



HAL
open science

Etude des associations entre métabolites du tamoxifène et effets secondaires du traitement chez les patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein incluses dans la cohorte CANTO

Léna Degousée

► To cite this version:

Léna Degousée. Etude des associations entre métabolites du tamoxifène et effets secondaires du traitement chez les patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein incluses dans la cohorte CANTO. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03646741

HAL Id: dumas-03646741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03646741v1>

Submitted on 19 Apr 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 147

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15 octobre 2020

Par

Léna DEGOUSÉE

**Étude des associations entre métabolites du tamoxifène et effets
secondaires du traitement chez les patientes non ménopausées
atteintes de cancer du sein incluses dans la cohorte CANTO**

Dirigée par Mme la Docteure Barbara Pistilli

JURY

Mme la Professeure Geneviève Plu Bureau, PU-PH

Présidente

Mme la Professeure Barbara Pistilli, PH

Directrice

M. le Professeur Michaël Grynberg, PU-PH

Membre du jury

Mme la Docteure Suzette Delalogue, PH

Membre du jury

Mme la Professeure Catherine Uzan, PU-PH

Membre du jury

Remerciements

Aux membres du jury :

A Madame Le Professeur Geneviève Plu Bureau,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la richesse de vos enseignements et pour votre investissement au sein de notre si belle spécialité . Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame Le Professeur Catherine Uzan et Mr Le Professeur Michaël Grynberg,

Vous me faites l'honneur de porter un intérêt à ce travail de thèse et d'accepter de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Dr Barbara Pistilli,

Merci Barbara de m'avoir si bien encadrée avec patience, gentillesse et beaucoup de pédagogie. Je suis très heureuse de continuer mon parcours à tes côtés l'année prochaine.

Au Dr Suzette Delaloge,

Tu es pour moi un exemple de compétence et de bienveillance.

Merci Suzette d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire confiance en me donnant l'opportunité de rejoindre ta superbe équipe pour mon futur assistantat !

Aux équipes médicales et soignantes qui ont marqué mon externat et mon internat :

Merci au Pr Gompel qui, par son dévouement, a fait que la gynécologie médicale existe et perdure. Merci également au Pr Carel, au Pr Bats, au Pr Bachelot, au Pr Touraine, au Dr Chakhtoura, au Dr Berlingo, au Dr Doeteuf, au Dr Roche, au Dr Kolanska, au Dr Nguyen, au Dr Bentivegna et au Dr Azais.

A mes ami(e)s :

Merci à tous les nouveaux amis que je me suis fait tout au long de mon internat qui ont su m'accompagner dans les bons moments et me soutenir dans les mauvais :

- l'équipe de la Pitié avec notamment Camille, Charlotte et Nathalie qui m'ont énormément aidé lorsque j'étais jeune interne
- l'équipe de Beaujon : Marion alias Aya ; Maud alias Cousine et bien sur le bon vieux Professeur Taieb ! Je n'oublierai jamais ce semestre à vos côtés !
- l'équipe de la Pitié saison 2 : Alix, Jeanne, Yasmine, Laure Anne et Valentine ! La team Covid, sans qui la période de confinement aurait été bien plus compliquée.... Je suis ravie de vous compter parmi mes nouveaux amis !
- et pour finir merci Maelys, qui m'a supporté mais aussi aidé lors de ces derniers mois de rédaction...

Merci à mes amis faits dès la première année de médecine :

- A Charlotte tout d'abord, sans qui la PACES aurait été très difficile...
- A la team Trashons que j'adore : Gregoire, Fouk, Pegz, Mathias, Phill, Gaby, Victor, Hugo et Thomas
- A mes deux colocos Belo et Adri qui sont avant tous mes amis. Vous m'avez supporté pendant 3 ans. Mes souvenirs de la coloc de Magenta sont remplis d'amour, de rires, d'émotions (et de soirées... !).

- A Anael et Fabien avec qui j'ai aussi vécu de supers moments à Magenta
- et enfin à mes boulets que j'aime plus que tout :
à Moumoute, merci d'être toujours là pour moi
à Jeanne, ma jumelle, tu sais déjà tout. Merci d'exister.
à Clarou, qui a partagé mon quotidien pendant 3 ans et qui m'a soutenue, consolée, supportée et tant apporté! Tu resteras mon guépard de magenta pour la vie.

Merci à Marilou que je connais depuis que je suis née (à J4 plus exactement) pour toutes nos aventures à Mirepeix, Angaïs et Suzette... !
Merci à Marine que je connais depuis le primaire pour tous les bons moments passés ensemble

Merci à mes amies hors médecine (pour la vie) :

- A l'équipe du 11^{ème} arrondissement sur laquelle je peux toujours compter et avec qui j'ai tant partagé : Marie, Cécile, Camille, Caro, Estelle !
- A Marengo Power avec qui j'ai grandi et sans qui je ne pourrai pas vivre : Adèle alias Rara, Mathilde Alias Otja, Anaïs alias Busta et Liane alias Lilou!
- A Andréa, ma sœur

Un dernier merci pour Nico, ta relecture m'a été précieuse !

A ma famille :

Merci à ma belle-famille de m'avoir intégré dans votre tribu, c'est un vrai plaisir de passer de bons moments avec vous. Allez le LOSC !

Merci à Sébastien qui, par sa créativité et son enthousiasme, nous a fait passer de supers vacances à Angoulême et ses environs !
Merci à Nicole et Michel pour leur accueil toujours aussi chaleureux

Merci au camp Lavigne :

- Merci à tous mes cousins et cousine (Emma, Luca, Tom et Armand) que je garderai toujours à mes côtés
- Merci à la génération du dessus (Jean, Christine, tonton Francis, Dominique et Sylvie) qui m'ont vu grandir et qui m'ont accompagné tout au long de ces années
- Merci à Annie d'être présente à mes côtés à Paris
- Merci à Françoise, ma deuxième maman
- Merci à Eo pour ton sens de la famille mais aussi pour tes soupes !
- Merci à ma mamie qui est la mamie dont tout le monde rêve, c'est toujours un plaisir de te retrouver à Anglet

Merci à mon père et mon frère,
qui m'ont toujours soutenue, encouragée et donné tant d'amour ! Je vous en serai toujours reconnaissante.

Merci à ma mère,
Merci pour ton soutien sans faille, sans toi je ne serai pas la aujourd'hui. Merci pour tout, tu es mon pilier.

A Victor :

Avoir croisé ton chemin il y a maintenant deux ans et demi est la plus belle chose qui me soit arrivée.

Liste des abréviations

| | |
|---------------------|--|
| 4 OH TAMOXIFENE | 4 Hydroxytamoxifène |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| Cancer du sein RH + | Cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux |
| CT | Chimiothérapie |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| EI | Effets Indésirables |
| EM | Extended Metabolizers : Métaboliseurs rapides |
| ES | Effets Secondaires |
| IA | Inhibiteurs de l'Aromatase |
| IM | Intermediate Metabolizers : Métaboliseurs Intermédiaires |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| MTEV | Maladie Thrombo-Embolique Veineuse |
| PM | Poor Metabolizers : Métaboliseurs lents |
| RE + | Récepteur aux œstrogènes positif |
| RH | Récepteurs Hormonaux |
| SERM | Specific Estrogen-Receptor Modulators |
| THM | Traitement Hormonal de la Ménopause |
| TVM | Troubles Vaso-Moteurs |
| UM | Ultra rapid Metabolizers : Métaboliseurs ultra rapides |

Table des matières

| | |
|---|----------|
| Remerciements | 2 |
| Liste des abréviations | 4 |
| Première partie : introduction | 8 |
| 1. ROLE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN | 8 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN | 8 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN HORMONO-DEPENDANT | 10 |
| 1.3 LES DIFFERENTS TYPES D'HORMONOTHERAPIE : PRINCIPALES ETUDES ET INDICATIONS | 11 |
| 1.3.1 Indication de l'hormonothérapie en général | 11 |
| 1.3.2 Rôle du tamoxifène | 12 |
| 1.3.3 Rôle des inhibiteurs de l'aromatase (IA) | 12 |
| 1.3.4 Rôle de la suppression ovarienne associée au tamoxifène ou à un IA chez les patientes non ménopausées | 13 |
| 1.3.5 Poursuite de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans | 15 |
| 2 MECANISME D'ACTION ET EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE | 20 |
| 2.1 MECANISME D'ACTION ET METABOLISME DU TAMOXIFENE | 20 |
| 2.1.1 Mécanisme d'action | 20 |
| 2.1.2 Métabolisme | 21 |
| 2.2 PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET LEUR GESTION | 23 |
| 2.2.1 Bouffées de chaleur | 24 |
| 2.2.2 Les évènements thrombo-emboliques | 26 |
| 2.2.3 Cancer de l'endomètre et pathologies bénignes gynécologiques | 27 |
| 2.2.4 Sècheresse vaginale et dyspareunie | 27 |
| 2.2.5 Troubles de la libido et santé sexuelle | 29 |
| 2.2.6 Troubles cognitifs | 30 |
| 2.2.7 Fatigue | 31 |
| 2.2.8 Insomnie | 32 |
| 2.2.9 Prise de poids | 33 |
| 2.3 ADHERENCE AU TAMOXIFENE ET IMPACT DES EFFETS SECONDAIRES | 33 |
| 2.4 CORRELATIONS ENTRE LES EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET L'EFFICACITE DU TRAITEMENT | 35 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 2.5 | IMPACT DES CONCENTRATIONS DES METABOLITES DU TAMOXIFENE SUR L'EFFICACITE DU TRAITEMENT ET SUR LES EFFETS SECONDAIRES..... | 36 |
| 2.6 | IMPACT DU POLYMORPHISME GENETIQUE DU CYP2D6 SUR L'EFFICACITE DU TAMOXIFENE ET SUR LES EFFETS SECONDAIRES..... | 37 |
| Deuxième partie : étude menée au sein de la cohorte CANTO..... | | 38 |
| 1 | MATERIELS ET METHODES..... | 38 |
| 1.1 | LA COHORTE CANTO : CARACTERISTIQUES..... | 38 |
| 1.2 | POPULATION SELECTIONEE DANS L'ETUDE | 39 |
| 1.3 | OBJECTIF DE L'ETUDE..... | 39 |
| 1.4 | MESURE DES CONCENTRATIONS DES METABOLITES..... | 39 |
| 1.5 | MESURE DES EFFETS SECONDAIRES..... | 40 |
| 1.6 | ANALYSE STATISTIQUE | 41 |
| 2 | RESULTATS..... | 42 |
| 2.1 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTES DE L'ETUDE..... | 42 |
| 2.2 | ASSOCIATION ENTRE NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES A M36 | 48 |
| 2.3 | ASSOCIATION ENTRE SEVERITE DES EFFETS SECONDAIRES ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES A M36..... | 50 |
| 3 | DISCUSSION | 52 |
| 3.1 | ASSOCIATION ENTRE EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES..... | 52 |
| 3.2 | FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES ET ADHERENCE..... | 53 |
| 3.3 | FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPER DES EFFETS SECONDAIRES..... | 54 |
| 3.4 | FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE..... | 55 |
| 3.5 | IMPACT DANS LA PRATIQUE CLINIQUE | 56 |
| Conclusion..... | | 58 |
| Bibliographie | | 59 |
| Annexes 1..... | | 69 |
| Annexes 2..... | | 70 |
| Résumé | | 72 |

Table des figures et des tableaux

Table des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (Taux Standardisés Monde TSM) | 8 |
| Figure 2 : Métabolisme simplifié du tamoxifène | 21 |
| Figure 3 : Flowchart de l'étude | 42 |

Table des tableaux :

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes études sur la prolongation de l'hormonothérapie par IA | 17 |
| Tableau 2 : Principaux effets secondaires du tamoxifène | 23 |
| Tableau 3 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion | 43 |
| Tableau 4 : Fréquence et sévérité des effets secondaires | 45 |
| Tableau 5 : Toxicités du tamoxifène à M36 | 46 |
| Tableau 6 : Concentration du tamoxifène et de ses métabolites à M36 ...;..... | 48 |
| Tableau 7 : Nombre d'effets secondaires à M36 | 49 |
| Tableau 8 : Présence de chaque effet secondaire et concentration des métabolites à M36.. | 50 |
| Tableau 9 : Présence d'au moins un effet secondaire sévère | 51 |

Première partie : introduction

1. ROLE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

1.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il se situe au 1^{er} rang des cancers incidents devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. On estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas chez la femme en 2018 avec un taux d'incidence standardisé monde de 99,9 cas pour 100 000 personnes années [1]. Son incidence augmente avec l'âge avec une valeur maximale pour la catégorie de classe d'âge entre 70 et 74 ans.

Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer chez la femme. Son taux de mortalité standardisé monde est de 14 pour 100 000.

Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 63 et 74 ans.

Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein au cours du temps :

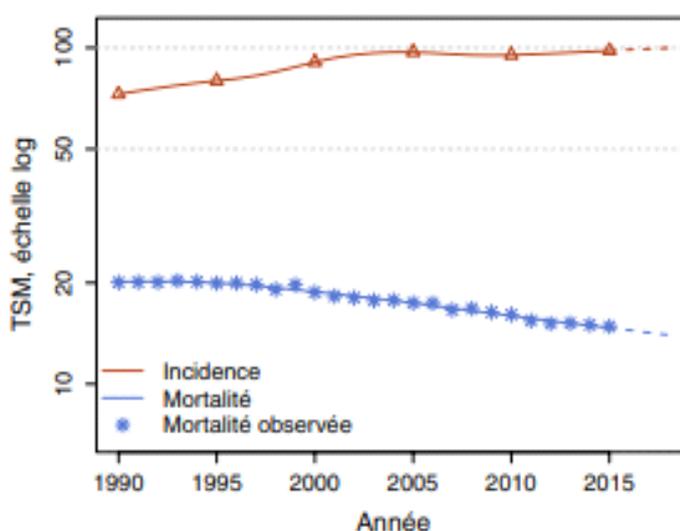


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (Taux Standardisés Monde TSM)
Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1: Tumeurs solides. Juin 2019

Entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé passant de 30 000 à 58 400 cas annuels, ce qui correspond à un accroissement du taux d'incidence de + 1,1% par an en moyenne pendant cette période. Comme le montre la figure 1, cette évolution n'est pas régulière : après une forte augmentation de 1990 à 2005, le taux d'incidence a ensuite légèrement diminué entre 2005 et 2009 puis a repris une évolution à la hausse plus modérée jusqu'en 2018.

Le taux de mortalité suit une évolution inverse du taux d'incidence avec une diminution moyenne de 1,3 % par an entre 1990 et 2018 (TSM de 20,2 pour 100 000 en 1990 à 14,0 pour 100 000 en 2018).

Ces variations du taux d'incidence et de mortalité peuvent être expliquées par plusieurs facteurs. L'augmentation de l'incidence du cancer du sein est liée à l'amélioration des techniques de dépistage mais peut aussi être expliquée par les modifications des facteurs de risque de cancer du sein au cours du temps (diminution de l'âge de la ménarche, diminution du nombre moyen d'enfants par femme pour les femmes nées après 1930, augmentation de l'âge au premier enfant pour les femmes nées après 1950, diminution des pratiques d'allaitement et âge de la ménopause plus tardif).

La diminution du taux de mortalité observée depuis le milieu des années 1990 est secondaire aux progrès thérapeutiques majeurs mis en place et à l'augmentation de la proportion de cancers diagnostiqués à un stade précoce, notamment grâce au dépistage.

Le cancer du sein, si diagnostiqué précocement, présente un bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 88 %, selon les données les plus récentes [2]. Le taux de survie est d'autant plus important que le cancer est diagnostiqué à un stade précoce [3].

A l'échelle mondiale, le cancer du sein est également le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier. Les pays où le taux d'incidence standardisé monde est supérieur à 80 pour 100 000 sont les pays d'Amérique du Nord, d'Europe du Nord et de l'Ouest et l'Australie [4].

1.2 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN HORMONO-DEPENDANT

Les cancers du sein qui expriment les récepteurs hormonaux (RH+) représentent environ 80% de tous les cancers du sein donc la vaste majorité. L'étude des récepteurs hormonaux (RH) se fait par immunohistochimie. Une différence en terme de seuil de positivité peut être retrouvée entre Europe et Etats-Unis, en effet celui-ci est fixé à 10% en Europe alors que les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposent un seuil de positivité à partir de 1% des cellules marquées [5].

La proportion du sous type moléculaire varie en fonction de l'âge au diagnostic de cancer du sein. Une étude californienne retrouve ainsi une proportion moins importante de cancers du sein RH+ chez les femmes de moins de 40 ans comparée à celle chez les femmes de 50 ans et plus (49% vs 71,6 %). La proportion des cancers du sein triple négatif et HER 2 positif est quant à elle plus importante chez les femmes de moins de 40 ans comparée aux femmes de plus de 50 ans (22,8% vs 11,7% et 28,2% vs 16,6 % respectivement). Le cancer du sein RH + reste quand même le sous-type le plus fréquent chez la femme jeune [6].

Les cancers du sein RH+ sont associés à un meilleur pronostic comparativement aux tumeurs n'exprimant pas de RH (RH-/HER2+ ou triples négatives) [7–9].

L'âge jeune semble avoir un impact négatif sur le pronostic des femmes atteintes de cancer du sein RH+ d'après plusieurs études. En effet, Patridge et coll., en analysant 17 575 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III, ont constaté qu'un âge inférieur ou égal à 40 ans était associé à des augmentations statistiquement significatives du risque de décès par cancer du sein chez les femmes atteintes de cancer luminaux A (HR = 2,1 ; IC à 95% = 1,4 à 3,2) et luminaux B (HR = 1,4 ; IC à 95% = 1,1 à 1,9). A l'inverse, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif ou triple négatif, il n'y avait pas d'augmentation significative de mortalité par cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans par rapport aux femmes de 51 à 60 ans [10]. De même, Sheridan et coll. ont retrouvé qu'un âge inférieur 40 ans était associé à des taux de survie globale et de survie sans rechute inférieurs uniquement chez les femmes atteintes de cancer RH+ [11].

1.3 LES DIFFERENTS TYPES D'HORMONOTHERAPIE : PRINCIPALES ETUDES ET INDICATIONS

1.3.1 Indication de l'hormonothérapie en général

L'hormonothérapie adjuvante est indiquée dans les cas de cancers du sein RH+ infiltrants d'au moins 5 mm et après évaluation du rapport bénéfice/risque dans les cas de tumeurs RH+ de taille supérieure à 2 mm. Dans les cancers RH+, l'indication à une chimiothérapie adjuvante précédant l'hormonothérapie dépend de la taille, du statut ganglionnaire, du Ki 67, de la présence d'embolies vasculaires et du grade de la tumeur. De plus en plus, l'utilisation de tests génomiques comme OncotypeDX, Endopredict ou PAM 50 permet, par l'évaluation de l'expression d'une multitude de gènes, d'établir des scores statuant sur le risque de récurrence métastatique et de mieux identifier les patientes à bas risque pour lesquelles l'ajout de la chimiothérapie adjuvante n'est pas nécessaire.

Le type d'hormonothérapie est différent en fonction du statut ménopausique de la patiente au moment du diagnostic. La ménopause au diagnostic est définie par un de ces trois critères : âge > 60 ans ou âge > 50 ans et aménorrhée spontanée depuis un an ou annexectomie bilatérale [12].

Pour les femmes ménopausées : les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont le traitement de choix, avec la possibilité d'utiliser le tamoxifène dans les cas d'une mauvaise tolérance aux IA et en absence de contre-indication (antécédents thrombo-emboliques).

Pour les femmes non ménopausées : le tamoxifène seul reste le traitement de choix, sauf dans le cas de patientes à haut risque ayant reçu de la chimiothérapie où l'ajout d'agoniste LHRH ou un traitement par IA + agoniste LHRH peuvent être indiqués.

Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont de remplacer le tamoxifène par un IA si les critères trois suivants sont réunis [12] :

- a : âge \geq 52 ans
- b : arrêt des règles > 1 an
- c : dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause.

1.3.2 Rôle du tamoxifène

La première grande méta analyse qui a étudié l'effet du tamoxifène sur la mortalité à 10 ans et à 15 ans du diagnostic a été publiée dans le Lancet en 2005 par Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Dans le cas des cancers RH+, une prise de tamoxifène pendant une durée de 5 ans réduisait le taux de mortalité annuel par cancer du sein de 31%, indépendamment de l'utilisation de la chimiothérapie, de l'âge, du statut des récepteurs de la progestérone et des autres caractéristiques tumorales [13].

Ces résultats ont été confirmés par une nouvelle méta analyse de 2011 combinant 20 essais cliniques [14]. Les auteurs ont comparé le taux de survie sans récurrence et de mortalité chez les patientes RH+ ayant pris du tamoxifène pendant 5 ans à celui des patientes n'ayant pas reçu de tamoxifène en adjuvant. La prise de tamoxifène a réduit de 50% le taux de récurrence au cours des 5 premières années et d'un tiers de la 5^e à la 10^e année. La mortalité par cancer du sein a été réduite d'environ un tiers au cours des 15 premières années dans le groupe des femmes traitées par tamoxifène. Ces diminutions significatives du taux de mortalité et de survie sans récurrence étaient là aussi indépendantes du statut des récepteurs de la progestérone, de l'âge, du statut ganglionnaire ou de l'utilisation de la chimiothérapie.

La mortalité globale non due au cancer du sein a été peu affectée, malgré de petites augmentations absolues de la mortalité par cancer thromboembolique et utérin (uniquement chez les femmes de plus de 55 ans), de sorte que la mortalité toutes causes confondues ait été considérablement réduite. Dans les cancers du sein non RH+, il a été démontré que le tamoxifène n'a eu aucun effet sur la récurrence ou la mortalité.

1.3.3 Rôle des inhibiteurs de l'aromatase (IA)

L'efficacité des IA chez les femmes ménopausées a été confirmée par une grande méta analyse de 2015 regroupant 31 920 femmes [15] qui a analysé plusieurs essais cliniques randomisés comme l'essai ATAC [16] et BIG 1-98 [17] afin de comparer trois situations :

- 5 ans de tamoxifène versus 5 ans d'IA,
- 5 ans d'IA versus 2/3 ans de tamoxifène suivis de 2/3 ans d'IA,
- 5 ans de tamoxifène versus 2/3 ans de tamoxifène suivis de 2/3 ans d'IA.

Dans la première situation (5 ans de tamoxifène versus 5 ans d'IA), la récurrence et la mortalité ont toutes deux été significativement réduites dans le groupe IA. En effet, le taux de récurrence a été réduit d'environ 30 % durant les cinq premières années et la mortalité par cancer du sein à 10 ans était plus faible avec les IA qu'avec le tamoxifène (12,1% vs 14,2% ; RR = 0,85 ; p = 0,009).

Chez les patientes qui sont passées à 2-3 ans d'IA après 2-3 ans de tamoxifène, en comparaison avec les patientes qui ont reçu un IA pendant 5 ans, le taux de récurrence n'a été significativement réduit dans le groupe IA seul que pendant les années 0-1 (RR = 0,74 ; p = 0,002), c'est-à-dire lorsque les traitements différaient. Pendant les années 2-4, les taux de récurrences étaient similaires entre les deux groupes (RR = 0,99 ; IC 95% = 0,85–1,15). Bien que la mortalité par cancer du sein ait semblé quelque peu réduite dans le groupe IA seul, ce n'était pas significatif (RR 0,89, IC95% = 0,78-1,03 ; p = 0,11).

Chez les patientes qui ont reçu 2-3 ans d'IA après 2-3 ans de tamoxifène en comparaison avec les patientes qui ont reçu du tamoxifène pour 5 ans, la récurrence et la mortalité ont toutes deux été significativement réduites dans le groupe tamoxifène pendant 2/3 ans suivis d'IA pendant 2/3 ans.

Comme vu précédemment, le traitement par tamoxifène pendant 5 ans réduit la récurrence de moitié au cours des années 0 à 4 et d'un tiers au cours des années 5 à 9 ainsi que le taux de mortalité par cancer du sein d'environ 30% pendant la première décennie [14]. Nous pouvons donc conclure que le traitement par IA pendant 5 ans par rapport à l'absence de traitement :

- Réduit le taux de récurrence du cancer du sein d'environ deux tiers au cours des cinq premières années et d'environ un tiers au cours des années 5 à 9.
- Réduit le taux de mortalité par cancer du sein d'environ 40% tout au long la première décennie.

1.3.4 Rôle de la suppression ovarienne associée au tamoxifène ou à un IA chez les patientes non ménopausées

Deux essais cliniques majeurs (TEXT et SOFT) ont permis d'étudier l'intérêt d'une suppression ovarienne en plus du traitement adjuvant standard chez les femmes non ménopausées. La suppression ovarienne peut être obtenue par un agoniste du GnRH, une annexectomie ou une irradiation ovarienne bilatérales.

L'essai sur la suppression de la fonction ovarienne (SOFT) était un essai randomisé de phase III comparant le tamoxifène, la combinaison tamoxifène + suppression ovarienne et la combinaison exemestane + suppression ovarienne. Il était dirigé par l'International Breast Cancer Study Group et la durée des traitements adjuvants était de 5 ans. La population participant à l'étude était composée de 47 % de patientes ne recevant pas de chimiothérapie et de 53 % de patientes recevant une chimiothérapie adjuvante. La méthode de suppression ovarienne était choisie par la patiente. L'association d'une suppression ovarienne au tamoxifène n'apportait pas de bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence par rapport au tamoxifène seul. Cependant, dans le sous-groupe de patientes qui avaient reçu antérieurement de la chimiothérapie, l'addition de la suppression ovarienne était bénéfique en améliorant la survie globale à 5 ans significativement (90,9% avec le tamoxifène versus 94,5% avec l'association tamoxifène + suppression ovarienne, HR = 0,64 [0,42-0,96]) [18]. L'ajout de la suppression ovarienne à l'exemestane permettait une amélioration significative du taux de survie sans récurrence mais pas de survie globale comparé au tamoxifène seul.

