'étude, les anomalies endométriales retrouvées sous tamoxifène étaient plus élevées dans le groupe des femmes ménopausées (61%) comparativement au groupe des femmes non ménopausées (39%). Cinq cas de cancer de l'endomètre et deux cas d'hyperplasies atypiques ont été diagnostiqués uniquement dans le groupe des patientes ménopausées. (Figure 34)

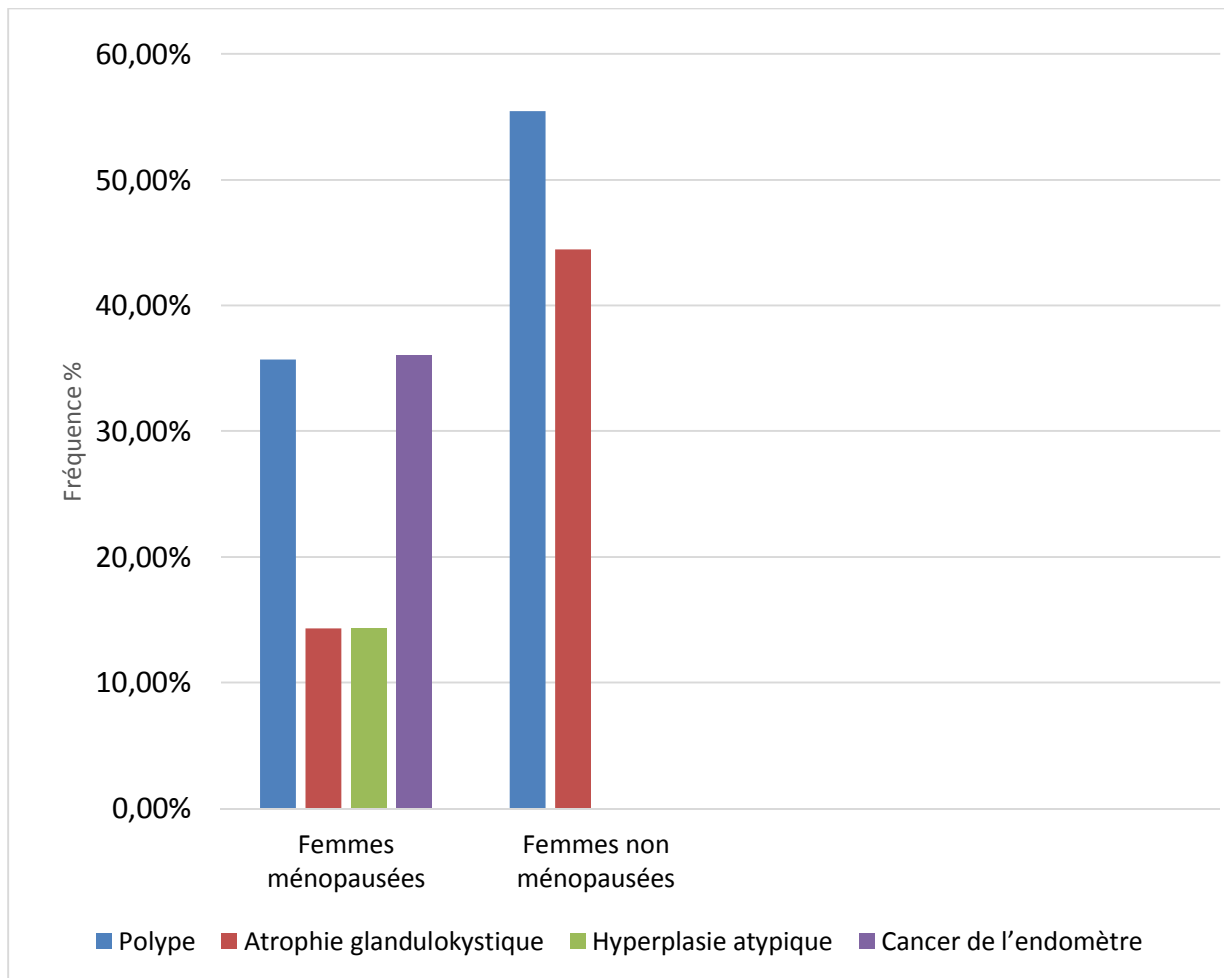


Figure 34: Fréquence des anomalies endométriales sous tamoxifène chez les femmes ménopausées et non ménopausées de notre série d'étude

La surveillance des femmes pré-ménopausées ou en péri-ménopause se heurte à de nouveaux problèmes. En effet, il est plus difficile d'identifier un saignement pathologique en péri ménopause, période d'irrégularités menstruelles fréquentes. Environ la moitié des femmes préménopausées sous tamoxifène rapporte des cycles irréguliers, une oligo ou une aménorrhée. Les métrorragies perdent alors leur signal d'alarme, contrairement aux femmes ménopausées, chez qui la survenue de métrorragies post-ménopausiques constituent un bon signe d'appel permettant la détection de 95% de ces cancers.

Aucune recommandation n'existe à propos du saignement irrégulier chez les femmes en péri-ménopause. Ces patientes devraient être consultées par un gynécologue pour exclure un cancer de l'endomètre. [167]

Néanmoins, la crainte d'un second cancer, conjugué à l'absence de signal d'alarme constitué par les hémorragies génitales, comme chez les femmes ménopausées, remet en question la place du dépistage chez ce groupe de patientes. Il nous positionne entre deux courants de pensées :

- Le premier qui argue d'un ratio coût/bénéfice inapproprié, et qui s'appuie sur la faible incidence des lésions endométriales à risque et quand il y a survenue de cancer endométrial, il s'agit souvent d'un cancer bien différencié diagnostiqué à un bon stade ; ce qui ne change en rien le pronostic de la patiente.
- Le deuxième qui brandit l'argument de la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses au moins chez 50% des patientes asymptomatiques, et l'absence de signes prédictives de dégénérescence des lésions bénignes de l'endomètre d'une part, et la survenue de cancer de l'endomètre de type et grade histologique défavorables, donc de mauvais pronostic d'autre part. [175]

Compte tenu de l'existence d'autres signes d'appel gynécologiques ; signes climatiques, prurit vulvaire, pertes vaginales, et surtout kystes ovariens, d'autre part le besoin d'une contraception efficace, en l'occurrence par DIU, afin d'éviter les effets délétères d'une grossesse en cours de traitement, mais aussi les effets tératogènes, nous dicte d'instaurer une consultation gynécologique pour prendre en charge les effets secondaires du tamoxifène, dans leur globalité. En prime, la détection et prise en charge des kystes ovariens fonctionnels, mais aussi et surtout avec un spécial focus sur l'endomètre. En

d'autre terme une consultation gynécologique globale, mais avec toutefois une attention particulière et approfondie sur l'endomètre.

Selon les dernières recommandations de l'ACOG, le risque du cancer de l'endomètre sous tamoxifène chez les femmes pré-ménopausées reste faible ne nécessitant pas un dépistage systématique en dehors d'un examen gynécologique de routine. [167]

3.3. Evaluation pré-thérapeutique :

Pour les partisans du dépistage, une évaluation initiale en prétraitement semble nécessaire par une échographie endovaginale ou une hystérocopie afin de déterminer la présence ou non de lésions de l'endomètre préexistantes pouvant être considérées comme des facteurs de risque de survenue de lésions malignes de l'endomètre sous tamoxifène. [176]

Le principe de l'exploration utérine pré-thérapeutique permettant de déceler les anomalies potentiellement péjoratives, de mieux apprécier l'évolution de ces lésions sous tamoxifène ou de les éradiquer avant l'introduction du médicament est désormais recommandé par les auteurs. L'incidence des polypes endométriaux détectés échographiquement lors du bilan pré-thérapeutique était de 13 % pour Goncalves [177], 14,5% pour Berlière et al.[178] , 15 % pour Garuti et al. [179].

La découverte d'un polype asymptomatique lors du bilan gynécologique préalable à l'introduction de cet anti-estrogène aux effets agonistes paradoxaux bien connus représente d'après Berlière une situation à haut risque de développer une hyperplasie atypique ou une néoplasie endométriale. [178]

En effet, Berlière et al, dans une série prospective de 264 patientes ménopausées, asymptomatiques, traitées par tamoxifène, ayant été dépistées par échographie endovaginale et HSC avec biopsie en cas d'anomalie échographique, avant traitement puis tous les ans, rapportait que 17,4% des patientes explorées avant traitement, présentaient des lésions endométriales, dont la majorité étaient des polypes. Après 3 ans de suivi sous tamoxifène, 80% des patientes qui ont développé des lésions précancéreuses ou des cancers de l'endomètre avaient une anomalie sur l'examen initial.

Chez les femmes qui avaient présenté des lésions à l'origine, les lésions étaient également plus graves que toutes celles qui, le cas échéant, ont été constatées chez les femmes n'ayant pas présenté de lésions à l'origine. Berlière définit ainsi, grâce à ce dépistage pré-thérapeutique, un groupe de femmes « à risque » de développer des lésions malignes de l'endomètre sous tamoxifène, nécessitant une surveillance accrue et un dépistage systématique, même en l'absence de symptômes. [100]

Dans une autre étude prospective menée par Garuti et al, portant sur 91 patientes asymptomatiques présentant un cancer du sein pour lesquelles un traitement adjuvant au tamoxifène était programmé. Toutes ces patientes ont bénéficié d'un examen pré-thérapeutique avec échographie, les 34 femmes (37,3%) qui ont présenté une épaisseur endométriale supérieure à 4 mm, ont subi en complément une hystérocopie avec biopsie. On a objectivé 10 polypes, 4 hyperplasies simples et une hyperplasie complexe atypique. Ainsi, 18,6% des patientes asymptomatiques avaient une pathologie endométriale avant le début du traitement par tamoxifène. Les auteurs ont donc conclu à la réalisation d'un dépistage systématique chez toutes les femmes avant le début du traitement

notamment chez les femmes ménopausées, puisque la pathologie endométriale subclinique était prévalente au sein de ce groupe. [179]

Nous pensons que le principe de la consultation pré-thérapeutique (dépistage de la cavité utérine avant la prise de tamoxifène) est fondamental également chez la femme pré-ménopausée. Il permet de cerner un groupe de patiente à risque de développer des lésions bénignes, étant donné que la présence de polype à l'examen pré thérapeutique est un facteur de risque de survenue ultérieure de lésions endométriales bénignes; et donc justiciable d'un suivi régulier (eu égard au risque potentiel de dégénérescence de ces lésions). [176]

La découverte d'un fibrome asymptomatique au bilan pré-thérapeutique ne constitue pas une contre-indication absolue au traitement par tamoxifène.

EN CONCLUSION, il est recommandé chez les patientes devant recevoir du tamoxifène de réaliser un examen gynécologique, un frottis cervico-vaginal et de s'assurer avant de débiter le traitement de l'absence de signe fonctionnel gynécologique. En présence de facteurs de risques particuliers de cancers de l'endomètre, doit être envisagée une échographie endovaginale avec vérification histologique si l'épaisseur endométriale est supérieure à 5 mm. Cette échographie permettra également de vérifier l'absence d'anomalie au niveau du myomètre et des ovaires. [176]

-Doit-on réséquer les lésions bénignes de l'endomètre apparues sous tamoxifène ?

Bien que le polype endométrial soit la lésion la plus fréquemment retrouvée chez les patientes sous tamoxifène, et notamment chez la femme préménopausée, les cas de carcinome de l'endomètre rapportés dans la littérature ne sont pas dus uniquement à la dégénérescence de ces polypes mais peuvent se développer aussi au sein de la muqueuse endométriale hors polype.

Néanmoins, il est légitime de se poser la question de savoir s'il faut réséquer systématiquement ces lésions, bien sûr en dehors des cas où ces lésions se compliquent d'hémorragies, rendant leur ablation indiscutables, mais aussi, et surtout chez les patientes asymptomatiques, ce qui nécessiterait une consultation dédiée à la surveillance de l'endomètre sous tamoxifène.

Le taux de cancers de l'endomètre développés sur polypes lors du traitement par tamoxifène pour cancer du sein a été estimé dans les différentes études entre 2,5% et 10,7%. Ces taux sont considérablement élevés comparativement à ceux de la population générale qui ne dépassaient pas 0,5 %.

Cette variation du taux de prévalence de la dégénérescence du polype de l'endomètre, rapportée dans les différentes études, pourraient être en rapport avec la différence dans les techniques utilisées pour le diagnostic et l'ablation du polype.

Actuellement, l'hystérocopie est le moyen le plus approprié pour le diagnostic et l'ablation du polype endométrial.