Le Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT), également dirigé par l'International Breast Cancer Study Group, était un essai randomisé de phase III comparant la combinaison du tamoxifène + suppression ovarienne à la combinaison exemestane + suppression ovarienne pendant une durée de 5 ans. Une chimiothérapie adjuvante était prescrite chez 60 % des patientes. La méthode de suppression ovarienne était la mise sous agoniste GnRH.

Pagani et coll., par une analyse combinée des données de SOFT et TEXT, ont comparé la survie sans récurrence et la survie globale du groupe tamoxifène + suppression ovarienne au groupe exemestane + suppression ovarienne. Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était significativement meilleur dans le groupe exemestane + suppression ovarienne comparé au groupe tamoxifène + suppression ovarienne (91,1% vs 87,3%, HR = 0,72, p <0,001). La survie globale ne différait pas significativement entre les deux groupes [19].

Des mises à jour récentes de TEXT et SOFT ont retrouvé une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale à 8 ans avec l'ajout de la suppression ovarienne au tamoxifène par rapport au tamoxifène seul ainsi qu'une amélioration significative de la survie sans récurrence mais pas de la survie globale à 8 ans avec l'ajout de la suppression ovarienne à l'exemestane par rapport au tamoxifène seul [20].

L'analyse de la tolérance de ces hormonothérapies montrait plus d'arrêt de traitement pour toxicité chez les patientes avec exemestane (16 %) par rapport aux patientes avec tamoxifène (11%). Les patientes traitées par exemestane souffraient plus de douleurs articulaires et musculaires, de sécheresse vaginale et de baisse de la libido. Le tamoxifène, pour sa part, était plus fréquemment responsable d'une majoration des bouffées de chaleur [21].

Enfin, les agonistes de la GnRH semblent aussi préserver la fonction ovarienne chez les femmes recevant une chimiothérapie, réduisant le risque de ménopause précoce et augmentant les chances de fertilité future [22].

En se basant sur ces études, l'ASCO recommande d'associer à l'hormonothérapie adjuvante une suppression ovarienne pour une durée de 5 ans quand une chimiothérapie est indiquée [23]. Elle peut être associée au tamoxifène ou à un IA (leur profil d'effet indésirable pouvant affecter la préférence des patientes). La méthode préférentielle pour obtenir la suppression ovarienne est l'injection mensuelle d'analogue de GnRH mais l'ovariectomie bilatérale peut être une option [12].

1.3.5 Poursuite de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans

Au cours des dernières années, plusieurs études ont démontré que même après 5 ans d'hormonothérapie, le taux de récurrence des cancers RH+ continuait à augmenter de façon constante et de manière non négligeable de la cinquième à la quinzième année après le début du traitement avec un risque plus important pour les patientes avec une atteinte ganglionnaire initiale [24].

Se pose alors la question de la poursuite de l'hormonothérapie au-delà des 5 années recommandées.

➔ Poursuite du tamoxifène :

Deux grands essais cliniques randomisés ont évalué l'intérêt de la poursuite du tamoxifène pour une durée totale de 10 ans.

Dans l'essai aTTom publié en 2013, 6 953 femmes dans 176 centres du Royaume-Uni ont été randomisées pour arrêter le tamoxifène après 5 ans ou après 10 ans [25]. La prise de tamoxifène pendant une durée de 10 ans a réduit le risque de récurrence de manière significative (580 vs 672, $p = 0.003$) à partir de la 7e année de prise et a également réduit de manière significative la mortalité à partir de la 10e année de prise.

Dans le second essai, ATLAS, 12 894 femmes atteintes d'un cancer du sein précoce qui avaient terminé 5 ans de traitement par tamoxifène ont été réparties aléatoirement pour continuer ou pas le tamoxifène jusqu'à 10 ans [26]. Le risque cumulatif de récurrence au cours des années 5 à 14 était de 21,4% pour les femmes avec 10 ans de traitement (groupe A) contre 25,1% pour les femmes avec 5 ans (groupe B) ($p=0,002$) ; la mortalité par cancer du sein au cours des années 5 à 14 était de 12,2% pour le groupe A contre 15,0% pour le groupe B ($p=0,01$). Le risque cumulé de cancer de l'endomètre au cours des années 5 à 14 était de 3,1% (mortalité 0,4%) pour le groupe A contre 1,6% (mortalité 0,2 %) pour le groupe B.

Ensuite, les résultats d'une méta-analyse de 5 études qui comparaient 5 ans vs 10 ans de tamoxifène n'ont pas confirmé un bénéfice statistiquement significatif sur la réduction du risque de rechutes. En revanche, cette méta-analyse a mis en évidence que la prolongation de l'hormonothérapie par tamoxifène au-delà de 5 ans pouvait réduire le risque de rechutes chez les femmes ayant une atteinte ganglionnaire initiale [27].

Aujourd'hui, on recommande de poursuivre le tamoxifène chez les patientes avec atteinte ganglionnaire ou avec une tumeur T2/T3 de haut grade ou à haut risque génomique N- [12]. Il est possible de s'aider du score CTS5 [28] qui évalue le risque de récurrence à 5 ans d'hormonothérapie et qui répond à 3 possibilités :

- Bas risque : on propose l'arrêt à 5 ans
- Risque intermédiaire : décision partagée avec la patiente
- Risque élevée : on propose la prolongation

➔ Poursuite des IA :

Le tableau 1 ci-dessous résume les différentes études sur la prolongation de l'hormonothérapie par IA.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes études sur la prolongation de l'hormonothérapie par IA

| Etude | Traitements antérieurs | n | Traitements comparés | DFS (Disease Free Survival) | OS (Overall Survival) |
|---------------------|--|------|--|--|---|
| MA 17 TRIAL [29] | 5 ans de tamoxifène (tam) | 5187 | Létrozole vs placebo pendant 5 ans | HR = 0.52 (IC 95% = 0.45-0.61, p < 0.001) | HR = 0.61 IC95% = 0.52-0.71, p<0,001 |
| NSABP B33 [30] | 5 ans de tam | 1598 | Exémestane vs placebo pendant 5 ans | DFS à 2,5 ans : 91% vs 89% (RR = 0.68, p = 0.07) | |
| ABCSG Trial 6a [31] | 5 ans de tam ou 5 ans de tam avec un IA les deux 1eres années | 856 | Anastrozole vs placebo pendant 3 ans | HR = 0.62 (IC95% = 0.40-0.96, p = 0.031 à 5 ans de suivi | HR = 0.89, IC95% = 0.59-1.34, p = 0.570) |
| AREAS trial [32] | 5 ans d'anastrozole seul ou 2/3 ans de tam suivis de 2/3 ans d'anastrozole | 1697 | Anastrozole vs placebo pendant 5 ans | DFS à 4,9 ans de suivi : 91.9% vs 84.4% soit HR = 0.548, p = 0.0004 | OS à 5 ans : 99.5% vs 99.6% soit HR = 1.389, p = 0.665 |
| GIM-4 [33] | 2/3 ans de tam | 2056 | Létrozole pendant 5 ans vs letrozole pendant 2/3 ans | DFS à 8 ans : 85% vs 80% soit HR = 0.82, IC95% = 0.68-0.98, p = 0.031 | |
| MA.17R [34] | 4,5 à 6 ans d'IA (précédés dans la plupart des cas par tam) | 1918 | Létrozole vs placebo pendant 5 ans | DFS à 5 ans : 95% vs 91% soit HR = 0.66, p = 0.01 | OS à 5 ans : 93% vs 94% soit HR = 0.97, p = 0.83 |
| NSABP B-42 [35] | 5 ans d'IA ou jusqu'à 3 ans de tam suivi d'AI pour une durée totale de 5 ans | 3923 | Létrozole vs placebo pendant 5 ans | DFS à 7 ans : 84.7% vs 81.3% soit HR = 0.85, IC95% = 0.73-0.999, p = 0.048 NB : p significatif si < 0.0418 dans cette étude | OS à 7 ans : 91.8% vs 92.3% soit HR = 1.15, IC95% = 0.92-1.44, p = 0.22 |
| DATA [36] | 2 à 3 ans de tam | 1912 | 6 ans d'anastrozole vs 3 ans d'anastrozole | DFS à 5 ans : 83.1 % vs 79.4% soit HR = 0.79 (IC95% = 0,62-1,02, p = 0.066) | |
| IDEAL trial [37] | 5 ans d'hormonothérapie (tam, IA ou combinaison des deux) | 1824 | Létrozole pendant 5 ans vs létrozole pendant 2.5 ans | HR = 0.92, IC 95% = 0.74-1.16 | HR = 1.04, IC95% = 0.78 -1.38 |
| ABCSG-16 trial [38] | 5 ans d'hormonothérapie (tam, IA ou combinaison des deux) | 3484 | Anastrozole pendant 5 ans vs anastrozole pendant 2 ans | HR = 0.997, IC95% = 0.86-1.15, p = 0.982 | Pas de différence significative |
| SOLE [39] | 4 à 6 ans d'hormonothérapie | 4851 | Létrozole en discontinu pendant 5 ans (9 mois de prise puis 3 mois de pause pendant 4 ans puis 1 an de prise continue) vs létrozole en continu pendant 5 ans | DFS à 5 ans : 85.8% vs 87.5% soit HR = 1.08, IC95% = 0.93-1.26, p = 0.31 | |

Sur les 3 études qui ont analysé la prolongation de l'hormonothérapie par un IA chez les patientes ayant déjà reçu 5 ans de tamoxifène, seul l'essai MA.17 [29] a retrouvé une augmentation significative de la survie sans récurrence et de la survie globale chez les patientes qui avaient reçu du letrozole pendant 5 ans de plus. L'essai ABCSG6a [31] a retrouvé une différence significative sur la survie sans récurrence mais pas sur la survie globale avec la prise d'anastrozole pendant 3 ans de plus. L'essai NSABP B33 [30] n'a pas retrouvé de différence significative sur la survie sans récurrence avec l'hormonothérapie prolongée par exemestane.

L'essai MA.17 R [34] a retrouvé une réduction significative du risque de rechute de 34% à 5 ans chez les patientes qui poursuivaient le traitement par letrozole pendant 5 ans aux 5 années d'hormonothérapie par IA. Le taux de cancer du sein controlatéral était réduit de 58% dans ce groupe par rapport au groupe placebo. Il n'y avait pas cependant de différence significative sur le taux de survie globale entre les deux groupes. L'essai AREAS [32] a également démontré une réduction significative du risque de rechute dans le groupe hormonothérapie prolongée (10 ans vs 5 ans d'anastrozole).

A l'inverse, les autres études [35–38] n'ont pas démontré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie sans rechute et la survie globale dans les groupes d'hormonothérapie prolongée. Cependant, dans les études NSABP-B42 [35] et IDEAL [37], la poursuite des IA était associée à une réduction significative du risque de rechute controlatérale.

Une méta-analyse des études évaluant la prolongation de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans a confirmé une réduction de 35% des récurrences avec une hormonothérapie prolongée par IA après le tamoxifène seul mais suggère une réduction plus modérée après un traitement antérieur par IA [40].

Concernant les effets indésirables (EI) secondaires à un traitement par IA prolongé, les EI osseux sont survenus significativement plus fréquemment chez les femmes ayant reçu un traitement prolongé par IA que chez celles assignées au hasard au placebo dans l'essai MA.17R [34]. Les autres essais ont signalé une tendance vers des fractures ostéoporotiques plus élevées avec l'utilisation d'une thérapie prolongée qui variait d'une augmentation du risque absolu de 0,6% à 2,4% mais sans signification statistique. Le risque d'événements thrombotiques artériels a également montré une tendance à l'augmentation avec une

hormonothérapie étendue, mais là encore sans signification statistique. Une méta analyse récente publiée dans le Journal of the National Cancer Institute [41] a cependant retrouvé qu'un traitement prolongé par IA était associé à une augmentation des événements cardiovasculaires (OR = 1,18; IC95% = 1,00 à 1,40; $P = 0,05$), des fractures osseuses (OR, 1,34; IC à 95%, 1,16 à 1,55; $P < 0,001$) et des arrêts du traitement pour ses EI (OR = 1,45 ; IC à 95%, 1,25 à 1,68 ; $P < 0,001$).

Ainsi, selon les recommandations de l'ASCO 2018, les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein RH+ devraient se voir proposer un traitement par hormonothérapie adjuvante suivant [42]:

- *Recommandation 1* : Les femmes présentant des tumeurs à ganglions négatifs à faible risque ne devraient pas systématiquement bénéficier d'un traitement par IA prolongé.
- *Recommandation 2*. Les femmes atteintes d'un cancer du sein à ganglions positifs devraient se voir proposer un traitement prolongé par IA pour un total de 10 ans.
- *Recommandation 3*. Les femmes qui reçoivent un traitement adjuvant prolongé ne devraient pas recevoir plus de 10 ans de traitement total.
- *Recommandation 5*. La thérapie prolongée comporte des risques et des effets secondaires continus, qui doivent être mis en balance avec les avantages absolus potentiels d'un traitement plus long dans un processus décisionnel partagé entre l'équipe clinique et le patient.

Pour les femmes ménopausées chez qui un traitement par tamoxifène a été débuté il peut être proposé :

- Tamoxifène pour une durée initiale de 5 ans, puis passage à un IA jusqu'à 5 ans, pour une durée totale allant jusqu'à 10 ans de traitement adjuvant

OU

- Tamoxifène pour une durée de 2 à 3 ans et passage à un IA jusqu'à 5 ans, pour une durée totale allant jusqu'à 7 à 8 ans de traitement adjuvant.

2 MECANISME D'ACTION ET EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE

2.1 MECANISME D'ACTION ET METABOLISME DU TAMOXIFENE

2.1.1 Mécanisme d'action

Le tamoxifène fait partie de la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes. Les SERM ou Specific Estrogen-Receptor Modulators sont des molécules de synthèse non stéroïdiennes capables de se fixer de façon sélective aux récepteurs aux œstrogènes, d'en moduler la réponse et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste en fonction du tissu considéré.

Le récepteur aux œstrogènes est composé de deux isotypes : ER α et ER β . Dans certains organes, les deux types de récepteurs sont présents en quantité similaire alors que dans d'autres, l'un ou l'autre prédomine. Ainsi, ER α est essentiellement exprimé dans les organes génitaux féminins (utérus, ovaires (cellules de la thèque) et glande mammaire) et masculins (stroma prostatique, testicules (cellules de Leydig), épидидymes), mais aussi dans les os, le foie et certaines régions du cerveau. L'isotype β du récepteur aux œstrogènes est retrouvé principalement dans le colon, les cellules épithéliales de la prostate, les testicules, les cellules de la granulosa (ovaires), la moelle épinière, les glandes salivaires et certaines régions du cerveau.

ER α est un activateur transcriptionnel plus puissant que ER β [43,44]. Le tamoxifène exerce son activité par une inhibition compétitive et peut se lier aux deux isoformes de RE α et β . L'affinité relative du tamoxifène est semblable pour les deux isoformes [45,46].

Le tamoxifène se comporte comme un antagoniste ou un agoniste partiel quand son effet est médié par RE α mais il se comporte comme un antagoniste pur quand son effet est médié par RE β .

Les effets du tamoxifène sont, par conséquent, différents selon les tissus et se traduisent par un effet anti-oestrogénique prédominant au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central et par un effet agoniste partiel sur d'autres tissus cibles comme l'endomètre, l'os ou encore sur la synthèse des lipides.

2.1.2 Métabolisme

Les propriétés pharmacocinétiques du tamoxifène sont les suivantes :

Absorption : après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.

Distribution : le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). La demi-vie de la molécule-mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.

Métabolisme : le métabolisme hépatique se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites dont les deux principaux sont l'endoxifène et le 4-OH tamoxifène. La voie métabolique prédominante (considérée comme contribuant à plus de 90% du métabolisme du tamoxifène) est la déméthylation du tamoxifène en N-déméthyltamoxifène principalement médiée par le CYP3A4 suivie de l'oxydation médiée par le CYP2D6 en 4-hydroxy-N-desméthyltamoxifène (endoxifène).

Une voie métabolique mineure est l'hydroxylation du tamoxifène (médiée principalement par le CYP2D6 mais également catalysée par le CYP3A4 et le CYP2C19) en 4-hydroxy tamoxifène qui peut ensuite être métabolisé en endoxifène.

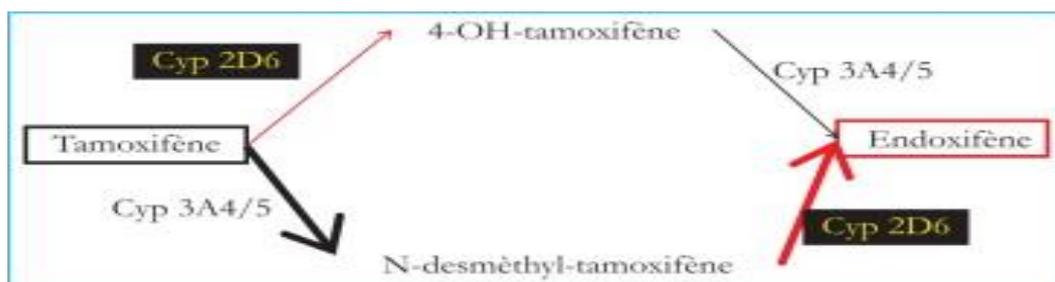


Figure 2 : Métabolisme simplifié du tamoxifène

J. Barrière. Polymorphismes du CYP2D6 et tamoxifène : perspectives thérapeutiques dans la prise en charge des cancers du sein hormonodépendant. Bulletin du cancer mars 2010

Élimination : l'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique, à l'arrêt du traitement le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines en raison de sa longue demi-vie.

Le tamoxifène est donc considéré comme un pro-médicament qui est converti en de nombreux métabolites. Les métabolites ayant l'activité thérapeutique la plus élevée sont le 4-hydroxytamoxifène et le N-déméthyl-4-hydroxytamoxifène (endoxifène), ils ont respectivement une affinité 30 à 100 fois supérieure pour le récepteur aux œstrogènes (RE) par rapport au tamoxifène [47–50].

Les activités anti-œstrogéniques de l'endoxifène et du 4-hydroxytamoxifène sont similaires, bien que l'endoxifène, contrairement au 4-OH tamoxifène, inhibe également l'aromatase et soit présent à des concentrations plus élevées à l'état d'équilibre que le 4-OH tamoxifène [51–53]. Les deux métabolites auraient des concentrations sériques inférieures à celles du tamoxifène chez la plupart des patientes [54].

Le *CYP2D6*, enzyme clé dans le métabolisme du tamoxifène, est hautement polymorphe avec plus de 100 variantes et sous-variantes alléliques connues et identifiées.

Les allèles les plus fréquemment rapportés sont classés en groupes fonctionnels comme suit: fonction normale (par exemple, *CYP2D6* * 1 et * 2), fonction diminuée (par exemple, *CYP2D6* * 9, * 10, * 17 et * 41), et aucune fonction (par exemple, *CYP2D6* * 3, * 4, * 5, * 6) [55]. Chaque état fonctionnel se voit attribuer une valeur d'activité allant de 0 à 1 (par exemple 0 pour aucune fonction, 0,5 pour fonction diminuée et 1,0 pour fonction normale). On calcule alors un score d'activité qui est la somme des valeurs attribuées à chaque allèle variant généralement de 0 à 3 afin de définir le phénotype *CYP2D6* :

- Métaboliseurs lents (PM)
- Métaboliseurs intermédiaires (IM)
- Métaboliseurs rapides (EM)
- Métaboliseurs ultra rapides (UM)

De nombreuses études ont retrouvé une association entre le phénotype du *CYP2D6* et les concentrations d'endoxifène : les métaboliseurs lents, comparés aux métaboliseurs rapides, ont des concentrations plus faibles d'endoxifène [48,50,56–60].

Mais le génotype *CYP2D6* n'explique que partiellement la variabilité des niveaux d'endoxifène. La concentration en endoxifène varie non seulement en fonction du nombre d'allèles fonctionnels du *CYP2D6* mais également en présence de médicaments qui inhibent l'enzyme *CYP2D6*. Des agents tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la paroxétine ou la fluoxétine, et la quinidine antiarythmique sont parmi les inhibiteurs les plus puissants [61]. De plus, Murdter et coll. ont constaté que les

métaboliseurs lents du *CYP2C9* avaient des concentrations plasmatiques plus faibles en métabolites actifs, ce qui indique le rôle de voies supplémentaires [62].

2.2 PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET LEUR GESTION

Tableau 2 : Principaux effets secondaires du tamoxifène

| Type d'effet secondaire | Fréquence | Facteurs de risque |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Bouffées de chaleur | Environ 40% | Prise de poids |
| Accidents thromboemboliques | Risque X 2 à 3 | Age > 55 ans, tabac, ATCD familiaux de maladie coronarienne, obésité, HTA, hypercholestérolémie |
| Cancer de l'endomètre | Risque X 1.5 à 2.5 | Age , durée du traitement |
| Sècheresse vaginale | Entre 9 et 26% selon les études | |
| Dyspareunies | Entre 8 et 15% selon les études | |
| Troubles de la libido | Entre 26 et 45% selon les études | Anxiété, bouffées de chaleur, altération de l'image corporelle |
| Troubles cognitifs | Difficilement évaluables | |
| Fatigue | Entre 30 et 60% selon les études | |
| Insomnie | Entre 20 et 70% selon les études | Bouffées de chaleur |
| Prise de poids | Entre 20 et 30% selon les études | Femmes non ménopausées |

2.2.1 Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur ou troubles vasomoteurs (TVM) correspondent à une sensation épisodique soudaine de chaleur intense avec une rougeur touchant préférentiellement le visage et la partie supérieure du thorax, cette sensation est souvent associée à des sueurs et parfois à des palpitations ou de l'anxiété.

Ces bouffées de chaleur peuvent avoir un fort impact sur la qualité de vie des patientes.

La fréquence des bouffées de chaleur chez les patientes sous hormonothérapie varie en fonction des essais cliniques. Dans l'essai ATAC comparant le tamoxifène à l'anastrozole, 40,9% des femmes sous tamoxifène ont signalé des bouffées de chaleur contre 35,7% des femmes sous anastrozole ($p < 0,0001$) [63]. Le tamoxifène et le létrozole ont été comparés dans le grand essai BIG 1-98 et des bouffées de chaleur ont été signalées chez 38% des femmes recevant du tamoxifène et chez 33,5% chez celles recevant du létrozole ($p < 0,001$) [64].

La physiopathologie des troubles vasomoteurs est complexe et non totalement élucidée.

Ces TVM pourraient être liés à l'instabilité du centre thermorégulateur hypothalamique situé dans la zone pré-optique de l'hypothalamus.

La température corporelle centrale (T_c) est régulée entre un seuil supérieur pour la transpiration et un seuil inférieur pour les frissons. Entre ces seuils se trouve une zone neutre au sein de laquelle les réponses thermorégulatrices majeures (transpiration, frissons) ne se produisent pas [65].

Des réponses de dissipation thermique par les bouffées de chaleur (transpiration, vasodilatation périphérique) seraient ainsi provoquées si la T_c franchissait le seuil supérieur.

Plusieurs études ont montré que le seuil supérieur de la T_c chez les femmes qui présentent des bouffées de chaleur est abaissé par rapport à celui des femmes asymptomatiques [66].

Des recherches scientifiques fondamentales ont montré qu'une augmentation de la noradrénaline cérébrale rétrécissait la largeur de la zone thermoneutre abaissant ainsi le seuil supérieur de la T_c [67]. A l'inverse, la clonidine, en réduisant la libération de noradrénaline cérébrale, augmente le seuil de T_c et permet d'améliorer les bouffées de chaleur quand elle est administrée chez les femmes symptomatiques [68]. La sérotonine a également une action inverse de la noradrénaline cérébrale en augmentant le seuil de T_c

[67]. Étant donné que les bouffées de chaleur surviennent chez la grande majorité des femmes souffrant de ménopause naturelle ou chirurgicale, les œstrogènes sont clairement impliqués dans leur étiologie.

Les œstrogènes moduleraient les récepteurs adrénergiques cérébraux [69,70] et donc la libération de noradrénaline cérébrale. Ainsi, une des hypothèses étiologiques des bouffées de chaleur est que la chute brutale des œstrogènes (secondaire à une ménopause naturelle ou induite) en induisant une libération de noradrénaline cérébrale provoque une diminution de la Tc et donc les symptômes de bouffées de chaleur.

Une autre hypothèse est que les œstrogènes moduleraient les neurones KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) qui ont des récepteurs qui se situent au niveau de la zone pré optique de l'hypothalamus (récepteurs NK3R). De ce fait, une chute d'œstrogène provoque une hypertrophie des neurones KNDy qui activent par le biais de NK3R une réponse de dissipation thermique par le noyau pré-optique hypothalamique [71].

La gestion des bouffées de chaleur passe par des prises en charge médicamenteuses et non médicamenteuses.