En matière de potentiel de dégénérescence des lésions endométriales dites bénignes au sein de cette catégorie de patientes, et eu égard au statut de

tamoxifène comme facteur de dégénérescence de polypes et de genèse de carcinome de l'endomètre en général, le principe de prudence nous dicte , jusqu'à preuve du contraire, de réséquer toutes ces lésions pour vérification histologique, au minimum. [102]

Il n'y a probablement pas de corrélation entre dégénérescence maligne du polype, taille du polype, et durée du traitement. Aucun facteur de risque de dégénérescence maligne d'un polype bénin n'a été mis en évidence ; d'ailleurs, aucun des nombreux paramètres étudiés (cliniques et paracliniques), y compris la durée du traitement par tamoxifène, et l'épaisseur de l'endomètre (évaluée par échographie vaginale), n'a montré de différence significative entre le groupe de patientes porteuses d'un polype en dégénérescence carcinomateuse, et celle porteuses d'un polype bénin. [137]

Il a été suggéré que les polypes de l'endomètre, diagnostiqués à l'échographie, chez les patientes post-ménopausées traitées par tamoxifène pour cancer du sein devaient être réséqués, en raison du haut potentiel de malignité, le pourcentage élevé de carcinome de haut grade malignité dans ces polypes, et le fait que les polypes endométriaux larges pouvaient précéder la formation de tumeurs malignes mixtes mésodermes. [137]

Quel doit être l'attitude à l'égard des lésions d'hyperplasie endométriale qui ont un potentiel de progression vers les lésions atypiques voire carcinomateuses ? Là aussi, même si l'incidence de ces lésions n'est pas connue avec précision surtout chez les femmes non ménopausées ; il n'en demeure pas moins que ces lésions précancéreuses de l'endomètre doivent faire l'objet d'un diagnostic et un traitement précoces.

L'hyperplasie endométriale avec atypies représente un précurseur histologique favorisant la progression précoce et croissante vers le cancer de l'endomètre sous tamoxifène. Il est donc légitime de poser la question de l'innocuité d'initier ou poursuivre le tamoxifène chez les patientes qui ont, soit, présenté des hyperplasies de l'endomètre à l'examen pré-thérapeutique ou celles qui ont développé ce type de lésions au cours de ce traitement.

Une réponse est partiellement fournie par l'étude de Garuti qui suggère qu'une surveillance histologique étroite de l'endomètre reste toujours recommandée chez ces patientes. Cette étude portait sur 26 patientes sous tamoxifène présentant une hyperplasie endométriale diagnostiquée à l'hystérocopie avec biopsies lors de la consultation pré-thérapeutique. [180]

Parmi ces patientes, deux ont présenté une hyperplasie complexe avec atypies, ce qui a conduit à une hystérectomie vaginale, tandis que les 24 autres, qui ont également présenté une hyperplasie endométriale sans atypies, ont été suivies annuellement durant la durée de prise de tamoxifène, par hystérocopie et biopsie endométriale. Dans 2 cas (8,3%), il a été détecté une progression de l'hyperplasie simple vers l'hyperplasie complexe dans les 36 mois de traitement. Dans 3 cas (12,5%), la progression s'est faite vers l'atypie ; de l'hyperplasie complexe vers l'hyperplasie complexe avec atypies chez une patiente, et de l'hyperplasie simple et complexe vers l'adénocarcinome chez 2 patientes. Cette progression a été retrouvée dans les 24 mois de prise de tamoxifène chez ces 3 patientes. [180]

Dans notre série d'étude, deux cas d'hyperplasie atypique sous tamoxifène (soit 8,7% de l'ensemble des cas) ont été diagnostiqués et confirmés histologiquement, ils ont bénéficié d'une hystérectomie interannexielle compte tenu du grand risque de dégénérescence maligne de ces lésions.

3.4. Moyens et rythme de surveillance de l'endomètre sous tamoxifène :

Bien qu'aucune conduite de suivi ne soit clairement établie, plusieurs procédures ont été proposées dans le cadre du dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène: échographie pelvienne (endovaginale), échographie Doppler, l'hystérosonographie (HSG), l'hystérocopie (HSC), et biopsie de l'endomètre (en mode ambulatoire); chacune avec ses avantages, ses inconvénients, et ses limites, sans qu'il y ait de recommandation consensuelle à propos de leur indication, ni de l'ordre de leur mise en œuvre. [181]

Le risque de cancer de l'endomètre ne semble pas disparaître après l'arrêt du tamoxifène. Deux études cas-témoin ont trouvé que le risque de cancer de l'endomètre était similaire pendant et après le traitement par tamoxifène. Sasco [43], en 1996, trouvait des odds ratio identiques entre utilisateurs actuels et anciens utilisateurs du tamoxifène (OR=1,5 pour les 15 utilisateurs actuels et OR=1,4 pour les 10 anciens utilisateurs). De même, pour Bergman [49], le risque de cancer de l'endomètre ne diminuait pas de façon significative quelque soit le temps passé depuis l'arrêt du tamoxifène. Ainsi, l'effet du tamoxifène pourrait persister plusieurs années après l'arrêt de l'exposition.

Cependant, dans ces études, la majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués alors que la patiente prend encore du tamoxifène ; de plus, il y a peu de cas de cancers de l'endomètre survenant longtemps après l'arrêt du tamoxifène (5% des patientes dans l'étude de Bergman ont eu un cancer de l'endomètre plus de 2 ans après l'arrêt du tamoxifène). Il faudrait d'autres études pour estimer l'évolution du risque sur de longues périodes. Cependant, la

survenue tardive de cancer de l'endomètre doit inciter le clinicien à prolonger la surveillance, même après l'arrêt du tamoxifène. [182]

Selon une étude britannique publiée en 2005, la surveillance de l'endomètre sous tamoxifène doit être poursuivie au moins 5 ans après l'arrêt du traitement chez les femmes pré et post-ménopausées. [183]

Dans notre série d'étude, conformément aux données de la littérature, toutes les femmes étaient diagnostiquées de cancer de l'endomètre alors qu'elles prenaient toujours du tamoxifène.

3.4.1. Surveillance clinique :

Une consultation gynécologique annuelle, après l'examen initial pré-thérapeutique semble correcte en veillant d'une part, à ce que les examens ne soient pas trop répétitifs, entraînant une mauvaise observance du traitement chez ces femmes éprouvées par leur passé sénologique, et d'autre part à la nature, généralement bénignes des lésions endométriales, et l'effet durée du traitement sur les lésions à risque de cancer de l'endomètre.

Au cours de cette consultation, on doit s'enquérir de tous les symptômes climatiques, les signes gynécologiques (pertes vaginales, troubles du cycle, hémorragies). Il est bien entendu, qu'en cas de symptômes à type d'hémorragies génitales, de douleurs pelviennes ou de pertes vaginales anormales, la patiente doit consulter en urgence, sans attendre, la date programmée de sa consultation gynécologique périodique, car le risque de trouver une pathologie de l'endomètre est alors de l'ordre de 80%. [45]

Toutes manifestations cervico-vaginales telles que la disparition des signes habituels de l'atrophie post-ménopausique, la réapparition d'un test au lugol positif ou l'existence d'une glaire cervicale, l'apparition de pertes vaginales ou de métrorragies doit être considérée comme pathologique et imposer une exploration de la cavité utérine et ceci quelle que soit la posologie et la durée d'exposition au tamoxifène. [176]

Dans notre étude, les cinq cas de cancer de l'endomètre ont été découverts à l'occasion d'une symptomatologie gynécologique exclusivement par des métrorragies post-ménopausiques, ce qui valorise l'intérêt d'instaurer une surveillance clinique chez les patientes traitées par tamoxifène.

3.4.2. Surveillance échographique :

Bien qu'elle soit une technique non irradiante, peu invasive et facile d'accès, l'échographie endovaginale est parfois insuffisante pour l'étude des petites lésions de la cavité utérine, et en particulier pour dépister, et identifier avec précision les modifications de l'endomètre rencontrées sous tamoxifène. [184]

Par ailleurs, le bilan lésionnel chez les patientes post-ménopausées est à plus grand risque de lésion endométriale pré-malignes et malignes, par rapport aux patientes pré-ménopausées, comporte un plus grand nombre de lésions, aussi diverses les unes que les autres, tant par leur mode d'expression iconographique (lésions diffuses, lésions focales) que par la nature des lésions (hyperplasies diffuses, cancers) ce qui se répercute indéniablement sur les chiffres de performance de l'échographie. [184]

Une échographie endovaginale annuelle peut être réalisée 2 à 3 ans après le début du traitement. La constatation d'un épaissement de l'endomètre requière une hystérocopie ou une hystérosonographie par infusion saline. [106]

3.4.2.1. Chez les femmes pré-ménopausées :

Les articles de référence consacrés à l'étude détaillée de l'évolution de l'épaisseur de l'endomètre, spécifiquement, chez les femmes non ménopausées sous tamoxifène sont rares.

Chez la femme non ménopausée, il est difficile de préciser des seuils d'épaisseur de l'endomètre, encore plus dans un contexte de prise de tamoxifène contenu des remaniements complexes du chorion sous endométrial. Il n'a donc pas été établi de valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie au-delà de laquelle des explorations s'imposent. [137]

Arailh et coll. [102] ont proposé un seuil de 10 mm sans vraiment y avoir apporté les éléments de justification, et sans avoir fait référence au cas des patientes en aménorrhée, alors qu'il s'agit de deux cas de figure complètement différents. D'autre part, cet auteur avance un intervalle de normalité de l'épaisseur de l'endomètre en 1ère phase de 4 à 8 mm, et un autre de 2ème phase de 10 à 14 mm.

Il faut donc interpréter le seuil de l'épaisseur endométriale en fonction du statut non ménopausique d'une part, et de la période du cycle d'autre part.

Ce pourquoi, nous avons proposé de distinguer deux catégories de patientes non ménopausées : Celles qui sont en aménorrhée, et donc sensées être porteuses d'un endomètre à l'état de quiescence (à l'état atrophique), rappelant à bien des égards celles des femmes ménopausées. D'autre part les femmes

réglées ou sensées l'être, bien que le cycle soit souvent perturbé avec des phases de spanioménorrhée alternant parfois, avec des phases d'aménorrhée et qui sont porteuses, quant à elles d'un endomètre cyclique (dont l'aspect varie en fonction des phases du cycle menstruel), sous l'effet des variations cycliques hormonales; impactant directement l'aspect échographique de l'endomètre.

Or la difficulté réside d'abord dans le fait que nous ne disposons pas de courbes de référence de l'épaisseur de l'endomètre en fonction des différentes phases du cycle, et en fonction de l'âge en population générale, encore moins chez les patientes non ménopausées sous tamoxifène.

3.4.2.2. Chez les femmes post-ménopausées :

L'épaisseur considérée comme normale de l'endomètre sous tamoxifène est controversée. En effet, la plupart des femmes ménopausées, asymptomatiques, traitées par tamoxifène, ont un endomètre supérieur à 5mm, qui est la limite acceptée pour un endomètre normal en post-ménopause. [185]

En utilisant cette valeur maximale de 5mm comme épaisseur normale, le risque de passer à côté d'une anomalie endométriale est faible mais le taux de faux positifs (46%) est trop élevé, entraînant des procédures diagnostiques invasives et inutiles. [186]

Love et al. [186] ont mesuré l'épaisseur endométriale chez 357 patientes asymptomatiques sous tamoxifène (durée moyenne de 66 mois). L'endomètre mesurait plus de 5 mm chez 145 malades (41 %), ce qui a conduit à la réalisation d'une hystérocopie (n=134) ou à un curetage en cas d'impossibilité d'hystérocopie (n=11). Une atrophie endométriale a été constatée chez 61 patientes, ce qui correspond à un taux de faux positifs de l'échographie

endovaginale de 46 %, ce qui est inacceptable pour une technique de dépistage. Les 73 autres patientes avaient une pathologie endométriale bénigne. Il y a donc une faible relation entre l'épaisseur endométriale détectée par l'échographie et les anomalies histologiques malignes retrouvées chez les patientes sous tamoxifène et asymptomatiques.

Ce constat a mené certains auteurs à porter cette valeur seuil de l'épaisseur endométriale, chez les patientes sous tamoxifène, à 8 mm voire à 10 mm pour d'autres. Cependant, même l'augmentation du chiffre seuil de l'épaisseur de l'endomètre à 10 mm n'a pas amélioré de façon significative les performances diagnostiques et la spécificité de l'échographie endovaginale. On se heurtait à chaque fois à un grand nombre d'exploration histologique négative. [187][188][189]

Les utilisatrices post-ménopausées du tamoxifène ont un endomètre plus épais que les témoins (9-13 mm comparé à 4-5 mm). Dans de nombreuses séries, la proportion de patientes avec un épaissement anormal de l'endomètre atteint 45% à 90%, après la constatation d'images d'épaississements endocavitaires complexes à composante liquidienne variable. [189]

Le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité a résulté en la désignation du seuil de 5mm comme celui auquel, il y aurait la meilleure concordance entre épaisseur de l'endomètre et probabilité de lésion endométriale. La sensibilité de l'échographie pour dépister une pathologie utérine est de 89%, sa spécificité est de 94 %, sa valeur prédictive négative est de 92 à 97 % et le risque de cancer est inférieur à 1% [187].

Quand une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 10mm était utilisée, l'échographie endovaginale a détecté les anomalies endométriales avec une sensibilité de 84%, une spécificité de 69%, une VPP de 10% et une VPN de 99%.