Tout d'abord, adopter une bonne hygiène de vie semble indispensable. Une activité physique régulière permet de conserver une bonne qualité de sommeil souvent altérée par les bouffées de chaleur. De plus, une alimentation équilibrée jouerait un rôle dans la prévention des bouffées de chaleur. Une étude publiée en 2012 dans le JCO sur 3 088 femmes atteintes de cancer du sein a retrouvé que celles qui avaient pris au moins 10% de leur poids de base à deux ans du diagnostic avaient un risque plus élevé de déclarer des bouffées de chaleur que les femmes qui sont restées stables au cours de la même période [72].

Des études sur l'efficacité de la médecine alternative sur les bouffées de chaleur ont vu le jour ces dernières années. L'efficacité de l'acupuncture est variable selon les études. Une méta-analyse de 2017 a retrouvé que l'acupuncture réduisait la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur mais de manière non significative [73]. A l'inverse, un essai clinique randomisé publié dans le JCO en 2016 a montré que l'acupuncture réduisait significativement les bouffées de chaleur chez les femmes atteintes de cancer du sein. Cet effet était présent pendant les 12 mois de séances d'acupuncture mais persistait aussi à 3

mois et à 6 mois post traitement [74]. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans les différentes études.

L'hypnose peut également être proposée. Dans un essai contrôlé randomisé qui a étudié l'efficacité de l'hypnose chez les femmes ménopausées dans la population générale, les auteurs ont rapporté une réduction moyenne des bouffées de chaleur de 74,16 % dans le groupe hypnose par rapport à une réduction moyenne de 17,13% dans le groupe contrôle ($p = 0,001$). Cette réduction significative persistait à 3 mois [75].

Concernant la prise en charge médicamenteuse des bouffées de chaleur sous hormonothérapie, les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont évidemment contre indiqués chez ces patientes.

Les médicaments non hormonaux tels que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont montré leur efficacité sur les bouffées de chaleur. Cependant, la fluoxétine et la paroxétine présentent des interactions médicamenteuses avec le tamoxifène en diminuant son efficacité. La venlafaxine a démontré son efficacité et son innocuité pour la réduction des bouffées de chaleur dans ce contexte [76,77].

D'autres études ont également démontré le bénéfice de la gabapentine, un anticonvulsivant, pour réduire les bouffées de chaleur comme l'essai clinique randomisé en double aveugle réalisé chez 420 patientes survivantes du cancer du sein [78]. Cependant, elle doit être proposée en seconde intention du fait de ses nombreux effets secondaires (somnolence, étourdissements, fatigue, troubles anxieux et dépressifs, etc.).

Enfin, l'oxybutynine, un médicament aux propriétés anti-cholinergiques utilisé habituellement dans le traitement de l'incontinence urinaire, semble efficace pour diminuer la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur d'après l'étude menée par Leon Ferre et coll. présentée au symposium de San Antonio en 2018 [79].

2.2.2 Les évènements thrombo-emboliques

Les études randomisées et observationnelles s'accordent à montrer une augmentation d'un facteur de 2 à 3 du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) lors de l'utilisation du tamoxifène, indépendamment de la chimiothérapie, qui correspondrait à un

excès de risque de MTEV d'environ 0,5 % par année [80]. Soixante-quinze pour cent des évènements surviendraient la première année. Le risque disparaît à l'arrêt du traitement.

Les patientes à risque plus élevé sont les patientes âgées de plus de 55 ans, fumeuses, avec une histoire familiale de maladie coronarienne ou qui présentent une des comorbidités suivantes : obésité, hypertension, hypercholestérolémie [81].

2.2.3 Cancer de l'endomètre et pathologies bénignes gynécologiques

Selon la méta-analyse de l' EBCTCG publiée en 2011, le risque de cancer de l'endomètre serait multiplié par 1,5 à 2,5 et celui-ci augmenterait avec l'âge de la patiente [14] . La durée de prise du tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre et ce dernier persiste au moins 5 ans après l'arrêt du traitement [82]. Les études ont montré des résultats contradictoires sur le pronostic de cancers de l'endomètre induits par le tamoxifène en comparaison avec les cancers de l'endomètre non associés au tamoxifène [83,84].

L'incidence des polypes endométriaux sous tamoxifène varie entre 8 et 36 % [85] et celle de l'hyperplasie endométriale entre 2 et 20%.

Le risque d'adénomyose serait multiplié par 3 à 4. Cependant, il se pourrait que ce soit plutôt un sous-type d'atrophie glandulo-kystique qu'une adénomyose vraie [86].

L'incidence des kystes ovariens sous tamoxifène serait de 20 à 40% chez les femmes non ménopausées, correspondant à des kystes fonctionnels.

Il est recommandé de réaliser avant l'initiation d'un traitement par tamoxifène une échographie pelvienne. Il n'est cependant pas recommandé de réaliser des échographies de suivi à titre systématique hormis en cas de métrorragies. Un examen gynécologique, une échographie pelvienne ainsi qu'une hystéroscopie diagnostique sont alors à organiser devant l'apparition de métrorragies sous tamoxifène.

2.2.4 Sècheresse vaginale et dyspareunie

Les symptômes de carence oestrogénique comme la sécheresse vaginale et les dyspareunies sont présents sous tamoxifène ainsi que sous IA.

Dans l'essai ATAC [16], la sècheresse vaginale était décrite chez 9,1% des patientes sous tamoxifène et chez 18,5% des patientes sous anastrozole. Les dyspareunies étaient décrites chez 8,1% chez les patientes sous tamoxifène contre 17,3% des patientes sous anastrozole.

Dans l'essai IES [87], 26,3% des patientes sous tamoxifène présentaient une sècheresse vaginale contre 23,5% chez les patientes sous exémestane. La dyspareunie était décrite chez 15 % des patientes dans les deux groupes.

Des soins locaux non hormonaux peuvent améliorer la sécheresse vaginale. Il est proposé des lubrifiants hydratants à base d'acide hyaluronique, de silicone ou de glycérine [88].

On peut également proposer de traiter la dyspareunie consécutive à une atrophie et à une sténose vaginale au moyen de dilateurs vaginaux, de techniques de relaxation du plancher pelvien, d'injection d'acide hyaluronique, ou plus récemment grâce à des techniques de laser CO2 fractionné. Ce laser réactive la production de nouveau collagène et rétablit les caractéristiques de la muqueuse vaginale d'une femme en âge de procréer. Les données rapportées dans la littérature ont été faites sur de petites séries mais ont montré une amélioration significative des symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale et de la dyspareunie comme la LAVA pilot study réalisée chez 26 patientes [89], celle publiée dans Archives of Gynecology and Obstetrics réalisée chez 50 patientes [90] et celle publiée dans Menopause réalisée chez 43 patientes [91]. Dans ces études, la majorité des patientes étaient satisfaites après un suivi à long terme et aucun événement indésirable du au traitement fractionné par laser CO2 ne s'est produit. Le schéma thérapeutique usuel comprend 3 séances espacées d'un mois puis une séance d'entretien tous les 12-18 mois.

Des données d'un essai clinique montrent que l'utilisation de lidocaïne au niveau vulvaire est associée à une diminution des dyspareunies d'introduction avec 90% des patientes déclarant une pénétration confortable après application de lidocaïne. De plus, 85% des patientes qui s'étaient précédemment abstenues de rapports sexuels avec pénétration ont pu reprendre des rapports sexuels réguliers [92].

Une option contre les sècheresses vaginales et les dyspareunies qui en résultent, après échec des soins locaux cités ci-dessus, est l'utilisation de traitements hormonaux locaux à base de promestriène ou d'estriol (en crème ou comprimés vaginaux). La sécurité de ces thérapies chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein n'est pas bien établie à l'heure actuelle. Deux principaux types d'études sur le traitement hormonal local ont été

menés : ceux évaluant le risque de récurrence ou de mortalité associé à son utilisation et ceux évaluant l'effet du THM local sur les taux d'hormones circulantes.

Dans les études axées sur le risque de récurrence ou de mortalité, une augmentation de ces risques n'a pas été détectée. Cependant, ces études présentaient plusieurs limites notamment une taille d'échantillon limitée, l'inclusion de femmes atteintes de tumeurs RH + et RH - et la présence de plusieurs facteurs de confusion potentiels non mesurés tels que les caractéristiques tumorales (stade, sous-type), les caractéristiques du traitement (chimiothérapie antérieure, type d'hormonothérapie, anti-HER2) et les caractéristiques des patientes (statut socio-économique, comorbidités) [93–95] .

Les études qui ont examiné les associations entre les taux d'œstrogènes sériques et l'utilisation d'un traitement hormonal local ont principalement concerné des patientes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase et ont montré que l'utilisation des THM locaux conduisait à une augmentation des niveaux globaux d'hormones circulantes. Dans ces études, la pertinence clinique de ces augmentations et leurs effets sur les résultats de récurrence ou de survie n'étaient pas clairs [96–98].

Comme vu précédemment, le tamoxifène agit en modulant sélectivement la liaison des œstrogènes aux récepteurs des œstrogènes au niveau mammaire ; par conséquent, les inquiétudes concernant l'innocuité de l'utilisation d'un traitement hormonal local sont plus élevées chez les patientes recevant des inhibiteurs de l'aromatase.

2.2.5 Troubles de la libido et santé sexuelle

Une diminution de la libido est souvent décrite chez les patientes sous hormonothérapie. Les grands essais randomisés retrouvent une baisse de la libido chez 26 à 45 % des femmes en cours de traitement.

L'altération de la santé sexuelle des femmes pendant et après un cancer du sein est multifactorielle : elle peut être la conséquence d'une carence oestrogénique liée au traitement mais aussi d'une altération de l'image corporelle, de troubles anxieux ou dépressifs secondaires au cancer ou aux traitements, d'asthénie, etc.

Une consultation avec un(e) sexologue, une psychothérapie, la participation à des ateliers bien-être (sophrologie, relaxation, etc.) peuvent être des stratégies thérapeutiques importantes pour la gestion des troubles de la sexualité [92]. Il ne faut pas oublier que ces troubles de la sexualité peuvent être majorés par l'anxiété, les bouffées de chaleur ou les problèmes d'image de soi qu'il faut savoir détecter et prendre en charge de façon concomitante.

2.2.6 Troubles cognitifs

L'association entre troubles cognitifs et femmes atteintes de cancer du sein a été étudiée et découverte dans les années 1990.

Beaucoup d'études ont retrouvé un déclin cognitif chez les patientes après chimiothérapie avec une incidence signalée de l'ordre de 20 à 60%. Les domaines qui sont le plus affectés par la chimiothérapie comprennent l'apprentissage, la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et la fonction exécutive [99].

Une sous-étude de l'essai TAILORx publiée dans le JCO cette année a comparé les troubles cognitifs auto déclarés des patientes ayant eu de la chimiothérapie + de l'hormonothérapie à ceux des patientes sous hormonothérapie seule [100]. L'essai TAILORx a recruté des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif et ganglion axillaire négatif [101]. Les femmes avec un score de récurrence, basé sur l'analyse de 21 gènes, entre 11 à 25 ont été randomisées pour recevoir soit une chimiothérapie suivie d'une thérapie endocrinienne (CT + E) soit une thérapie endocrinienne seule (E). Dans la sous-étude, les femmes du groupe CT + E ont rapporté significativement plus de troubles cognitifs à 3 et 6 mois par rapport aux femmes du groupe E mais à 12, 24 et 36 mois, les scores cognitifs étaient similaires dans les deux groupes [100].

Dans l'état actuel des connaissances, trois sous-études de trois grands essais cliniques randomisés ont étudié la corrélation entre troubles cognitifs et hormonothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein :

- Jenkins et coll. ont retrouvé des scores cognitifs significativement moins bons dans les domaines de la mémoire verbale et de la vitesse de traitement de l'information chez les patientes traitées par hormonothérapie (anastrozole seul, tamoxifène seul ou combinaison

des deux) indemnes de chimiothérapie par rapport au groupe témoin sans cancer du sein [102]. L'ajout d'une utilisation antérieure de traitement hormonal de la ménopause (THM) comme co-variable n'a pas changé les résultats.

- C.M Schilder et coll. ont comparé les scores cognitifs de trois groupes différents : patientes sous tamoxifène naïves de chimiothérapie, patientes sous exémestane naïves de chimiothérapie et patientes témoins indemnes de cancer du sein. Après 1 an de traitement, les utilisatrices d'exémestane n'ont pas obtenu de scores significativement inférieurs à ceux du groupe témoin dans n'importe quel domaine cognitif. En revanche, les utilisatrices de tamoxifène ont obtenu des scores statistiquement inférieurs à ceux des patientes témoins en ce qui concerne la mémoire verbale et le fonctionnement exécutif et des scores également statistiquement inférieurs à ceux des patientes utilisatrices d'exémestane dans le domaine de la vitesse de traitement de l'information [103].