Le passage d'un seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 5 à 10 mm, ne fait perdre qu'un point à la VPN qui est un paramètre capital qui passe de 100% à 99%, ce qui a épargné à un plus grand nombre de patientes des examens inutiles, moyennant une perte de performance faible, mais acceptable, compte tenu de la nature bénignes des lésions endométriales. [225]

Dans l'étude de Saccardi [190], l'échographie endovaginale a détecté les anomalies endométriales avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 15%, une VPP de 4% et une VPN de 100% quand une valeur seuil de l'épaisseur de l'endomètre de 5mm était utilisée. Il faut cependant noter que la série de Saccardi n'a comporté que 31/151 (20,05%) de femmes pré ménopausées, le reste, soit 120/151 (79,5%) des patientes étaient ménopausées.

En 2014, l'ACR (American College of Radiology) a précisé une épaisseur endométriale de 5 mm comme valeur seuil à partir de laquelle une exploration histologique de l'endomètre est recommandée chez les patientes asymptomatiques sous tamoxifène. [191]

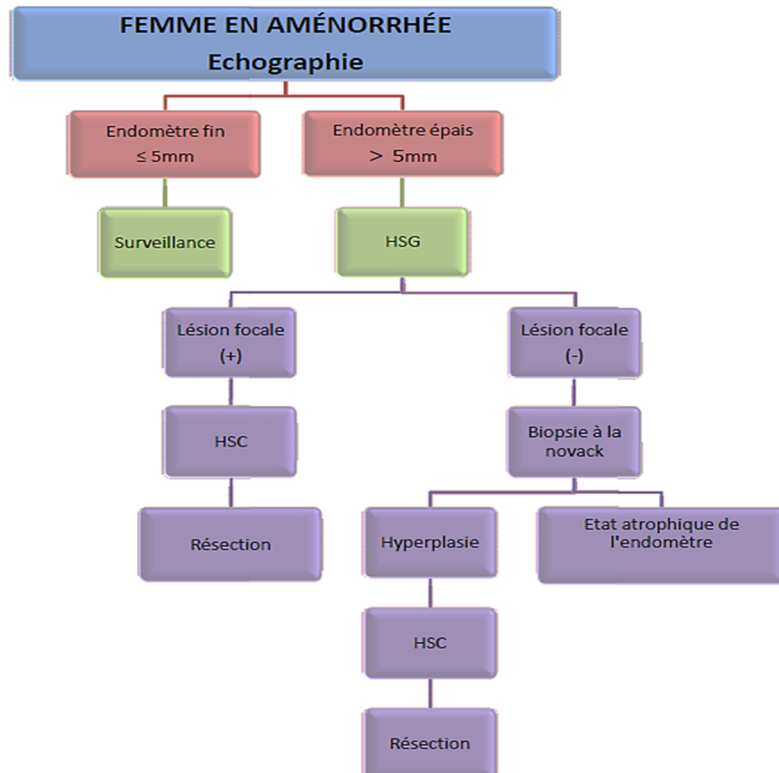


Figure 35: Algorithme décisionnel chez la femme ménopausée

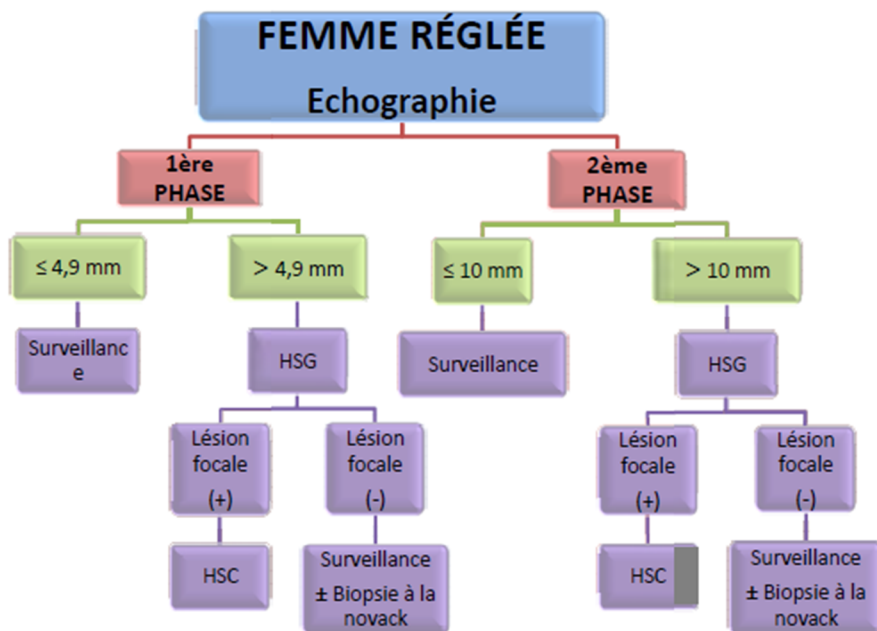


Figure 36: Algorithme décisionnel chez la femme non ménopausée

3.4.2.3. Performance de l'échographie dans le dépistage :

Selon les dernières recommandations du Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada chez les femmes asymptomatiques qui prennent du tamoxifène, une échographie visant à déterminer l'épaississement endométrial ne devrait pas être mise en œuvre de façon systématique. La Société canadienne du cancer indique que nous ne disposons pas de données adéquates pour affirmer que le dépistage par échographie ou prélèvement endométrial permettrait de réduire le taux de mortalité attribuable au cancer de l'endomètre. [192]

L'échographie a l'avantage d'être un examen non invasif, mais elle est limitée par le taux élevé de faux positifs. Un épaississement de l'endomètre est constaté sous tamoxifène dans 75 à 98% des cas. Cependant, il existe une très faible relation entre cet épaississement et la présence d'une pathologie endométriale. En fait, les anomalies histologiques responsables des faux positifs en échographie sont dues à la présence de microkystes sous endométriaux au niveau de l'interface myomètre-endomètre. Ces microkystes présentent un aspect hyper échogène et il n'est donc pas possible de différencier avec précision dans cette zone hyper échogène ce qui correspond uniquement à l'endomètre.

L'échographie endovaginale seule est donc une mauvaise technique de dépistage des patientes asymptomatiques sous tamoxifène. Sa faible spécificité ne permet pas, en se basant simplement sur l'épaisseur de l'endomètre, de différencier les anomalies endométriales complexes rencontrées sous tamoxifène, qui souvent coexistent. Pour l'illustration, Gerber a calculé que 1265 échographies endovaginales doivent être réalisées pour permettre le diagnostic d'un cancer de l'endomètre asymptomatique. Ces images

d'endomètre épaissi sont dues à la présence de microkystes sous-endométriaux de l'atrophie glandulo-kystique. [189]

La discordance, dans les endomètres épais, entre échographie et histologie atteint 80%, ce qui traduit le taux de faux positifs à l'échographie, qu'on peut qualifier, à juste titre de « faux épaissement ». Ceci est dû, souvent, à une surestimation de l'épaisseur de l'endomètre en échographie endovaginale, par rapport au résultat de la biopsie, chez les patientes traitées par tamoxifène. De plus, la variabilité inter observateurs en échographie se dégrade au fur et à mesure que l'épaisseur de l'endomètre croît, probablement due aux modifications morphologiques de l'endomètre sous tamoxifène qui rendent la limite endomètre-myomètre imprécise. [193]

L'exploration échographique en mode Doppler n'a pas prouvé son efficacité dans la caractérisation d'un épaissement endométrial, elle aide juste à différencier notamment le polype du myome ou de l'hypertrophie endométriale, mais ne permet pas de poser un diagnostic de malignité. [141]

Ce nombre élevé de faux positifs aboutit, chez un grand nombre de patientes, à d'autres examens plus invasifs inutiles, ce qui augmente le risque de complications et le coût global de la prise en charge. Ceci est dû en partie à la discordance, précédemment décrite, entre l'épaissement apparente (pseudo-épaissement) de l'endomètre à l'échographie et les difficultés à obtenir du tissu pour l'étude anatomo-pathologique lié à l'atrophie endométriale. Dans ce cas, les tentatives répétées de curetage appuyé peut conduire facilement à une perforation utérine. [189]

Dans notre série, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été découvert par la surveillance échographique contre 100% des cas qui ont été révélé par une

symptomatologie gynécologique. Ceci concorde avec les données de la littérature et témoigne de l'inefficacité de l'échographie dans le dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène chez les femmes asymptomatiques.

3.4.2.4. Faut – il encore continuer à mesurer l'endomètre dans le contexte de tamoxifène ?

Compte tenu des erreurs et des imprécisions dans la mesure de l'épaisseur de l'endomètre sous tamoxifène et par conséquent de la grande variabilité intra-observateur et inter observateur d'une part, et la très mauvaise concordance de l'échographie avec les données histologiques, il nous a semblé légitime de poser la question de la viabilité et de l'opportunité de continuer à considérer la mesure de l'endomètre comme un critère de jugement dans l'évaluation de l'endomètre sous tamoxifène.[194]

En 2010, Goldstein a recommandé que l'épaississement endométrial asymptomatique post-ménopausique doit être évalué au cas par cas. Le clinicien doit prendre en considération les facteurs de risque du cancer de l'endomètre (y compris l'obésité, le syndrome des ovaires polykystiques et le diabète sucré) dans le cadre de son processus décisionnel. Il a également souligné le caractère inapproprié de l'exploration de toutes les patientes asymptomatiques qui présentent un épaississement endométrial > 5 mm. [195]

Dès lors l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre n'est pas synonyme de lésion endométriale à type d'hypertrophie, polype, myome sous-muqueux ou cancer, mais le plus souvent, et paradoxalement d'une atrophie glandulo-kystique ; et dans la mesure où l'échographie ne permet pas de distinguer un « vrai épaississement », d'un faux «épaississement », il apparaît clairement que cet outil déroute plus qu'il n'aide à établir le diagnostic de lésion endométriale.

Ceci a pour conséquence d'alourdir la prise en charge en soumettant les patientes, à d'autres examens plus invasifs, plus coûteux, sans omettre le préjudice psychologique chez des femmes échaudées par un premier cancer.

Une approche plus appropriée, plus concordante avec les données histologiques nous dicte donc d'enrayer, le paramètre épaisseur de l'endomètre comme critère fiable d'analyse de l'endomètre sous tamoxifène. [189]

3.4.3. Surveillance par l'hystérosonographie :

L'injection de sérum physiologique dans la cavité utérine, sous contrôle échographique, déplisse les deux feuillets de l'endomètre, permettant la découverte de zones d'épaississements localisés, et de lésions intra-cavitaires, et donc permet de différencier les anomalies focales (polypes, hypertrophies localisées, cancer) des anomalies diffuses (atrophie glandulo-kystique, hyperplasie) situées au niveau de l'endomètre. [196]

Elle permet de différencier les endomètres d'apparence épaissie à l'échographie standard des atrophies glandulo-kystiques visibles en hystérosonographie, représentées par un endomètre fin soulevé par de nombreuses petites formations d'allure kystique anéchogènes siégeant à la jonction endomètre-myomètre. [197]

En effet, on peut observer que l'HSG est très utile pour préciser le diagnostic d'épaississement de l'endomètre à l'échographie endovaginale, quand celui-ci est attribué à une lésion focale. En cas d'épaississement de l'endomètre diffus, l'HSG n'est pas d'un grand apport pour différencier une hypertrophie endométriale à proprement dit, d'une atrophie glandulo-kystique. En d'autres termes, en dehors des lésions focales (polype, hyperplasie localisée, cancer) qui

se manifeste par des épaissements de l'endomètre à l'échographie, l'HSG n'est pas en mesure de faire la distinction entre un vrai épaissement (hyperplasie, cancer) du à de vraies lésions endométriales d'un faux épaissement (atrophie glandulo-kystique) qui est dû à des remaniements et des modifications sous-épithéliales, concomitamment à une vraie atrophie endométriale. [197]

Cela est dû au fait que, sous l'action du tamoxifène, la limite entre endomètre et myomètre n'est plus aussi nette, qu'en dehors du contexte tamoxifène. En conséquence, il est plus difficile de faire la part des choses dans les épaissements de l'endomètre à l'HSG, comme à l'échographie endovaginale ; entre les hypertrophies vraies de l'endomètre, et celles dues aux modifications sous-épithéliales (chorion).

Pour certains auteurs, elle augmente la spécificité de l'échographie endovaginale, en particulier chez les patientes ménopausées sous tamoxifène qui présentent un endomètre épaissi, en précisant le type et la localisation exacte des anomalies endométriales visualisées. En d'autres termes, cette technique permettrait de différencier un polype ou tout autre processus occupant de la cavité utérine d'une atrophie glandulo-kystique, et améliorerait donc la sensibilité des hypertrophies endométriales mises en évidence à l'échographie endovaginale. [196][198]

Chez les femmes réglées sous tamoxifène, l'HSG est un très bon moyen diagnostique des lésions endométriales, et notamment des lésions focales (polypes), plus que dans le cas des femmes en aménorrhée, en raison de la rareté des faux épaissements de l'endomètre.

La littérature rapporte des taux d'échec, dans le contexte du tamoxifène chez des femmes ménopausées, de 10 à 37%. Ces échecs s'expliquent par le type de population étudiée, majoritairement des femmes ménopausées, ayant un utérus atrophique, une sténose cervicale ou isthmique rendant le cathétérisme impossible et un contexte particulier d'anxiété rendant parfois l'examen douloureux.

Dans une méta-analyse [199] ayant inclus 2278 examens, dans le cadre de l'exploration complémentaire des endomètres épais (>5 mm) sous tamoxifène à l'échographie, la faisabilité de la procédure était significativement plus élevée chez les patientes préménopausées (taux de succès de 95%) (95%CI 94 - 96%) par rapport aux patientes post-ménopausées (taux de succès de 86,5%) (95%CI 83,2 - 89,8%).

L'hystérosonographie est généralement bien tolérée par les patientes, simple dans sa réalisation, peu couteuse et rapide (10 à 15 minutes), et peu invasif, ne nécessitant aucune anesthésie. Les échecs de cette technique sont peu fréquents de l'ordre de 1,8% à 8%. [229]. Les complications infectieuses sont rares (2,4 % maximum), et décrites dans les études à type d'endométrite, les facteurs favorisants pouvant être une biopsie d'endomètre récente et les antécédents d'infection pelvienne. [199]

L'utilisation de l'échographie couplée à la sonohystérographie n'augmente pas les performances diagnostiques en termes de détection du cancer de l'endomètre mais elle serait bien corrélée aux données hystéroscopies.

Dans l'étude de Garuti et al.[180], l'évaluation de la performance de l'HSG à distinguer un endomètre normal d'un endomètre pathologique, chez des patientes post-ménopausées asymptomatiques sous tamoxifène (66 patientes), porteuse d'un

endomètre ≥ 4 mm, mesuré à l' échographie, puis soumise à l'HSG, l'HSC et à un prélèvement histologique a donné les résultats suivants pour l'HSG : Sensibilité : 85,7%, Spécificité : 83,3%, VPP : 66% et VPN : 93,7%.

Selon les auteurs, l'HSG comparée à l'HSC diagnostique a une sensibilité de 85 à 100%, une spécificité de 88 à 100%, et une valeur prédictive positive de 95,5 à 100%. [196]

3.4.4. Surveillance par l'hystérocopie :

Les données de la littérature médicale ont établi que la vaginoscopie comparativement à l'hystérocopie classique permet principalement d'éviter la pose d'un spéculum pouvant être anxiogène ou douloureux chez certaines patientes. (Figure 44, 45)

La vaginoscopie pourrait théoriquement présenter un risque infectieux mais ceci n'est pas démontré. Selon un panel d'expert, La vaginoscopie est une technique permettant de diminuer la douleur pendant l'hystérocopie et doit être privilégiée. [200]

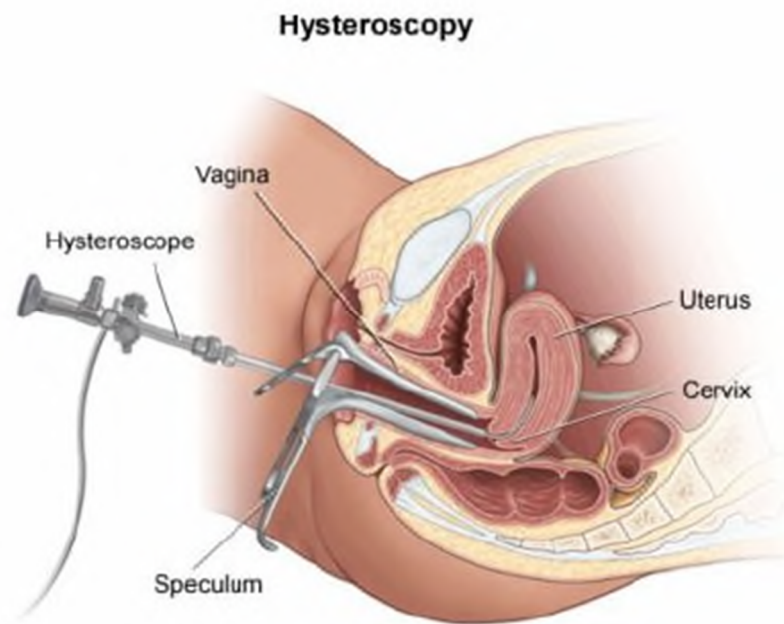


Figure 37: Hystéroskopie classique

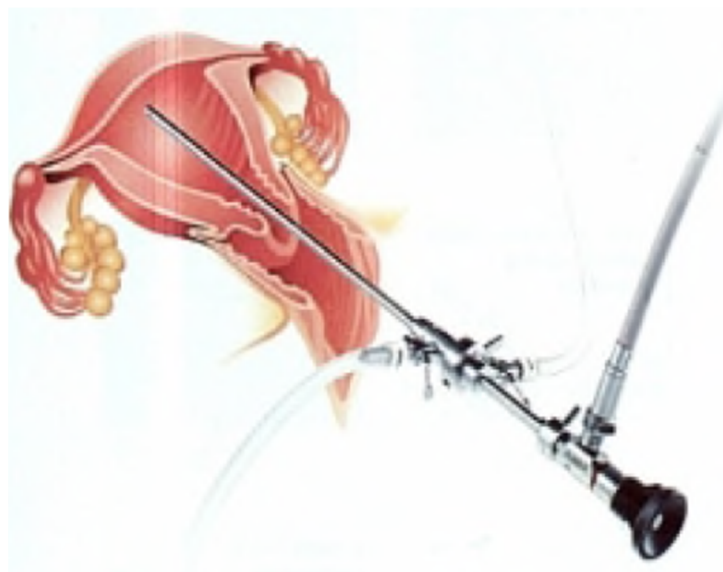


Figure 38: Hystéroskopie par vaginoscopie

En Pologne, il n'y avait pas de schéma de surveillance des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par tamoxifène. La plupart des femmes étaient diagnostiquées par un curetage endométrial à l'aveugle, ce qui ne permettait pas d'apporter un diagnostic définitif ou nécessitait de répéter la procédure. Ce qui produisait une peur inutile chez les patients et augmentait les coûts économiques (double curetage, hystérectomie inutile et conséquences). A travers une étude récente réalisée en 2014 par Iwona Gabriel et al, on a conclu que l'hystérocopie avec biopsies dirigées est la meilleure méthode pour l'évaluation de l'endomètre chez les femmes avant d'initier, pendant et après le traitement au tamoxifène. [201]

En 2013, une étude réalisée en Espagne, a aussi mis en évidence l'intérêt de l'hystérocopie avant d'instaurer le traitement par tamoxifène chez les femmes asymptomatiques post-ménopausées. [202]

Devant toute métrorragie sous tamoxifène, quelle que soit la posologie et la durée du traitement, il est impératif de pratiquer une hystérocopie avec curetage endométrial.

Actuellement, il y a une littérature abondante avec suffisamment de preuves scientifiques que l'hystérocopie constitue le gold standard pour la prise en charge des hémorragies utérines sous tamoxifène. Le curetage de la cavité utérine n'étant requis que dans le cadre de l'urgence, à visée hémostatique, et en présence d'un saignement actif et abondant [203]

De nos jours, une exploration histologique de l'endomètre chez les patientes sous tamoxifène est recommandée uniquement en présence de métrorragies et si l'endomètre est mesuré à plus de 5 mm d'épaisseur. [141]

Dans notre série d'étude, les 23 patientes ont toutes bénéficié d'un examen hystéroscopique avec prélèvement histologique (biopsie dirigée ou curetage biopsique sous HSC) en complément de l'échographie. On a retrouvé dans les résultats anatomopathologiques : 05 cas de cancer de l'endomètre, 02 cas d'hyperplasies atypiques, 10 polypes et 6 atrophies glandulo-kystiques.

3.4.4.1. Performance de l'hystérocopie dans la surveillance :

L'hystérocopie n'est pas un examen de 1 ère intention en matière de dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène chez les patientes asymptomatiques, elle est indiquée en complément d'une échographie et/ou hystérocopie objectivant un épaissement endométrial. Néanmoins, elle reste indispensable pour affirmer le diagnostic de malignité de toute lésion endométriale.

Dans l'étude de Saccardi et al [190] , la comparaison des résultats de l'hystérocopie au diagnostic histologique a montré que l'hystérocopie était accréditée d'une sensibilité de 83,3%, une spécificité de 99%, une VPP de 83,3% et une VPN de 99% dans la détection des lésions de l'endomètre.

Dans une première étude en 2000 qui a intéressé 88 patientes post-ménopausées sous tamoxifène, ayant présenté une épaisseur endométriale à l'échographie endovaginale, ou des métrorragies post-ménopausiques, soumises à une HSC associée à des biopsies de l'endomètre sous contrôle de la vue, Ceci et al. [204] a rapporté les indices de performance de l'HSC suivants, pour le diagnostic des lésions endométriales : une sensibilité de 97%, une spécificité de 91%, une VPP de 95%, et une VPN de 95%.

Dans une seconde étude réalisée en 2003, Ceci et al. [204] a rapporté une sensibilité de 97%, une spécificité de 100%, une VPP de 100% et une VPN de 96% de l'hystérocopie par rapport au diagnostic histologique.

Dans une autre étude ayant porté sur 310 patientes post-ménopausées sous tamoxifène, Giorda [205] a évalué la performance de l'HSC dans le diagnostic des lésions endométriales qui a retrouvé une sensibilité de 98%, une spécificité de 50%, une VPP de 65%, et une VPN de 96%.

Dans l'étude de Garuti et al. [179] , l'évaluation de la performance de l'HSC à distinguer un endomètre normal d'un endomètre pathologique, chez des patientes post-ménopausées asymptomatiques sous tamoxifène (66 patientes), porteuse d'un endomètre ≥ 4 mm, mesuré à l'EEV, puis soumise à l'HSC associé à un prélèvement histologique a donné les résultats suivants pour l'HSC : Sensibilité :100%, Spécificité : 94,1%, VPP : 100% et VPN :97,8%. A partir de là, l'hystérocopie en consultation pourrait être considérée comme un test diagnostique sûr, bien toléré qui permet d'effectuer des biopsies endométriales dirigées car elle distingue avec précision un endomètre normal d'un endomètre pathologique et possède une meilleure sensibilité, spécificité, VPP et VPN que l'échographie. [205]

Par ailleurs, malgré la popularité croissante de l'HSC ambulatoire, la majorité des HSC diagnostiques en routine continuent à être pratiquées en salle opératoire et sous anesthésie, en mode d'hospitalisation.

Ceci peut être expliqué par la nécessité d'un haut niveau d'expertise pour la pratique de l'HSC en mode ambulatoire, en consultation, surtout si une HSC opératoire est requise dans le même temps opératoire. Les preuves sont en faveur de l'HSC diagnostique en ambulatoire, à travers deux études à grande

échelle qui ont rapporté un taux de succès de 92% à 96% dans cette configuration, sans différence entre les femmes préménopausées et les femmes postménopausées, et une étude de niveau de preuve de classe I qui a rapporté un moindre coût et un plus grand engouement des patientes pour la procédure en mode ambulatoire. [206]

La distinction entre un endomètre normal et pathologique pour l'HSC est d'une sensibilité et d'une VPN de 100%, Il observe une meilleure spécificité (80,0% vs 68,9%) et une meilleure VPP (68,9% vs 43,7%) pour le diagnostic hystéroscopique quand le prélèvement est effectué sous contrôle de la vue plutôt qu'à l'aveugle. [207]

L'hystéroscopie facilite, en guidant sous contrôle de la vue, le prélèvement de ces lésions par des biopsies dirigées, compte tenu des insuffisances des techniques de prélèvement à l'aveugle, pour en constituer, à elles seules, l'examen de référence.

3.4.5. Surveillance par la biopsie de l'endomètre :

La biopsie de l'endomètre systématique n'est pas recommandée : c'est un geste invasif, mal toléré par les femmes, difficile voire impossible en cas de sténose cervicale, qui comporte un taux non négligeable de faux négatifs (geste à l'aveugle n'explorant qu'une partie de l'endomètre) et de faux positifs (conduisant à la réalisation d'explorations inutiles).

Selon une étude publiée dans le Journal of Clinical Oncology, la réalisation régulière de biopsies de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène n'offre qu'un intérêt limité dans le dépistage du cancer de l'endomètre.