- Phillips et coll. ont comparé les scores cognitifs, effectués durant la 5^{ème} année de traitement, entre les patientes sous tamoxifène et sous létrozole et ont retrouvé des scores cognitifs plus faibles dans le groupe tamoxifène [104].

Il convient de noter que les informations sur le statut hormonal de base, l'utilisation antérieure de THM et la durée depuis la ménopause n'ont pas été systématiquement prises en compte dans ces études.

Le traitement de la déficience cognitive après cancer du sein n'est pas bien établi. Les stratégies de réadaptation cognitive semblent être utiles pour réduire les troubles cognitifs [105]. Il s'agit d'interventions visant à améliorer, restaurer ou maintenir la fonction mentale par le biais d'une pratique structurée et répétitive de tâches posant un défi mental ou demandant à la personne de résoudre un problème.

Les patientes doivent être adressées vers les structures spécialisées de consultation mémoire et de prise en charge neurocognitive.

2.2.7 Fatigue

La fatigue est reconnue comme l'un des effets secondaires les plus courants et les plus pénibles [106]. Les estimations de la prévalence de la fatigue pendant l'hormonothérapie

varient de 25% à 99% selon l'échantillon de l'étude et la méthode d'évaluation. Dans la majorité des études, 30% à 60% des patients rapportent des symptômes de fatigue modérée ou sévère [106,107]. Des études sur des survivantes du cancer du sein suggèrent qu'environ un quart à un tiers éprouvent une fatigue persistante jusqu'à 10 ans après le diagnostic de cancer [108]. Les effets directs du cancer, les facteurs psycho-sociaux et les comorbidités jouent également un rôle dans l'apparition de la fatigue chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Un nombre croissant d'essais ont examiné les effets de l'exercice physique sur la fatigue et la qualité de vie des patients et ont donné des résultats systématiquement positifs, notamment une méta-analyse parue en 2006 qui a conclu que l'exercice physique était associé de manière significative à une amélioration de la fatigue chez les femmes atteintes de cancer du sein [109].

2.2.8 Insomnie

La prévalence des plaintes subjectives de sommeil varie de 20% à 70% selon l'étude et la méthode d'évaluation [110]. Dans une étude menée auprès de 300 survivantes du cancer du sein, 51% se plaignaient de problèmes de sommeil et 19% répondaient aux critères diagnostiques de l'insomnie [111]. L'insomnie est un syndrome clinique caractérisé par des difficultés à démarrer ou à maintenir le sommeil, ou par un sommeil non réparateur, qui durent au moins un mois et provoquent une détresse ou une altération cliniquement significative. Un facteur déclenchant clé des problèmes de sommeil chez les patientes atteintes d'un cancer du sein peut être l'apparition ou l'aggravation de symptômes ménopausiques causés par la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Les rapports subjectifs de symptômes vasomoteurs sont positivement corrélés avec les plaintes de sommeil chez les survivantes du cancer du sein [112,113].

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent réduire la fatigue ainsi que les insomnies [114,115]. D'autres thérapies comportementales comme l'hygiène du sommeil, la relaxation et la planification du sommeil sont également prometteuses pour traiter les problèmes de

sommeil chez les patientes atteints de cancer, tout comme les approches corps-esprit comprenant la méditation de pleine conscience [116] et le yoga [117].

2.2.9 Prise de poids

Selon une étude récente menée chez 1 282 survivantes du cancer du sein, environ 34% des patientes ont présenté une prise de poids > 5% après 5 ans d'hormonothérapie. Les femmes non ménopausées au moment du diagnostic étaient 1,4 fois plus susceptibles que les femmes ménopausées à avoir une prise de poids > 5% [118]. Ces résultats concordent avec ceux d'une première étude qui a rapporté, chez les femmes sous tamoxifène, une prise de poids chez 61% des femmes non ménopausées contre 39% chez les femmes ménopausées ($p = 0,0001$) [119]. Il n'y avait aucune différence significative dans le changement de poids entre le groupe sous tamoxifène seul, sous IA seul ou sous traitement séquentiel [118]. L'essai ATAC a également montré que 20% des patients sous tamoxifène ont pris 2 à 5 kg et que 20,8% des patients sous IA seul ont eu le même gain de poids sur une période de 5 ans, ce qui implique qu'il n'y avait pas de différence de gain de poids en fonction du type d'hormonothérapie.

2.3 ADHERENCE AU TAMOXIFENE ET IMPACT DES EFFETS SECONDAIRES

De manière globale, chez les patients souffrant de maladies chroniques dans les pays développés (diabète, VIH, asthme, cancer, etc.), la non-adhérence aux médicaments prescrits atteint 30 à 50% des patients [120,121]. La mauvaise observance des thérapies à long terme réduit l'efficacité du traitement, affecte la qualité de vie et augmente les coûts des soins de santé [120,122]. Elle affecte également les relations patient-médecin, ce qui peut entraîner une rupture de la confiance et de la communication [121,123].

Plus spécifiquement dans le cancer du sein, des études de cohorte examinant l'adhérence au tamoxifène et aux IA ont démontré qu'une adhérence inférieure à 80% était associée à une

survie plus faible, à des récurrences précoces et à des coûts de soins de santé plus élevés [122,124].

L'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante a tendance à diminuer avec le temps. Il a été estimé que seulement 50% des femmes ont réussi à finir les 5 ans de traitement [124,125].

Chez les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+, en particulier celles de moins de 40 ans, la non-adhésion au tamoxifène semble être un problème majeur. Les études suggèrent de moins bons résultats de survie dans cette population par rapport aux personnes plus âgées, en partie du fait du taux de non-adhérence plus élevé [10].

Diverses méthodes ont été proposées pour mesurer l'observance telles que des questionnaires distribués aux patientes ou des méthodes indirectes comme l'étude du taux de délivrance d'ordonnance en pharmacie ou du taux de remboursement par les assurances. Ces méthodes, bien qu'informatives, ne reflètent pas la prise réelle des médicaments.

En particulier, il a été démontré que l'auto-évaluation des patientes a tendance à surestimer les taux d'adhérence. Les méthodes directes, telles que la mesure du niveau du médicament ou de ses métabolites dans le sang ou l'urine sont moins bien étudiées et ne sont pas actuellement utilisées dans la pratique clinique.

Une étude très récente publiée en juin 2020 a évalué le taux de non-adhérence biochimique au tamoxifène adjuvant à l'aide d'une évaluation sérique et a examiné ses effets sur la survie sans maladie à court terme et à distance [126]. Mille cent soixante-dix-sept femmes non ménopausées issues de la grande cohorte CANTO ont été prélevées à un an de l'initiation du tamoxifène (dosage du taux sérique de tamoxifène) et ont également auto déclaré leur profil d'observance par le biais de questionnaires. L'évaluation sérique a pu identifier une proportion inquiétante de patientes, une sur six, qui n'étaient pas adhérentes au traitement seulement un an après la prescription du traitement. Les auto-déclarations des patientes ont sous-estimé les taux de non-observance. En effet, 55% des patientes qui n'étaient pas adhérentes par évaluation sérique avaient déclaré avoir pris correctement le tamoxifène. De plus, après un suivi médian de 24,2 mois depuis l'évaluation sérique du tamoxifène, les patientes qui n'étaient pas biochimiquement adhérentes avaient un taux de survie sans maladie significativement plus bas. Le taux de patientes vivantes sans récurrence à 3 ans de l'initiation du tamoxifène était de 89,5% dans le groupe non adhérent contre 95,4 % dans le groupe adhérent.

Un des facteurs de non-adhérence majeur est la présence d'effets secondaires de l'hormonothérapie. Plusieurs études ont en effet retrouvé que la présence d'effets indésirables était associée significativement à une plus mauvaise observance [127–129].

Dans l'étude de Pistilli et coll., la présence d'effets secondaires tels que les symptômes musculosquelettiques et la fatigue faisait partie des facteurs significativement associés à la non-observance (OR = 1,58 ; p = 0,025 et OR = 1,65 ; p = 0,023 respectivement). Les autres facteurs significativement associés à la non-observance dans cette étude étaient le fait de ne pas vivre en couple, l'absence de chimiothérapie au préalable et la présence de comorbidités [126].

2.4 CORRELATIONS ENTRE LES EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

Mortimer et coll. ont étudié les taux de récurrence de cancer du sein après 7 ans de suivi chez 864 femmes prenant du tamoxifène en fonction de la présence ou non de bouffées de chaleur. Les femmes qui avaient signalé des bouffées de chaleur sous traitement étaient moins susceptibles de développer une récurrence de cancer du sein que celles qui n'avaient pas signalé de bouffées de chaleur (12,9% contre 21%, p = 0,01) [130]. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse récente publiée en 2018 dans le Journal of Breast Cancer qui a montré que les symptômes liés à l'hormonothérapie (par tamoxifène ou IA) étaient significativement prédictifs d'un taux de récurrence plus faible quel que soit le type de symptômes et le moment de l'évaluation [131].

Le mécanisme sous-jacent à la relation entre les symptômes liés au traitement et l'amélioration de la survie reste peu clair. Une des hypothèses serait que les symptômes vasomoteurs soient principalement le résultat d'une diminution du taux d'œstrogène. Par conséquent ; plus l'hormonothérapie est efficace, plus les œstrogènes sont bas et plus il y a de bouffées de chaleur. Une autre hypothèse serait que la présence des symptômes soit due à la prise correcte et régulière de l'hormonothérapie et explique donc les meilleurs résultats cliniques.

2.5 IMPACT DES CONCENTRATIONS DES METABOLITES DU TAMOXIFENE SUR L'EFFICACITE DU TRAITEMENT ET SUR LES EFFETS SECONDAIRES

Madlensky *et coll.* ont rapporté que de faibles concentrations d'endoxifène étaient associées à de moins bons résultats du tamoxifène en termes d'efficacité, ce qui suggère qu'il existe un seuil sérique minimal d'endoxifène (5,9 ng/ml dans l'étude) qui, lorsqu'il est dépassé, abaisse le taux de récurrence [132]. Certaines études ont confirmé cette hypothèse [58,133] alors que d'autres l'ont infirmé. En effet, Sanchez-Spitman *et coll.* n'ont trouvé aucune association entre les concentrations d'endoxifène, le génotype CYP2D6 et la survie sans rechute chez 667 patientes pré- et post-ménopausées prenant du tamoxifène [134]. De plus, Neven *et coll.* ont constaté que ni les taux de réponse objectifs (le principal critère d'évaluation de leur essai) ni la survie sans progression n'étaient liés aux niveaux d'endoxifène chez 247 patientes [135]. Enfin, la dernière étude de Sanchez-Spitman *et coll.* publiée en 2019 n'a également pas retrouvé d'association entre le taux de métabolite actif et la survie sans récurrence [136].

Les études sur la corrélation entre les concentrations des métabolites actifs du tamoxifène et la fréquence et gravité des effets secondaires ont rapporté des résultats contradictoires. En effet, certains auteurs ne retrouvent pas d'association entre le niveau sérique des métabolites actifs et la fréquence et gravité des bouffées de chaleur [60,137–139].

A l'inverse, d'autres études retrouvent une corrélation entre des concentrations élevées de métabolites actifs et une fréquence plus élevée des effets indésirables en général [140] ainsi qu'entre des concentrations élevées de métabolites actifs et la présence de sécheresse vaginale [129]. Une seule étude retrouve une corrélation inverse entre la concentration d'endoxifène et le score de gravité des bouffées de chaleur [141].

2.6 IMPACT DU POLYMORPHISME GENETIQUE DU CYP2D6 SUR L'EFFICACITE DU TAMOXIFENE ET SUR LES EFFETS SECONDAIRES

L'observation selon laquelle les niveaux d'endoxifène sont associés au polymorphisme du CYP2D6 a soulevé l'hypothèse que les métaboliseurs rapides, qui devraient avoir des niveaux plus élevés d'endoxifène, pourraient avoir de meilleurs résultats que les métaboliseurs lents [54]. Les résultats de certaines études ont confirmé cette hypothèse [142–145] alors que la plupart des autres études n'ont pas retrouvé de corrélation entre le métabolisme du tamoxifène et le taux de récurrence [132,134,136,146–148]. Une étude récente publiée dans le JCO en 2020 retrouve des taux plus élevés de mortalité spécifique de cancer du sein dans les groupes de métaboliseurs lents mais aussi dans celui des ultrarapides [149]. Les auteurs supposent que les mauvais résultats des métaboliseurs ultrarapides sont dus à l'arrêt précoce du tamoxifène devant une fréquence plus élevée des toxicités. Deux études ont retrouvé quant à elles des résultats étonnants montrant que les métaboliseurs rapides avaient de moins bons résultats avec un taux de récurrence plus élevé que les métaboliseurs lents [150,151].