Cette étude prospective a été conduite par des médecins du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York. Au total, 111 patientes (âge médian = 50 ans) avec un cancer du sein et qui initiaient un traitement au tamoxifène ont été inclus dans l'étude. Des biopsies de l'endomètre ont été pratiquées tous les 6 mois pendant 2 ans depuis l'initiation du traitement. Les trois années suivantes, une seule biopsie annuelle était réalisée. En cas d'hyperplasie simple, les prélèvements étaient répétés tous les 3 mois. Sur 365 prélèvements, 82 (12,9 %) étaient insuffisants. Un curetage a été réalisé uniquement en cas d'anomalie sur le prélèvement par pipelle de Cornier, de métrorragies persistantes ou lors d'une cœlioscopie pour masse annexielle. Sur 14 curetages, un seul cas d'hyperplasie a été diagnostiqué. Aucun cancer n'a été mis en évidence. . Cette méthode de surveillance systématique n'est pas recommandée. Elle conduit à la réalisation d'explorations inutiles (ici 14 curetages et donc 14 anesthésies générales inutiles). [208]

Selon le Dr Barakat ; auteur de cette étude ; "Les femmes avec un cancer du sein qui prennent du tamoxifène devraient être informées que des biopsies régulières de l'endomètre ne sont pas plus efficaces que la présence de saignements vaginaux anormaux pour dépister un cancer précoce de l'endomètre". Le Dr T. Gilewski, co-auteur de cette étude, précise que ces patientes sous tamoxifène doivent bénéficier d'un suivi étroit et être particulièrement attentives à tout saignement vaginal anormal. "A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve pour soutenir l'utilisation des biopsies de l'endomètre en routine pour dépister les patientes asymptomatiques". [208]

Employée seule, elle s'avère, selon de nombreux auteurs d'un intérêt limité pour le dépistage du cancer de l'endomètre et des lésions endométriales

tamoxifène-induites. Son taux de faux négatifs est particulièrement élevé chez les patientes traitées par tamoxifène, en raison d'une répartition hétérogène et focale des anomalies endométriales rencontrées. [186]

En effet, les lésions endométriales observées sous tamoxifène sont très hétérogènes avec coexistence de lésions carcinomateuses, de lésions hyperplasiques focales et d'atrophie. Le nombre de faux-négatifs des prélèvements faits à l'aveugle peut donc être élevé chez ces patientes et seul un résultat positif de cancer ou d'hyperplasie atypique doit être pris en compte. [176]

Dans son étude évaluant la performance de la biopsie de l'endomètre à l'aveugle chez des patientes ménopausées sous tamoxifène, Garuti et al. [179] ont retrouvé que dans 29,1% des cas, le prélèvement était très peu abondant pour faire l'objet d'une étude histologique, et chez 80,5% de patientes, chez lesquelles une HSC préalable avait montré une atrophie glandulo-kystique, le pathologiste n'était pas en mesure de confirmer ce diagnostic, en raison de la quantité et de la qualité du matériel endométrial. De plus, 36% des polypes endométriaux objectivés à l'HSC y ont été ignorés à la biopsie. A l'inverse, dans le cas de recueil de tissu endométrial sous contrôle de la vue, aucun cas de prélèvement inadéquat n'a été adressé au pathologiste, et dans tous les cas où à l'HSC on a soulevé le diagnostic d'atrophie glandulo-kystique ou un polype, ce dernier a été confirmé à l'étude histologique. [205]

Dans une seconde étude ayant pour but de comparer la qualité du prélèvement endométrial pratiqué à l'aveugle par rapport à celui effectué sous guidage hystéroscopique, dans l'évaluation de la pathologie endométriale associée au tamoxifène, Garuti et al [207] ont observé que la biopsie à l'aveugle a occulté 5 parmi les 5 polypes et 33 parmi 38 atrophies glandulo-kystiques

(89,1%), et dans 34,1% des cas le prélèvement endométrial était impropre à l'analyse histologique (non concluant à l'analyse histologique).

En revanche, tous les prélèvements recueillis sous contrôle hystéroscopique étaient de bonne qualité et analysables en microscopie (histopathologie) : 34 des 38 atrophies glandulo-kystiques ont été confirmés à l'histologie, et tous les cas de polypes, d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre ont été intéressés par le prélèvement.

En France, du fait du grand nombre de faux-positifs de l'échographie, une biopsie endométriale par pipelle de Cornier est toujours réalisée en première intention chez les patientes sous tamoxifène. Elle n'a de valeur que positive puisque son rendement est plus faible sous tamoxifène, du fait de la grande fréquence des atrophies glandulo-kystiques et des polypes. Ainsi, en cas de biopsie négative, une hystéroscopie diagnostique avec curetage endométrial de toute la cavité utérine est indiquée. [141]

4. Différents carcinomes utérins sous tamoxifène :

De nombreuses études suggèrent que les caractéristiques histologiques, le stade et le pronostic des cancers de l'endomètre après tamoxifène ne diffèrent pas de ceux des cancers de l'endomètre dans la population générale.

La majorité des cancers de l'endomètre associés au tamoxifène sont des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés, découverts à un stade précoce ; 84% des cancers de l'endomètre après tamoxifène dans l'étude de Mignotte étaient des adénocarcinomes bien différenciés. [45]

Cependant, on rencontre de plus en plus dans la population générale, des formes histologiques particulières des cancers endométriaux sous tamoxifène, dont les sarcomes 8% et les adénocarcinomes non endométrioïdes 8% (carcinomes a cellules claires, carcinomes papillaires séreux, tumeurs müllériennes mixtes malignes), avec des grades indifférenciés et des stades avancés, pouvant expliquer le pronostic moins favorable de ces tumeurs de l'endomètre associés au tamoxifène.

Le degré de différenciation et le stade de ces carcinomes est en corrélation avec la durée de traitement par tamoxifène. Ils sont significativement de plus haut grade et avec des histologies plus agressives plus le tamoxifène est pris sur une longue période. [209]

Dans notre série, tous les cas de cancers de l'endomètre diagnostiqués sous tamoxifène étaient des adénocarcinomes endométrioïdes dont 80% de stade I et de grade II.

4.1. Adénocarcinomes de l'endomètre :

Il est clairement établi à ce jour, que le tamoxifène augmente de manière significative le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez les femmes traitées par cette hormonothérapie après un cancer du sein.

En effet, la plupart des grands essais font apparaître une fréquence élevée d'adénocarcinomes bien différenciés et intra-muqueux. Dès la 1ère série de 3 cas de cancers endométriaux rapportés par KILLACKEY [2], cet auteur observa que ces cancers étaient tous des adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés dont deux étaient de stade I.

Selon les études, 65 à 100% des cancers de l'endomètre diagnostiqués sont des stades I. Dans le NSABP-14, essai de prévention par le tamoxifène chez des femmes à haut risque de cancer du sein, tous les cancers de l'endomètre étaient des stades I, dont 75% de stade IA. A noter qu'aucun décès par cancer de l'endomètre n'a été rapporté chez les 6681 femmes ayant pris du tamoxifène en prévention dans l'essai NSABP-14. [10]

Slomovitz [210] en 2004 n'a pas trouvé de différence en terme de survie globale et de survie spécifique du cancer de l'endomètre, dans sa cohorte de 89 patientes présentant un cancer de l'endomètre après cancer du sein avec ou sans tamoxifène. Il en était de même pour les 98 cancers de l'endomètre répertoriés par l'équipe de van Leeuwen avec un suivi médian de 15 mois.

Au vu de ces résultats, l'opinion générale était que les cancers de l'endomètre survenant après tamoxifène étaient diagnostiqués à un stade précoce avec des critères histologiques de bon pronostic, et avaient donc une évolution favorable.

Cependant, durant ces dernières années, plusieurs articles, comportant un plus grand nombre de patientes avec un suivi supérieur, ont donné à penser le contraire. Le premier à jeter le doute, était Magriples [211] en 1993 à partir de 53 cas de cancer de l'endomètre après cancer du sein du Yale-New haven Hospital Tumor Registry ; a fait apparaître que 2/3 des patientes sous tamoxifène présentaient des cancers de l'endomètre peu différenciés ou des formes histologiques associées classiquement à un moins bon pronostic (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, tumeur mixte müllérienne maligne). Les femmes sous tamoxifène avaient significativement plus de risque de mourir de leur cancer de l'endomètre que celles n'en prenant pas (33% versus 3%).

D'autres études ont aussi rapporté un nombre plus élevé que dans la population générale, de carcinomes non endométrioïdes, mal différenciés et découverts à des stades avancés. [45][49]

Ces observations pourraient expliquer que dans certains essais, les utilisatrices au long court du tamoxifène développent des cancers de l'endomètre possédant de moins bons facteurs pronostiques. L'étude cas-témoin de Bergman en 2000 est particulièrement intéressante puisqu'elle inclue un nombre élevé de patientes (309 cancers de l'endomètre dont 108 sous tamoxifène). Les stades III et IV surviennent plus fréquemment avec une utilisation du tamoxifène supérieure à 2 ans, qu'en son absence (17,4% versus 5,4%). Les utilisatrices au long court ont plus de risque que les non utilisatrices d'avoir un sarcome ou une tumeur mixte mésodermique maligne (15,4% versus 2,9%). la survie spécifique du cancer de l'endomètre à 3 ans est significativement abaissée chez les

utilisatrices au long court par rapport au non utilisatrices de tamoxifène (76% pour >5ans, 85% pour 2 a 5 ans, 94% en l'absence de tamoxifène). [49]

La surveillance systématique n'a pas démontré d'efficacité dans la détection précoce de ces types histologiques moins fréquents. Dans une étude portant sur un cas d'une femme de 69 ans qui prenait du tamoxifène pendant 5 ans en traitement adjuvant de son cancer du sein et qui a été référée pour le dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène. L'échographie transvaginale et la cytologie de l'endomètre ont été réalisées tous les 6 mois. Malgré ces examens réguliers, un carcinome séreux papillaire de stade IVb a été détecté 8 mois après la fin de l'administration de tamoxifène. [212]

4.2. Sarcomes utérins :

La première description de l'association d'un sarcome utérin et du tamoxifène a été rapportée par Hardell [213] en 1988, la possibilité de survenue de tumeurs au pronostic plus péjoratif sous tamoxifène semblait se vérifier. Ainsi, plusieurs cas de sarcomes utérins sous tamoxifène ont été rapportés depuis dans la littérature. [214]

En effet, contrairement aux adénocarcinomes de l'endomètre où les études épidémiologiques ont clairement établi le tamoxifène comme facteur de risque, tel n'est pas encore le cas concernant les carcinosarcomes, compte tenu de la rareté de ces tumeurs.

Depuis la commercialisation du tamoxifène en 1978, 170 cas de sarcomes de l'endomètre chez des femmes prenant ce médicament, ont été publiés, essentiellement sous la forme de case-report. [1] [40]

Les 3 sous-types histologiques des sarcomes de l'endomètre sont les tumeurs malignes mixtes müllériennes (TMMM) ou carcinosarcomes (qui sont composées d'un double contingent : l'un épithélial, l'autre mésenchymateux, tous les deux cancéreux), les leiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial.

Les sarcomes sont 10 à 20 fois plus rares que les adénocarcinomes endométrioïdes. Cependant, ils semblent être plus fréquents chez les femmes prenant du tamoxifène que chez les femmes n'en prenant pas, particulièrement pour des utilisations prolongées. [45] Dans l'étude nationale cas-témoin de Bergman [49], le risque de MMMT est significativement supérieur chez les utilisatrices de tamoxifène par rapport aux non utilisatrices (15,4% versus 2,9%). Curtis [215] a retrouvé 4,62 fois plus de MMMT que ce qui était attendu en comparant 39451 femmes avec un cancer du sein traitées par tamoxifène à la population des SEER. Wickerham [9] estime que ce risque touche 17 femmes prenant du tamoxifène pour 100000 et par an, contre 1 à 2 femmes ne prenant pas ce médicament pour 100000 et par an.

La notion de durée d'exposition de deux ans avancée par van Leeuwen [40], a été confirmée par Bergman [49] puis Clément [9]. Les auteurs ont en effet illustré que le risque de sarcomes utérins aux stades III et IV-FIGO augmente dès la seconde année de traitement par tamoxifène, comparativement aux patientes ne recevant pas de traitement (17,4 % vs 5,4 %). D'autres équipes ont indiqué pour leur part, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une durée de traitement inférieure à cinq ans et un risque de 4,06 et 6,09 quand cette durée excède cinq ans.

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, van Leeuwen et al. [40] ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de tamoxifène [216]. Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de sarcomes pour des doses moins importantes de tamoxifène ; ainsi, Arenas et al ont retrouvé lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié. [217]

Ces tumeurs sont souvent découvertes à des stades avancés, souvent après arrêt du traitement par tamoxifène (2 ans pour Kloss, 4 ans pour Clarke). [182] [218]

Le pronostic de ces cancers est souvent défavorable. Sur les 102 femmes atteintes d'une MMMT, répertoriées dans la littérature en juillet 2001, un tiers sont décédées. [48]

La plupart des études publiées sur le lien de causalité entre le tamoxifène et la survenue de sarcomes utérins incluaient encore les carcinosarcomes comme sous type des sarcomes utérins. Ainsi les tumeurs mixtes müllériennes malignes constituaient habituellement les tumeurs les plus courantes (50 % des cas) alors que les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial sont retrouvés dans seulement 25 % des cas et 10 % à 15 % des cas respectivement [219]. Contrairement à une étude française publiée par Pautier et al. qui retrouve 50 % de léiomyosarcomes, et 17 % de sarcomes du stroma endométrial lors d'une étude rétrospective menée entre 1976 et 1995. [220]

Pour les carcinosarcomes utérins, il s'agit de tumeurs rares représentant 2 à 5 % des cancers utérins et de mauvais pronostic. Moins de 100 cas ont été rapportés à ce jour dans la littérature chez des patientes traitées par tamoxifène. D'un point de vue histopathologique, ces tumeurs sont caractérisées par la

présence d'une double différenciation maligne: l'une épithéliale (carcinomateuse) et l'autre mésenchymateuse (sarcomateuse). [182] [215]

Pour la grande majorité des malades, le diagnostic a été fait à l'occasion de métrorragies. Ces tumeurs sont souvent découvertes à un stade évolué, après une longue imprégnation par le tamoxifène. L'intervalle entre le début du traitement par tamoxifène et l'apparition de métrorragies est souvent important.

Dans notre contexte, une étude a été réalisée à l'hôpital militaire de Rabat sur un cas de carcinosarcome utérin survenant chez une patiente ménopausée ayant eu une hormonothérapie antioestrogénique dans le cadre du traitement adjuvant d'un cancer du sein, et qui a été révélé par des algies pelviennes chroniques évoluant depuis plus de six mois. [131]

Au total, même si le risque de sarcomes associé au tamoxifène reste faible, il doit être reconnu par les praticiens. Ceux-ci doivent surveiller les patientes sous tamoxifène pendant la durée de prescription mais aussi après son arrêt.

IV. Recommandations

Le tamoxifène, utilisé dans le traitement adjuvant du cancer du sein, est associé à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Cependant, le bénéfice global observé avec ce médicament n'est plus du tout remis en question.

Le problème de la surveillance des patientes sous tamoxifène était depuis toujours un sujet de débat. Aucun examen ni aucun protocole de surveillance de l'endomètre des patientes sous tamoxifène ne fait l'objet d'un consensus.

- (1).** Il n'y a pas de place actuellement pour le dépistage systématique du cancer de l'endomètre chez toutes les patientes asymptomatiques sous tamoxifène. Aucun examen n'a fait preuve d'efficacité dans ce cadre en dehors d'une consultation gynécologique annuelle avec FCV.
- (2).** Il est indispensable de bien expliquer aux patientes le risque supplémentaire de cancer de l'endomètre induit par le tamoxifène tout en pondérant ce risque et de leur recommander de consulter rapidement en cas de symptomatologie gynécologique et de ne pas attendre la date des visites systématiques prévues pour faire les examens nécessaires.
- (3).** Tout symptôme gynécologique à type de métrorragies ou de leucorrhées doit être exploré par une hystéroscopie avec réalisation de biopsies dirigées.
- (4).** Une évaluation préthérapeutique est obligatoire chez toutes les patientes avant l'initiation du traitement, elle est d'une grande valeur dans la détection des groupes à risque élevé (lésions préexistantes à type de polypes) de développer une néoplasie endométriale.

- (5). Les femmes identifiées à risque de développer les lésions à potentiel dégénératif à l'évaluation préthérapeutique et/ou possédant d'autres facteurs de risque particuliers du cancer de l'endomètre constituent la population cible pour laquelle un dépistage est justifié (Figure 46,47).
- (6). Une surveillance dans ce groupe à risque reste indiquée faisant appel à un examen gynécologique associé à une échographie annuelle complétée en cas d'anomalies par un prélèvement histologique par pipelle ou sous hystérocopie.
- (7). La surveillance chez ces patientes occupe la période totale de prescription de tamoxifène et se prolonge même après son arrêt.
- (8). Pour les femmes préménopausées, chez qui le risque du cancer de l'endomètre reste très faible par rapport aux femmes ménopausées, ne nécessitent pas une surveillance rapprochée hormis l'examen gynécologique de routine.
- (9). Limiter la durée de prescription du tamoxifène comme traitement adjuvant du cancer du sein à 5 ans compte tenu de la corrélation du risque du cancer de l'endomètre avec la prolongation de la durée de prise.
- (10). L'extension du traitement pour une durée de 10 ans doit tenir compte du rapport risque/bénéfice étudiée cas par cas. Elle peut être justifiée chez les femmes à haut risque de récurrence de leur néoplasie mammaire.

Conclusion

Le risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène après un cancer du sein existe mais il reste faible (RR=2 à 3), comparable à celui des autres facteurs de risque <<classiques>> du cancer de l'endomètre. On l'estime à 1,6 pour 1000 femmes traitées par tamoxifène. Cependant, le bénéfice de cette hormonothérapie adjuvante dépasse largement son risque.

Il est indispensable de tenir compte de la dose cumulée, de la durée du traitement ainsi que de l'association avec les autres facteurs de risque classiques pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre d'une patiente sous tamoxifène.

Les métrorragies post-ménopausiques constituent la circonstance de découverte la plus fréquente des cancers endométriaux secondaires à tamoxifène.

La majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés découverts à un stade précoce.

Le suivi des femmes qui prennent du tamoxifène demeure une façon controversée. Actuellement aucun protocole de surveillance ne fait l'objet d'un consensus.

La plupart des équipes ne recommandent pas de dépistage systématique chez toutes les patientes. La surveillance reste indiquée uniquement chez les femmes à haut risque de développer un cancer de l'endomètre.

Un bilan préthérapeutique, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle par un examen gynécologique complet.



Résumés

Résumé:

Titre : Anti-oestrogènes de synthèse et cancer de l'endomètre (Expérience du service de GOEG de Rabat).

Auteur: CHAYMAA NASMI

Mots clés: Cancer de l'endomètre, Tamoxifène, Métrorragies.

Objectif: L'objectif de notre travail est de déterminer l'impact du tamoxifène sur la genèse du cancer de l'endomètre, discuter la place de dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène, comparer nos résultats aux données de la littérature et proposer une stratégie de surveillance adaptée.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans le service de Gynécologie -Obstétrique et d'Endoscopie de Rabat sur une période de 04 ans. On a répertorié 05 cas de cancers de l'endomètre sur une série de 23 cas de patientes présentant un cancer du sein sous tamoxifène.

Résultats : Dans notre série, la fréquence du cancer de l'endomètre secondaire à tamoxifène est de 21,7%. Toutes les patientes ont reçues du tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg. La dose cumulée moyenne est de 33,6 g/jours.

Les métrorragies post-ménopausiques ont été le motif exclusif de consultation. Aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été découvert dans le cadre de la surveillance des patientes asymptomatiques.

L'hystérocopie avec biopsies a porté le diagnostic du cancer de l'endomètre sous tamoxifène.

Discussion: Le risque du cancer de l'endomètre augmente significativement avec la durée et la dose cumulée totale de tamoxifène.

La majorité des anomalies endométriales (69,5%) étaient bénignes. 05 cas de cancers de l'endomètre (21,7%) et 02 cas d'hyperplasies atypiques (8,7%) ont été diagnostiqués. Ces résultats remettent en question la place du dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène.

Conclusion : Le dépistage du cancer de l'endomètre sous tamoxifène n'est pas systématique chez toutes les patientes. La surveillance reste justifiée chez les femmes à haut risque de développer un carcinome endométrial.

ABSTARCT

Title: Synthetic anti-estrogens and endometrial cancer (Experience of the GOEG's service of Rabat).

Author: NASMI CHAYMAA

Keywords: Endometrial cancer, Tamoxifen, Metrorrhagia.

Objective: The aim of this study was to determine the impact of tamoxifen on the endometrium, to discuss the place of screening of endometrial cancer secondary to tamoxifen, to compare our results with literature and to elaborate an adapted surveillance strategy.

Patients and methods: This retrospective study was conducted in the Gynecology-Obstetrics and Endoscopy Department of the maternity Souissi Rabat over a period of 04 years. We have listed 05 cases of endometrial cancers on a series of 23 cases of patients receiving tamoxifen for breast cancer.

Results: The frequency of endometrial cancer secondary to tamoxifen is 21.7%. All patients were postmenopausal at the time of diagnosis.

All patients received tamoxifen at a daily dose of 20 mg. The average cumulative dose is 33.6 g/ days.

Postmenopausal bleeding was the main symptom of consultation (100% of cases).

No cases of endometrial cancer have been screened by the follow up of asymptomatic patients.

The hysteroscopy with targeted endometrial biopsies was the capital element that established the diagnosis.

Discussion: The risk of endometrial cancer increases significantly with the duration and the total cumulative dose of tamoxifen.

The majority of endometrial pathologies associated with tamoxifen (69.5%) were benign. However, 05 cases of endometrial cancer (21.7%) and 02 cases of atypical hyperplasia (8.7%) were diagnosed. These results call into question the place of endometrial cancer screening and the modalities to monitor patients on tamoxifen.

Conclusion: Screening for endometrial cancer secondary to tamoxifen is not systematic for all asymptomatic patients. Beyond the routine annual gynecological consultation, an additional endometrial monitoring is recommended only for the group of patients identified to be at high risk of endometrial cancer.

المخلص

العنوان: الأدوية المضادة لهرمون الاستروجين وسرطان بطانة الرحم: تجربة قسم أمراض النساء والتوليد والفحص بالمنظار في جناح التوليد بسويسي الرباط.

من طرف: نسيم شيماء

الكلمات الأساسية: سرطان بطانة الرحم، تاموكسيفين، النزيف الرحمي.

الهدف من هذا البحث هو تحديد تأثير هذه الأدوية على تطور سرطان بطانة الرحم، دور الفحص عند مستعملي هذا الدواء في تشخيص سرطان بطانة الرحم، مقارنة نتائجنا مع البيانات الأدبية الأخرى واقتراح استراتيجية رصد متكيفة على أساس النتائج المجمعة.

أجريت هذه الدراسة قسم أمراض النساء والتوليد والفحص بالمنظار في جناح التوليد بسويسي الرباط خلال فترة 4 سنوات. تم تشخيص 5 حالات من سرطان بطانة الرحم في سلسلة من 23 حالة من مرضى سرطان الثدي الذين يتلقون العلاج بدواء تاموكسيفين.

عند تحليل النتائج، نسبة سرطان بطانة الرحم الثانوي لدواء تاموكسيفين هي 21.7%. جميع المرضى كانوا في مرحلة ما بعد سن اليأس. تلقى جميع المرضى تاموكسيفين بجرعة يومية من 20 مليغرام. متوسط الجرعة التراكمية هو 33.6 جرام / يوم.

العلامة التي كشفت عن المرض عند الخمس حالات هي النزيف الرحمي بعد سن اليأس. لم يتم رصد أي حالة من سرطان بطانة الرحم الثانوي لدواء تاموكسيفين بواسطة المراقبة عند المرضى عديمي الأعراض.

ارتكز تشخيص الخمس حالات من سرطان بطانة الرحم على فحص الرحم بالمنظار مع الخزعات. يزيد خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم بشكل ملحوظ مع المدة والجرعة التراكمية الكلية من عقار تاموكسيفين.

كانت غالبية أمراض بطانة الرحم المرتبطة باستعمال التاموكسيفين (69.5%) حميدة. في حين تم تشخيص 05 حالات من سرطان بطانة الرحم (21.7%) وحالتين من تضخم غير نمطية (8.7%). هذه النتائج تضع محل السؤال أهمية فحص سرطان بطانة الرحم وكيفية مراقبة المرضى مستعملي عقار تاموكسيفين.

نستخلص من كل هذه النتائج أن فحص سرطان بطانة الرحم ليس روتيني عند جميع المرضى مستعملي دواء تاموكسيفين. تظل المراقبة واجبة لدى النساء المعرضات لخطر كبير للإصابة بسرطان بطانة الرحم اللواتي يتم رصدهن من قبل تقييم ما قبل العلاج.



Bibliographies

- [1]. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-14). *J Natl Cancer Inst* 1994 Apr; 86(7); 527-37.
- [2]. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving tamoxifen antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69; 237-8.
- [3]. Early Breast Cancer Trialists's collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351;1451-67.
- [4]. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832-3.
- [5]. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2017), *Cancer statistics, 2017*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67: 7–30.
- [6]. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. Uterine cancer SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016.
- [7]. Endometrial Cancer Risk Factors - American Cancer Society. Last Medical Review: February 10, 2016.
- [8]. BARAKAT RR. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Oncology* 1995, 9:129-134.
- [9]. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, and al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002 20:11, 2758-2760.

- [10]. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1388.
- [11]. Ngô C, Brugier C, Plancher C, de la Rochefordière A, Alran S, Féron JG, et al. Clinicopathology and prognosis of endometrial cancer in patients previously treated for breast cancer, with or without tamoxifen: a comparative study in 363 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1237–44.
- [12]. Wu C-T, Lai J-N, Tsai Y-T (2014) The Prescription Pattern of Chinese Herbal Products That Contain Dang-Qui and Risk of Endometrial Cancer among Tamoxifen-Treated Female Breast Cancer Survivors in Taiwan: A Population-Based Study.
- [13]. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- [14]. Registre des cancers de Rabat 2005 Edition 2009.
- [15]. Raymond Trevoux- L'endomètre présent et avenir, 2009.
- [16]. Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:640-649.
- [17]. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569–78.
- [18]. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health*. 2015; 129(7):872–80.
- [19]. Simpson ER (2004) Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med* 22:11-23.