Devant la variabilité de ces résultats, les recommandations récentes de l'ASCO ne préconisent pas l'utilisation du génotypage CYP2D6 pour guider l'hormonothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein RH + [152]. Il n'est pas recommandé, devant l'absence de preuves solides, d'ajuster la dose de tamoxifène en fonction du génotype CYP2D6.

Quant au lien entre le phénotype du CYP2D6 et la fréquence des effets indésirables, la majorité des auteurs ne retrouvent aucune association [137,141,142,153,154].

Une étude a cependant rapporté que les métabolites pauvres et intermédiaires (PM et IM) étaient associés à une fréquence et une gravité des bouffées de chaleur plus élevées que les métaboliseurs rapides (EM) [147] alors qu'une autre a montré que les métaboliseurs IM et EM avaient plus d'effets indésirables tels que les bouffées de chaleur que les métaboliseurs PM [155].

Deuxième partie : étude menée au sein de la cohorte CANTO

La fréquence et la sévérité des effets secondaires (ES) sous tamoxifène sont variables d'une patiente à l'autre. Dans cette seconde partie, nous avons étudié si le métabolisme du tamoxifène pouvait expliquer cette variation de fréquence et de sévérité. Nous avons ainsi recherché les éventuelles associations entre les ES et les concentrations des deux principaux métabolites actifs du tamoxifène chez les patientes non ménopausées sous tamoxifène.

1 MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.1 LA COHORTE CANTO : CARACTÉRISTIQUES

CANTO est une étude de cohorte longitudinale prospective française multicentrique réalisée dans 26 centres de cancérologie. Les critères d'éligibilité incluaient des patientes ≥ 18 ans, avec un diagnostic primaire de cancer du sein invasif de stade cT0-cT3, cN0-3, M0 et aucun traitement antérieur du cancer du sein actuel. Les patientes ont été évaluées au moment du diagnostic, à 3 à 6 mois (M0), à 12 mois (M12), à 36 mois (M36) et à 60 mois (M60) après la fin de la chirurgie primaire, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie en fonction du traitement terminé en dernier. La collecte de données à chaque point dans le temps comprenait les données cliniques, le traitement (avec notamment l'observance), les données de toxicité et PROs (Patient Reported Outcomes), les données socio-économiques et les échantillons de sérum. Ces données ont été collectées de 2012 à 2018.

CANTO est coordonné par UNICANCER, le Groupe Coopératif National des Centres Français du Cancer. L'étude a été approuvée par les autorités réglementaires nationales et le comité d'éthique (NCT01993498). Tous les patientes incluses dans l'étude ont fourni un consentement éclairé écrit, y compris un consentement pour la collecte de données biologiques.

1.2 POPULATION SELECTIONNEE DANS L'ETUDE

L'analyse que nous présentons ici a été réalisée dans le cadre de l'étude CANTO-COMLETE. CANTO-COMLETE est une sous-étude de la cohorte CANTO visant à évaluer longitudinalement l'observance à l'hormonothérapie parmi les femmes non ménopausées par l'utilisation de dosage sérique du tamoxifène et des IA et des déclaratifs des patientes [126].

Les critères d'inclusion de notre étude étaient les patientes non ménopausées prenant du tamoxifène pour lesquelles nous avons les dosages sanguins de tamoxifène, d'endoxifène et de 4-OH tamoxifène à M 36, c'est à dire à environ 3 ans du début de l'hormonothérapie.

1.3 OBJECTIF DE L'ETUDE

Dans cette population spécifique de femmes non ménopausées, l'objectif de cette étude était de décrire et identifier les associations entre les concentrations des deux principaux métabolites du tamoxifène (endoxifène et 4-OH tamoxifène) et :

- a. le nombre d'effets secondaires du tamoxifène à 3 ans de traitement
- b. la sévérité des effets secondaires du tamoxifène à 3 ans de traitement.

1.4 MESURE DES CONCENTRATIONS DES METABOLITES

Les échantillons sanguins ont été immédiatement conservés à 280 ° C après prélèvement (Centre de Ressources Biologiques ET EXTRA, Gustave Roussy, certifié NF 96-900). Le taux sérique de tamoxifène a été déterminé par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem à partir de 50-100 µl de sérum à l'aide d'un triple spectromètre de masse 6460 quadripolaire (Agilent Technologies, Waldbronn, Allemagne).

La même méthode a été utilisée pour le dosage du 4-OH tamoxifène et de l'endoxifène. Nous avons établi un seuil de 60 ng/ml pour définir la non-adhérence au tamoxifène en nous appuyant sur les résultats d'études antérieures [53,133,156].

1.5 MESURE DES EFFETS SECONDAIRES

Toutes les patientes incluses dans CANTO recevaient un livret axé sur la toxicité des traitements qu'elles devaient compléter avant chaque visite médicale. Lors de chaque visite médicale, les patientes remettaient ce livret à des infirmières de recherche formées à l'étude qui reportaient les toxicités décrites et les complétaient par un interrogatoire plus personnalisé.

Ainsi, pour notre analyse, la présence ou l'absence des effets secondaires suivants ont été recueillis à M36 : bouffées de chaleur, symptômes gynécologiques, arthro-myalgies, troubles de la concentration, dépression, anxiété, neuropathie périphérique, fatigue sévère et insomnie sévère.

Pour dépister les symptômes d'anxiété et de dépression, nous avons utilisé l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) qui permet de définir trois groupes en fonction du score obtenu (cf annexes) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse
- 11 et plus : symptomatologie certaine.

La sévérité des bouffées de chaleur, des symptômes gynécologiques, des arthro-myalgies, de la neuropathie périphérique et des troubles de la concentration était évaluée par grade allant de 1 à 5 selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4 [157]. Un symptôme était considéré comme sévère s'il était de grade supérieur ou égal à 3.

La sévérité de l'insomnie et de la fatigue était évaluée par l'échelle l'EORTC QLQ-C30 [158]. Un score supérieur à 40 permettait de classer ces deux symptômes comme sévères.

1.6 ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques descriptives des caractéristiques de la population, notamment démographiques, cliniques et socio- psychologiques, ont été réalisées en utilisant les tests de Student ou Fisher.

Nous avons étudié la relation entre la survenue et la sévérité des effets secondaires et les concentrations des métabolites du tamoxifène (endoxifène et 4-OH tamoxifène). Tout d'abord, nous avons étudié l'association entre le nombre d'effets secondaires à M36 et les taux sanguins des deux métabolites par régression linéaire simple puis l'association entre la présence de chaque effet secondaire et les taux des deux métabolites par régression logistique. Enfin, nous avons étudié l'association entre la présence d'au moins un effet secondaire de grade supérieur ou égal à 3 et les concentrations des métabolites également par régression logistique. Les valeurs de $p \leq 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

La régression logistique n'était pas réalisable pour la variable présence d'au moins un effet secondaire en raison d'un déséquilibre excessif de la distribution (oui = 440 vs non = 15).

Les variables dépendantes utilisées dans le modèle de régression logistique étaient les bouffées de chaleur, les symptômes gynécologiques, les arthro-myalgies, les troubles de la concentration, la fatigue sévère et l'insomnie sévère à M36.

Les variables indépendantes étaient la concentration d'endoxifène (linéaire) et la concentration du 4-OH tamoxifène (linéaire) à M36.

Nous avons également étudié l'impact sur la survenue et la sévérité des effets indésirables de co-variables recueillies à l'inclusion telles que l'âge (catégoriel) ; l'IMC (catégoriel) ; le score de comorbidité de Charlson (0, ≥ 1) ; le tabagisme (jamais/actifs/anciens) ; le revenu mensuel (<1500, ≥ 1500 à <3000, ≥ 3000) ; vivre en couple ou non ; le type de chirurgie (conservatrice, mastectomie) ; la chirurgie axillaire (ganglion sentinelle, curage) ; radiothérapie (oui, non) et la chimiothérapie (néo)adjuvante (oui, non).

2 RESULTATS

2.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTES DE L'ETUDE

A la deuxième analyse de la cohorte CANTO, 1 347 patientes non ménopausées étaient sous hormonothérapie.

Sur les 1 347, nous avons exclu 518 patientes pour échantillons non envoyés ou perdus, 111 patientes car elles étaient sous IA et analogues de GnRH et 260 patientes car elles étaient non adhérentes (dosage de tamoxifène < 60 ng/ml). Au total, la population analysée se composait de 458 patientes.

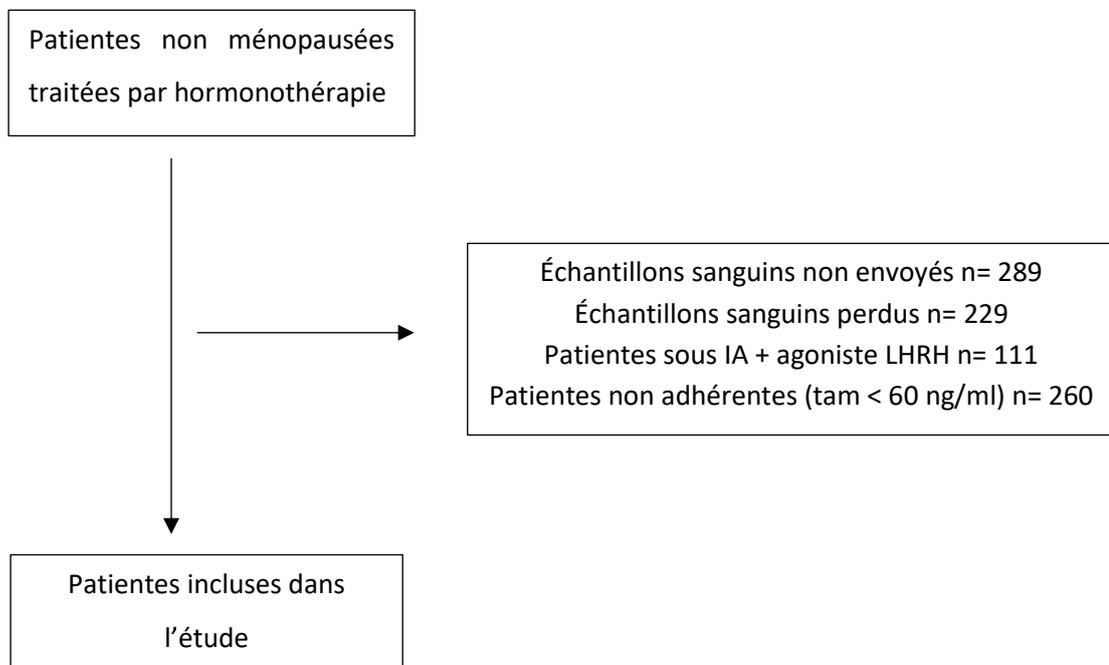


Figure 3: Flowchart de l'étude

Le tableau 3 présente les caractéristiques cliniques, socio-économiques et thérapeutiques des patientes à l'inclusion. L'âge médian était de 44 ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 24,2.

Tableau 3: Caractéristiques des patientes à l'inclusion (n=458)

| Variables | n |
|--|------------------|
| Age à l'inclusion | |
| Moyenne \pm SD | 44.4 \pm 5.5 |
| Min–Max | 26.0–58.0 |
| Médiane (IQR) | 45.0 (41.0–48.0) |
| Age à l'inclusion (catégories) | |
| \leq 35 | 33 (7.2%) |
| >35 à \leq 40 | 65 (14.2%) |
| >40 à \leq 50 | 307 (67%) |
| >50 | 53 (11.6%) |
| IMC à l'inclusion | |
| Moyenne \pm SD | 24.2 \pm 5.0 |
| Min–Max | 15.9–59.0 |
| Médiane (IQR) | 22.9 (20.9–26.6) |
| Donnée manquante | 1 |
| IMC à l' inclusion (catégories) | |
| <18.5 | 291 (63.7%) |
| \geq 18.5 à <25 | 95 (20.8%) |
| \geq 25 à <30 | 54 (11.8%) |
| \geq 30 | 17 (3.7%) |
| Donnée manquante | 1 |
| Statut marital à l'inclusion | |
| Non | 91 (20.9%) |
| Oui | 344 (79.1%) |
| Donnée manquante | 23 |
| Niveau d'éducation à l'inclusion | |
| Ecole primaire | 12 (2.7%) |
| Lycée | 184 (41.9%) |
| Université | 243 (55.4%) |
| Donnée manquante | 19 |
| Salaire moyen à l'inclusion | |
| <1500 euros | 37 (8.7%) |
| \geq 1500 et <3000 euros | 228 (53.6%) |
| \geq 3000 euros | 160 (37.6%) |
| Donnée manquante | 33 |
| Consommation quotidienne d'alcool à l'inclusion | |
| Non | 405 (91.4%) |
| Oui | 38 (8.6%) |
| Donnée manquante | 15 |
| Tabac à l'inclusion | |
| Tabagisme actif | 86 (19.1%) |
| Tabagisme ancien | 101 (22.4%) |
| Jamais | 263 (58.4%) |
| Donnée manquante | 8 |
| Stade tumoral | |
| STADE I | 215 (47.0%) |