- [20]. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2014; 133:63–6.
- [21]. MuN, ZhuY, WangY, ZhangH, XueF. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125:751–7.
- [22]. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial cancer associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2001; 80:395–8.
- [23]. Kazerouni N, Schairer C, Friedman HB et al. Family history of breast cancer as a determinant of the risk of developing endometrial cancer: a nationwide cohort study. *J Med Genet* 2002; 39:826-32.
- [24]. Mills AM, Longacre TA. Lynch syndrome: female genital tract cancer diagnosis and screening. *Surg Pathol Clin*. 2016; 9(2):201–14.
- [25]. Bell S. C., Jackson J. A., Ashmore J., Zhu H. H., Tseng L. Regulation of insulin like growth factor-binding protein-1 synthesis and secretion by progestin and relaxing in long term cultures of human endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinal. Metab*, 72: 1014-1024, 1991.
- [26]. Bokhman JV (1983) two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol*. 15:10-17.
- [27]. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31:2607–18.
- [28]. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intra-uterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292–9.
- [29]. Simpson ER (2004) Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med* 22:11-23.

- [30]. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V and Lurain JR (1996) Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127-1135.
- [31]. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:1–7.
- [32]. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127:442–51.
- [33]. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748–58.
- [34]. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, Colditz GA, Hankinson SE (2005) Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 114: 996–1001.
- [35]. Harris J, Lippman M, Morrow M, Hellman S: *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- [36]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011;378:771-84.

- [37]. Jolimoy G, Chapalain G. Hormonothérapie et risque de cancer de l'utérus. Dijon : Congrès SFOG ; 20–22 novembre 2003.
- [38]. ChenJY, KuoSJ, LiawYP, Avital I, Stojadinovic A, ManYG, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer* 2014; 5:151.
- [39]. Fornander T, Rutqvist LE, Cedemark B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1:117-120.
- [40]. Van Leuween FE, Benraadt J, Coebergh JW et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 Feb 19; 343(8895):448-52.
- [41]. Cook L.S., Weiss N.S., Schwartz S.M., White E., McKnight B., Moore D.E. and Daling J.R. (1995) Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian endometrial and breast cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 87, 1359– 1364.
- [42]. Rutqvist L.E, Johansson H, Signomklao T et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast cancer study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 May 3; 87(9):645-51.
- [43]. Sasco A.J., Chaplain G., Amoros E. and Saez S. (1996) Endometrial cancer following breast cancer: Effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology*, 7, 9–13.
- [44]. Curtis R.E., Boice J.D., Shriner D.A., Hankey B.F. and Fraumeni J.F. (1996) Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 88, 832–834.

- [45]. Mignotte H., Lasset C., Bonadona A., Lesur A., Luporsi E., Rodier J.F. and Cutuli B. (1998) Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case control study. *International Journal of Cancer*, 76, 325–330.
- [46]. Powels T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
- [47]. Peters-Engl C, Frank W, Danmayr E et al. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Apr; 55(3):255-60.
- [48]. Bernstein L., Deapen D, Cerhan J.R., Schwartz S.M., Liff J., McGann-Maloney E., Perlman J.A. and Ford L. (1999) Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 1654–1662.
- [49]. Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P., Hollema H., Benraadt J. and van Leeuwen F.E. (2000) Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet*, 356, 881–887.
- [50]. Matsuyama Y., Tominaga T., Nomura Y., Koyoma H., Kimura M., Sano M., Miura S. and Takashima S. (2000) Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Annals of Oncology*, 11, 1537–1543.
- [51]. Pukkala E, Kyyronen P, Sankila R, Holli K. Tamoxifen and toremifen treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population based case-control study. *Int J Cancer* 2002; 100:337-41.

- [52]. Braithwaite RS, Lebowsky RT, Lau J et al Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen .J Gen Intern Med 2003,18(11) :937-47.
- [53]. Imagerie médicale en gynécologie By Bernard Blanc, Alain Potier. Springer Science & Business Media, Nov 1, 1999.
- [54]. Jordan, V.C. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 205- 213 (2003).
- [55]. Rosenbaum H. Selective estrogen receptor modulators. Gynecologie. 2008; 92-A-10.
- [56]. Goodman, Gilman. Les Bases Pharmacologiques du médicament. 1266-7 et 1407.
- [57]. Jordan VC: Tamoxifen (ICI46, 474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. Br J Pharmacol. 2006 Jan; 147 Suppl 1:S269-76.
- [58]. T Traboulsi, M El Ezzy, J L Gleason³ and S Mader, Antiestrogens: structure-activity relationships and use in breast cancer treatment .Journal of Molecular Endocrinology (2017) 58, R15–R31.
- [59]. Jordan, V.C. & O'Malley, B.W. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. J. Clin. Oncol. 25, 5815-5824 (2007).
- [60]. Jordan VC. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1994;31(1):41-52.
- [61]. Jordan VC. New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer. Steroids 2007; 72:829–42.
- [62]. Higgins MJ. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. Current Oncology Reports. 2010; 12; 7-15.

- [63]. Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen, *pharmacol ther* 1984 ;25:127-205.
- [64]. Love, R.R. et al. Effects of Tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine* 326, 852-856 (1992).
- [65]. Hozumi, Y., Kawano, M., Saito, T. & Miyata, M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 1633-1635 (1998).
- [66]. Boudouris O, Ferrand S, Guillet JL, Madelenat P. [Paradoxical effects of tamoxifen on the woman's uterus. Apropos of 7 cases of myoma that appeared while under anti-estrogen treatment]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1989;18(3):372-8.
- [67]. Poirot, M. Four decades of discovery in breast cancer research and treatment - an interview with V. Craig Jordan. *International Journal of Developmental Biology* 55, 703-712 (2011).
- [68]. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
- [69]. Gray RG, Rea D, Handley D, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl.): abstract 5.
- [70]. Lorenzo Rossi, MD Olivia Pagani, MD. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2017) 18:28.

- [71]. Nazarali and Narod, Tamoxifen for women at high risk of breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2014.
- [72]. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T. et al. « Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study » BMJ 2010; 340:c693.
- [73]. McEvoy, G.K. (Ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2006., p. 1188.
- [74]. DHHS/National Toxicology Program; Eleventh Report on Carcinogens: Tamoxifen (10540-29-1) (January 2005). Available from, as of July 31, 2009.
- [75]. Shicai Chen, PhD, Haiying Liu, PhD Jianchang Li, MD, and Guohua Yang, MD. Risk of Gastric and Colorectal Cancer. J Clin Gastroenterol, Volume 49, Number 8, September 2015.
- [76]. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Effect of Tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. Circulation. 2005;111:650-656.
- [77]. COHEN I, TREPPER R. Successful co-treat-ment with LH-RH-agonist for ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal Tamoxifen exposure. Breast Cancer Res Treat 55 (2):119-22.
- [78]. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer Breast 2009 ; 18:122-30 .

- [79]. Yarnold J.R, Bliss J.M, Earl H. Ovarian ablation in pre-menopausal women with early breast cancer, prescribed 5 years tamoxifen, or tamoxifen plus chemotherapy: Results from the OK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) inter - national trial of 2 144 patients. ASCO 2004; Abstract 535.
- [80]. Delmas, P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359, 2018-2026 (2002).
- [81]. Cauley JA, Nortan L , Lippman ME , Eckert S , Krueger KA , Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifen : 4-year results from the MORE trial Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation . *Breast cancer Res treat* .2001; 65: 125-34.
- [82]. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease OutcomesThe NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA*.2006; 295(23):2727–2741.
- [83]. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al., for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- [84]. Kallio S, Kangas L, Blanco G, Johansson R, Karjalainen A, Perila M, Pippo I, Sundquist H, Sodervall M, Toivola R (1986) A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. I. Hormonal effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 17(2):103–108.

- [85]. Pyrhonen S, Ellmen J, Vuorinen J, Gershanovich M, Tominaga T, Kaufmann M, Hayes DF (1999) Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2011) 128:625–631.
- [86]. Dr. Donald P. McDonnell .*J Med Chem.* 2015 June 25; 58(12): 4883–4887.
- [87]. Wijayaratne AL & McDonnell DP 2001 The human estrogen receptor alpha is an ubiquitinated protein whose stability is affected differentially by agonists, antagonists, and selective estrogen receptor modulators. *Journal of Biological Chemistry* 276 35684–35692.
- [88]. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Dimery I, et al. 2004a Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 22 1605–1613.
- [89]. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J ,etal.2009. Activity of fulvestrant 500mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J. Clin. Oncol.* 27:4530–35.
- [90]. Patricia de Cremoux, Jean-Marc Extra. Les inhibiteurs de l'aromatase : pharmacologie et activité clinique. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie.* 2001;2(6):518-25.

- [91]. GOLDHIRSCH A, INGLE JN, GELBER RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International: the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009, 20 (8), p: 1319 – 1329.
- [92]. Cuzick J, Sestak I, Baum 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* 2010;11:1135-41.
- [93]. AMIR E, SERUGA B, NIRLAULA S et al. Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103, p: 1299-1309.
- [94]. Sariego J. Breast cancer in the young patient. *Am Surg*. 2010; 76(12):1397-400.
- [95]. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : The BIG 1-98 randomized clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101-8.
- [96]. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, Neven P, von Minckwitz G, Miller JC, Schenk NL, Coleman RE. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Cancer*. 2008; 112(5):1001-10.
- [97]. R.V. Krstic, *Human Microscopic Anatomy* Springer Verlag, 1997, 412-13.
- [98]. C. Bergeron *Histologie et physiologie de l'endomètre normal*. *Encycl.Med. Chir, Gynecologie*, 31-L-10, 2006.

- [99]. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet*. 28 mai 1994; 343(8909):1318-21.
- [100]. Berlière M, Carles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifène : A need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91: 40-4.
- [101]. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol*. Oct 1999;75(1):15-9.
- [102]. D'Arailh A-S, Michy T, Pioud R, Dravet F, Classe J-M. [Uterine abnormalities in non menopausal women who received tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. Déc 2007; 35(12):1215-9.
- [103]. Cano A, Matallin P, Legua V, Tortajada M, Bonilla-Musoles F. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet*. févr 1989;1(8634):376.
- [104]. De Muylder X. [Benign endometrial lesions induced by tamoxifen]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 1999;28(5):420-4. [117] JANKY E., ABBOUD P., GALLAIS A. Tamoxifène et endomètre. *JTA* 1994.
- [105]. Ugwumadu AH, Harding K. Uterine leiomyomata and endometrial proliferation in postmenopausal women treated with the anti-oestrogen tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. avr 1994;54(2):153-6.

- [106]. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow up during Tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351: 36.
- [107]. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet.* juin 1995;49(3):241-57.
- [108]. CLEMENT P and SCULLY R. Endometrial hyperplasia and carcinomas. In "Tumors and tumor like lesions of the uterine corpus and cervix". Churchill Livingstone Eds. 1993; 181-264.
- [109]. Mazur MT. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma: a conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 174-81.
- [110]. Cohen I, Azaria R, Fishman A, et al. Endometrial cancers in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 : 304-9.
- [111]. Albertini AF, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C - Anatomopathologie des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer* 2012.
- [112]. Wilder JL, Shajahan S, Khattar NH et al. Tamoxifen associated malignant endometrial tumors: pathogenic features and expression of hormone receptors estrogen- α , estrogen- β and progesterone; a case controlled study. *Gynecol Oncol* 2004;92:553-8.
- [113]. Takama F, Kanuma T, Wang D et al. Estrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 2001;84:545-9.
- [114]. Tornos C, Silva EG. Pathology and grading of endometrial adenocarcinoma. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993; 5:87-94.

- [115]. Creasman W. « Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium » *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105:109.
- [116]. Henri de Tourris, Guillaume Magnin, Fabrice Pierre .*Gynécologie et obstétrique* 7ème Edition. Masson.
- [117]. C. Bergeron *Histologie et physiologie de l'endomètre normal.* *Encycl.Med. Chir, Gynecologie*, 31-L-10, 2006.
- [118]. Wilder JL, Sharjahan S, Khattar NH, Wilder DM, Yin J, Rushing RS, Beaven R, Kaetzel C, Ueland FR, Van Nagell Jr, Kryscio Rj, Lele SM. Tamoxifen-associated malignant endometrial tumors : pathologie features and expression of hormone receptors estrogen-alpha, estrogen-beta and progesterone ; a case controlled study. *Gynecol Oncol*, 2004; 92: 553-8.
- [119]. C. Bergeron. *Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antioestrogènes* -© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.
- [120]. Deligdisch L, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:181–6.
- [121]. Se Jeong Jeon, et al. Endometrial effects of tamoxifen use. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(1):26-31.
- [122]. R.V. Krstic, *Human Microscopic Anatomy* Springer Verlag,1997, 412-13.
- [123]. J. Seror, A.-S. Bats, F. Chamming's, C. Ngo, C. Bensaïd, N. Douay-Hauser, M.-A. Le Frère-Belda, P. Combe, C. Durdux, P. Weinmann, F. Lécuru. *Cancer de l'endomètre : diagnostic et bilan préthérapeutique.* *EMC - Gynécologie* 2016;10(3):1-8 [Article 620-A-10].

- [124]. BARAKAT RR, WONG G, CURTIN JP, HOSKINS WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994, 55:164-168.
- [125]. Nadereh Behtash, Razieh Hashemi, Mojgan Karimi Zarchi. Uterine Malignancy following Tamoxifen Use in Breast Cancer Patients in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 10, 2009.
- [126]. Julie Esbelin .Thèse : Cancers de l'endomètre sous tamoxifène après un cancer du sein, de 1998 à 2002, dans le département de Loire-Atlantique .Année 2005.
- [127]. L. Ouldamer, M. Duquesne, F. Arbion, I. Barillot, H. Marret, G. Body. The impact of therapeutic management on survival of elderly women with endometrial cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 759–764.
- [128]. D.Vinatier, P. Collinet, E. Poncelet, M.-O. Farine. Cancer de l'endomètre. Elsevier Masson SAS 2008; 610-A-10.
- [129]. K. Nouni, M. Iraqi, T. Kebdani, K. Hassouni, N. Benjaafar, B. Elgueddari. Traitements adjuvants et rôle de la radiothérapie dans le cancer de l'endomètre. Institut national d'oncologie, Rabat, Maroc.
- [130]. Pierre Collinet, Édouard Poncelet, Denis Vinatier. Cancer de l'endomètre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37 (2008) - Hors-série 2 - F57–F63.
- [131]. Ihssane Hakimi, Hafsa Chahdi, Youssef Benabdejlil, Jaouad Kouach, Driss Moussaoui, and Mohammed Dehayni. *International Journal of Innovation and Scientific Research* ISSN 2351-8014 Vol. 10 No. 2 Oct. 2014, pp. 395-400.

- [132]. LEMERCIER E, GENEVOIS A, DACHER JN, BENOZIO M, DESCARGUES G, MARPEAU L. L'endomètre: quelle imagerie? J Radiol 2000; 81:1845-55.
- [133]. W. Dürr. Ultrasound imaging © Springer International Publishing Switzerland 2018 I. Alkatout, L. Mettler (eds.), Hysterectomy, DOI 10.1007/978-3-319-22497-8_5 .
- [134]. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Cosso M, Gustavino C, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. Janv 1998; 47(1):41-6.
- [135]. L Cravello , V. Roger , L. Boubli , B. Blanc et C. D'Ercole Endomètre et antioestrogènes : aspects échographiques JTA 1998.
- [136]. Cohen I, Tepper R, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Dror Y, et al. Continuous tamoxifen treatment in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients does not cause aggravation of endometrial pathologies. Gynecol Oncol. oct 1994;55(1):138-43.
- [137]. COHEN I , ROSENDJ, SHAPIRA J, CORDOBA M , GILBOA S, ALTARAS MM, YIGAL D, BEYTH Y. Tamoxifène-treated and non-treated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol, 1994, 52:190-195.
- [138]. LAHTI E, BLANCO G, KAUPPILA A, APAJA6SARKKINEN M, TASKINEN PJ, LAATIKAINEN T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol 1993; 81:660-664.

- [139]. LE BOUEDEC G, PTAK Y, RONAYETTE H, LEMERY S, DAUPLAT J. L'hydromètre post-ménopausique. Influence du tamoxifène. *Rev Fr Gynécol Obstet*, 1994,89 :597-601.
- [140]. Fishman M, Mona B, Sheiner E, Rotmensch J, Abramoxicz J. « Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy », *J Ultrasound Med*, vol. 25, 2006, p. 469–73.
- [141]. Millet I, et al. Cancer de l'endomètre induit : Quelle place pour l'échographie ? *Imagerie de la femme* (2016).
- [142]. C. T. Sadro / *Canadian Association of Radiologists Journal* xx (2016) 1-9.
- [143]. M. Bazot, A. Jalaguier-Coudray, M. Benjoar, S. Dechoux-Vodovar, I. Thomassin-Naggara. *Imagerie de l'endomètre. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire* 2012;7(3):1-18.
- [144]. WIT AC, VLEUGELS MPH, KRUIF JH. Diagnostic hysteroscopy: a valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intracavitary pathology and endometrial hyperplasia or carcinoma. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 79-82.
- [145]. Fernandez E, Garbin O, Gervaise A. *Hystérocopie et fertioscopie. Elsevier Masson.*
- [146]. Sahbi Kebaili, Mohamed Dhouib, Kais Chaabane, Afef Chtioui, *Exploration des métrorragies postménopausiques par hystérocopie : à propos de 94 cas Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé. Volume 20, Numéro 2, 99104, avril-mai-juin 2010, Étude originale.*
- [147]. Revel A, Tsafir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv.* Apr 2004;59(4):280-284.

- [148]. A. El Ghaoui, P.Ko-Kivok-Yun, J. Ayoubi, D.Biman, M. Benelli, D.Mourlan. Intérêt de l'hystérocopie opératoire dans le traitement des pathologies bénignes intra-utérines. A propos de 256 ans. Rev.Fr.Gynecol.Obstet. 1999 ?94 ? 6 / 431- 438. B. Blanc, C. D'Ercole Indications de l'hystérocopie diagnostique.
- [149]. CUTILLO G, CIGNINI P, VISCA P, VIZZA E, SBIROLI C. Endometrial biopsy by means of the hysteroscopic resectoscope for the evaluation of tumor differentiation in endometrial cancer: A pilotstudy.Eur J Surg Oncol 2006; xx: 1-4.
- [150]. Litta P, Merlin F, Saccardi C, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. Maturitas. 2005;50(2):117-23.
- [151]. Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. Obstet Gynecol. Nov 1993; 82(5):727-30.
- [152]. Schmidt PDD h c D. Endometrium ver änderungen nach Tamoxifen-Therapie. Pathol. Févr 2006;27(1):27-32.
- [153]. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs. Avr 1989; 37(4):451-90.
- [154]. T. Hachisuga et al. / Gynecologic Oncology 95 (2004) 139–144.
- [155]. Curtis R.E., Freedman D.M., Sherman M.E., Fraumeni J.F. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 70-74.

- [156]. Rea D, Poole C, Gray R. Adjuvant tamoxifen: how long before we know how long? *BMJ*. 16 mai 1998;316(7143):1518-9.
- [157]. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255–69.
- [158]. Christine Rousset-Jablonski Centre Léon Bérard, Lyon Centre Hospitalier Lyon Sud SFSPM Lille 2017.
- [159]. J Ferlay, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- [160]. Achiron R, Grisaru D, Golan-Porat N, Lipitz S. Tamoxifen and the uterus: an old drug tested by new modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mai 1996; 7(5):374-8.
- [161]. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 1998; 11(1):48-53.
- [162]. Dalbert DB, Rodríguez de la Pen~a MM, Figueredo A, Mural J, Bartt O, Subiela R, et al. Tamoxifen and endometrial disease in patients with breast cancer [article in Spanish]. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:97–103.
- [163]. Neven P, Vergote I. Tamoxifen, screening and new oestrogen receptor modulators. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:365–380.

- [164]. Ahmed L. Aboul Nasr , Ibtessam M. Saad El Din , Mostafa S. Salem , Ghada A.F. Abdel Moetya and Mohamed El Husseiny El Mahy. Tamoxifen for breast cancer. Evidence Based Women's Health Journal 2016, 6:58–62.
- [165]. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Mosalaei A, Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. Med PrincPract 2010; 19(3):222—7.
- [166]. European Cancer Congress 2015 | ECC | Vienna, Austria | ESMO.
- [167]. Committee Opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol 2014; 123:1394–1397.
- [168]. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017 - JNCCN.
- [169]. ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mai 1996;53(2):197-9.
- [170]. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 39, October 2002. Selective estrogen receptor modulators. Obstet Gynecol. oct 2002; 100(4):835-43.
- [171]. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Hoor KA Ten, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol. mai 2001;97(5 Pt 2):855-66.
- [172]. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. Cancer Treat Rev. mai 2004;30(3):291-301.

- [173]. Iqbal J , Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. *Cancer Treat Rev.* 2012 Jun;38(4):318-28.
- [174]. Cheng, Wen-Fang et al. Comparison of Endometrial Changes among Symptomatic Tamoxifen-Treated and Non treated Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Patients. *Gynecologic Oncology*, Volume 66, Issue 2, 233 – 237.
- [175]. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev.* mai 2004;30(3):291-301.
- [176]. Lhommé C, Pautier P, Zagamé L, Taïeb S, Descamps P, Delaloue S, et al. Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* Juill 2003;31(7-8):647-56.
- [177]. Anama Mbatsoho B, Le Bouëdec G, Michy T, Bourdel N, Fouilloux G, Dauplat J. Dégénérescence maligne de polypes endométriaux sous tamoxifène. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* Déc 2005;33(12):975-9.
- [178]. Berlière M, Galant C, Gillerot S, Charles A, Donnez J. [Endometrial evaluation prior to tamoxifen: preliminary results of a prospective study]. *Bull Cancer (Paris).* Août 1998;85(8):721-4.
- [179]. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol.* Juill 2005;98(1):63-7.
- [180]. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol.* Mai 2006;101(2):269-73.

- [181]. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: first do no harm. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 oct 2000;18(20):3457-8.
- [182]. Kloos I, Delaloge S, Pautier P et al. Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment : report of five cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:496-500.
- [183]. Anthony J. Swerdlow Michael E. Jones For the British Tamoxifen Second Cancer Study Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 97, Issue 5, 2 March 2005, Pages 375–384.
- [184]. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. Mars 1997; 64(3):386-91.
- [185]. Barakat RR. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Juill 1999; 17(7):1967-8.
- [186]. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Juill 1999; 17(7):2050-4.
- [187]. Cardosi RJ, Fiorica JV. Surveillance of the endometrium in tamoxifen treated women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. févr 2000;12(1):27-31.

- [188]. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. oct 2003;91(1):154-9.
- [189]. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 oct 2000;18(20):3464-70.
- [190]. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. *Endocr Relat Cancer*. août 2013;20(4):455-62.
- [191]. Expert panel on women's imaging. American college of radiology ACR appropriateness criteria: vaginal bleeding. 2014;1—13.
- [192]. Wendy Wolfman, MD, Toronto (Ont.). Epaissement endometrial asymptomatique. *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 32, n° 11, 2010, p.1070–1081.
- [193]. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol*. Juin 1998; 178(6):1145-50.
- [194]. Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology*. janv 2000;214(1):29-38.

- [195]. Goldstein SR. « Modern evaluation of the endometrium », *Obstet Gynecol*, vol. 116, 2010, p. 168–76.
- [196]. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. Mars 1997; 64(3):386-91.
- [197]. Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology*. janv 2000;214(1):29-38.
- [198]. Ballard P, Tetlow R, Richmond I, Killick S, Purdie DW. Errors in the measurement of endometrial depth using transvaginal sonography in postmenopausal women on tamoxifen: random error is reduced using saline instillation sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. avr 2000;15(4):321-6.
- [199]. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. févr 2001;17(2):145-9.
- [200]. Agostini A, Collette E, Provansal M, Estrade J-P, Blanc B, Gamberre M. [Good practice and accuracy of office hysteroscopy and endometrial biopsy]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2008;37 Suppl 8:S343 •8.
- [201]. Iwona Gabriel, Anita Olejek. The value of hysteroscopic-based decision-making in uterine abnormalities during tamoxifen intake in breast cancer patients – preliminary report *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2, June/2014.

- [202]. Lopez DM, Fernandez YG, Sanchez AV, et al. Baseline hysteroscopic assesement of endometrium in asymptomatic postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Menopause*. 2013;20:64–71.
- [203]. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:2335–2339.
- [204]. Ceci O, Bettocchi S, Marello F, Di Venere R, Pellegrino AR, Laricchia L, et al. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Mai 2000;7(2):185-9.
- [205]. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Oct 2002;81(10):975-80.
- [206]. Kremer C, Duffy S. A randomized controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. août 2000;107(8):1058-9.
- [207]. Garuti G, Cellani F, Colonnelli M, Garzia D, Gonfiantini C, Luerti M. Hysteroscopically targeted biopsies compared with blind samplings in endometrial assesment of menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Févr 2004;11(1):62-7.

- [208]. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 :3459-63.
- [209]. Bland AE, Calingaert B, Secord AA, Lee PS, Valea FA, Ber-chuck A, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):150—4.
- [210]. Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT et al. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2004; 104:255-60.
- [211]. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangui ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 Mar ; 11(3) :485-90.
- [212]. T. Maenaka et al. Detection of papillary serous carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 40, No. 5: 1450–1454, May 2014. doi:10.1111/jog.12317.
- [213]. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
- [214]. Martin EA, Brown K, Gaskell M, et al : Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry. *Cancer Res* 2003; 63:8461—5.
- [215]. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME et al. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer .*J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 :70-4.

- [216]. Clement PB, Oliva E, Young RH: Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:222—9.
- [217]. Arenas M, Rovirosa A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:861—5.
- [218]. Clarke MR. Uterine malignant mixed mullerian tumor in a patient on long-term tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:411-5.
- [219]. Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 101:322—6.
- [220]. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* Mar 15 2000; 88(6):1425—31.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 250

سنة : 2018

الأدوية المضادة لهرمون الأستروجين وسرطان بطانة الرحم:

تجربة قسم أمراض النساء والتوليد والفحص بالمنظار
في جناح التوليد بالسويبي الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: شيماء نسوي

المزودة في: 11 مارس 1993

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان بطانة الرحم – تاموكسيفين – النزيف الرحمي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: عائشة خرياش

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: عزيز بيدادة

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: أمينة لخضر

أعضاء

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيدة: نجية زرايدي

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد: ابراهيم اغراب

أستاذ في طب النساء والتوليد