| | |
|---|-------------|
| STADE II | 207 (45.3%) |
| STADE III | 35 (7.7%) |
| Donnée manquante | 1 |
| Sous type moléculaire | |
| HR+ HER2+ | 60 (13.1%) |
| HR+ HER2- | 397 (86.9%) |
| Donnée manquante | 1 |
| Sous type histologique | |
| Canalaire | 370 (81.0%) |
| Lobulaire | 51 (11.2%) |
| Mixte (canalaire + lobulaire) | 17 (3.7%) |
| Autres | 19 (4.2%) |
| Donnée manquante | 1 |
| Score de comorbidité Charlson | |
| 0 | 399 (91.1%) |
| ≥1 | 39 (8.9%) |
| Donnée manquante | 20 |
| Geste axillaire | |
| Curage | 193 (42.1%) |
| Pas de geste ou GS | 265 (57.9%) |
| Chirurgie | |
| Chirurgie conservatrice | 317 (69.2%) |
| Mastectomie totale | 141 (30.8%) |
| Radiothérapie | |
| Non | 53 (11.6%) |
| Oui | 405 (88.4%) |
| Herceptin | |
| Non | 407 (88.9%) |
| Oui | 51 (11.1%) |
| Chimiothérapie | |
| Non | 181 (39.5%) |
| Oui | 277 (60.5%) |
| Chimiothérapie néo adjuvante | |
| Non | 392 (85.6%) |
| Oui | 66 (14.4%) |
| Type de chimiothérapie néo adjuvante | |
| Antracyclines-Taxanes | 63 (95.5%) |
| Taxanes | 3 (4.5%) |
| Donnée manquante | 392 |
| Chimiothérapie adjuvante | |
| Non | 69 (24.6%) |
| Oui | 211 (75.4%) |
| Donnée manquante | 178 |
| Type de chimiothérapie adjuvante | |
| Antracyclines | 4 (1.9%) |
| Antracyclines-Taxanes | 183 (86.7%) |
| Taxanes | 24 (11.4%) |
| Donnée manquante | 247 |

Quatre-vingt-seize pour cent des patientes incluses dans l'étude ont signalé la présence d'au moins un effet secondaire. La majorité des patientes (73%) signalait au moins trois types d'effets secondaires différents. Concernant la sévérité des symptômes, la moitié des patientes (50,99%) présentait au moins un effet secondaire considéré comme sévère (grade ≥ 3 ou déjà indiqué comme sévère) (tableau 4).

Tableau 4 : Fréquence et sévérité des effets secondaires

| Présence d'au moins un effet secondaire | n | % |
|---|-----|-------|
| Non | 15 | 3.30 |
| Oui | 440 | 96.70 |
| Donnée manquante | 3 | |

| Nombre d'effets secondaires | n | % |
|-----------------------------|----|-------|
| 0 | 15 | 3.30 |
| 1 | 54 | 11.87 |
| 2 | 54 | 11.87 |
| 3 | 79 | 17.36 |
| 4 | 74 | 16.26 |
| 5 | 73 | 16.04 |
| 6 | 47 | 10.33 |
| 7 | 30 | 6.59 |
| 8 | 21 | 4.62 |
| 9 | 5 | 1.10 |
| Donnée manquante | 3 | |

| Sévérité des effets secondaires | n | % |
|-----------------------------------|-----|-------|
| Grade ≥ 3 ou symptôme sévère | 232 | 50.99 |
| Absence de symptôme ou grade 1-2 | 223 | 49.01 |
| Donnée manquante | 3 | |

Le tableau 5 ci-dessous détaille la fréquence et la sévérité de chaque effet secondaire chez les patientes à M36.

Tableau 5 : Toxicités du tamoxifène à M36

| Symptômes gynécologiques à M36 | | n |
|---|--|-------------|
| Non | | 195 (42.6%) |
| Oui | | 263 (57.4%) |
| Symptômes gynécologiques à M36 (grade) | | |
| Grade 1-2 | | 259 (57.0%) |
| Non | | 195 (43.0%) |
| Donnée manquante | | 4 |
| Bouffées de chaleur à M36 | | |
| Non | | 120 (26.4%) |
| Oui | | 334 (73.6%) |
| Donnée manquante | | 4 |
| Bouffées de chaleur à M36 (grade) | | |
| Grade 1-2 | | 328 (72.3%) |
| Grade 3-5 | | 6 (1.3%) |
| Non | | 120 (26.4%) |
| Donnée manquante | | 4 |
| Douleurs musculo squelettiques à M36 | | |
| Non | | 198 (43.2%) |
| Oui | | 260 (56.8%) |
| Douleurs musculo squelettiques à M36 (grade) | | |
| Grade 1-2 | | 176 (39.0%) |
| Grade 3-5 | | 31 (6.9%) |
| Grade inconnu | | 53 (11.8%) |
| Non | | 191 (42.4%) |
| Donnée manquante | | 7 |
| Troubles de la concentration à M36 | | |
| Non | | 253 (56.0%) |
| Oui | | 199 (44.0%) |
| Donnée manquante | | 6 |
| Troubles de la concentration à M36 (grade) | | |
| Grade 1-2 | | 195 (43.1%) |
| Grade 3-5 | | 1 (0.2%) |

| | |
|--|-------------|
| Grade inconnu | 3 (0.7%) |
| Non | 253 (56.0%) |
| Donnée manquante | 6 |
| Neuropathie périphérique à M36 | |
| Non | 391 (85.4%) |
| Oui | 67 (14.6%) |
| Neuropathie périphérique à M 36 (grade) | |
| Grade 1-2 | 65 (14.4%) |
| Grade inconnu | 2 (0.4%) |
| Non | 385 (85.2%) |
| Donnée manquante | 6 |
| Fatigue sévère à M36 | |
| Non | 220 (59.8%) |
| Oui | 148 (40.2%) |
| Donnée manquante | 90 |
| Anxieté à M36 | |
| a: non | 171 (48.2%) |
| b: douteux | 104 (29.3%) |
| c: avéré | 80 (22.5%) |
| Donnée manquante | 103 |
| Dépression à M36 | |
| a: non | 289 (81.4%) |
| b: douteux | 44 (12.4%) |
| c: avéré | 22 (6.2%) |
| Donnée manquante | 103 |
| Insomnie sévère at M36 | |
| Non | 237 (64.6%) |
| Oui | 130 (35.4%) |
| Donnée manquante | 91 |

2.2 ASSOCIATION ENTRE NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES A M36

La concentration moyenne du tamoxifène était de 148 ng/ml, celle de l'endoxifène de 24,3 ng/ml et celle du 4-OH tamoxifène de 4,9 ng/ml (tableau 6).

Tableau 6 : Concentration du tamoxifène et ses métabolites à M36

| Concentration de tamoxifène (ng/ml) | |
|--|---------------------|
| Moy±SD | 148.0±227.2 |
| Min–Max | 60.6–4578.9 |
| Médiane (IQR) | 128.6 (102.9–158.1) |
| Concentration d'endoxifène (ng/ml) | |
| Moy±SD | 24.3±8.0 |
| Min–Max | 0.0–64.8 |
| Médiane (IQR) | 23.1 (19.0–28.2) |
| Concentration de 4-OH tam (ng/ml) | |
| Moy±SD | 4.9±4.7 |
| Min–Max | 0.0–88.0 |
| Médiane (IQR) | 4.4 (3.0–5.9) |

Les analyses de régression linéaire (tableau 7) ne retrouvaient pas d'association significative entre le nombre d'effets secondaires à M 36 et les concentrations d'endoxifène et de 4-OH tamoxifène (respectivement $p = 0,247$ et $p = 0,060$).

L'âge en revanche était significativement associé au nombre d'effets secondaires à M36 : plus les femmes étaient âgées, plus elles rapportaient des ES. De plus, les femmes dont le revenu mensuel à l'inclusion était supérieur à 1500 euros présentaient significativement moins d'ES que celles avec un revenu inférieur 1500 euros.

Lorsque l'on analysait chaque ES indépendamment, il n'y avait pas non plus d'association significative entre la présence d'un de ces ES et les concentrations des deux métabolites (tableau 8).

Tableau 7 : Nombre d'effets secondaires à M36 (régression linéaire)

| Variables | Estimate | Intervalle de confiance | | p |
|---|-----------------|--------------------------------|--------|----------|
| Concentration ENDO | -0.018 | -0.049 | 0.013 | 0.247 |
| Concentration 4OH-TAM | -0.087 | -0.177 | 0.004 | 0.060 |
| Age à inclusion | 0.064 | 0.023 | 0.105 | 0.002 |
| IMC à l'inclusion | 0.012 | -0.032 | 0.056 | 0.586 |
| Statut marital (Oui vs Non) | 0.360 | -0.259 | 0.980 | 0.254 |
| Niveau d'éducation (Lycée vs Primaire) | 0.730 | -0.915 | 2.376 | 0.383 |
| Niveau d'éducation (Université vs Primaire) | 1.210 | -0.466 | 2.883 | 0.157 |
| Revenu à l'inclusion (≥3000 vs <1500) | -1.481 | -2.398 | -0.564 | 0.002 |
| Revenu à inclusion (≥1500 et <3000 vs <1500) | -0.896 | -1.732 | -0.060 | 0.036 |
| Tabac à l'inclusion (Ancien fumeur vs Fumeur actif) | 0.354 | -0.306 | 1.013 | 0.292 |
| Tabac à l'inclusion (Non fumeur vs Fumeur actif) | 0.059 | -0.513 | 0.631 | 0.839 |
| Score de comorbidité de Charlson (≥1 vs 0) | -0.363 | -1.147 | 0.421 | 0.363 |
| Geste axillaire (Curage vs GS ou rien) | -0.446 | -0.950 | 0.058 | 0.083 |
| Chirurgie (Conservative vs Mastectomie totale) | 0.100 | -0.494 | 0.695 | 0.740 |
| Radiothérapie (Oui vs Non) | -0.084 | -0.864 | 0.695 | 0.832 |
| Chimiothérapie (Oui vs Non) | 0.492 | -0.008 | 0.993 | 0.054 |

Tableau 8 : Présence de chaque effet secondaire et concentration des métabolites à M36*(régression logistique)*

| Effets secondaires | OR | 95% Confidence Limits | | p-Value |
|--|-----------|------------------------------|-------|----------------|
| Bouffées de chaleur (oui vs non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.997 | 0.962 | 1.034 | 0.885 |
| Concentration 4OHTAM | 0.956 | 0.870 | 1.050 | 0.347 |
| Symptômes gynécologiques (Oui vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 1.011 | 0.980 | 1.042 | 0.487 |
| Concentration 4OHTAM | 0.931 | 0.849 | 1.021 | 0.127 |
| Douleurs musculo squelettiques (Oui vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.974 | 0.944 | 1.005 | 0.101 |
| Concentration 4OHTAM | 0.987 | 0.904 | 1.078 | 0.773 |
| Anxiété (Borderline ou Avérée vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.993 | 0.958 | 1.028 | 0.678 |
| Concentration 4OHTAM | 0.938 | 0.853 | 1.033 | 0.193 |
| Troubles de la concentration (Oui vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.991 | 0.962 | 1.022 | 0.575 |
| Concentration 4OHTAM | 0.966 | 0.884 | 1.056 | 0.450 |
| Fatigue sévère (Oui vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.982 | 0.947 | 1.019 | 0.341 |
| Concentration 4OHTAM | 0.988 | 0.900 | 1.085 | 0.801 |
| Dépression (Borderline ou Avérée vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.992 | 0.946 | 1.041 | 0.754 |
| Concentration 4OHTAM | 0.959 | 0.833 | 1.102 | 0.553 |
| Insomnie sévère (Oui vs Non) | | | | |
| Concentration ENDO | 0.991 | 0.955 | 1.028 | 0.623 |
| Concentration 4OHTAM | 1.006 | 0.917 | 1.103 | 0.905 |

2.3 ASSOCIATION ENTRE SEVERITE DES EFFETS SECONDAIRES ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES A M36

Les analyses de régression logistique ne retrouvaient pas non plus d'association significative entre la présence d'au moins un effet secondaire considéré comme sévère et les niveaux de concentration des deux métabolites ($p = 0,118$ pour l'endoxifène et $p = 0,843$ pour le 4-OH tam) (tableau 9). En revanche, l'âge à l'inclusion était un facteur de risque de développer au moins un effet indésirable sévère ($p = 0,001$). De plus, les patientes qui avaient un revenu

mensuel à l'inclusion > 3000 euros étaient moins susceptibles de signaler au moins un ES sévère que les patientes avec un revenu <1500 euros ($p = 0,031$).

Tableau 9 : Présence d'au moins un effet secondaire sévère (par régression logistique)

| Variables | OR | 95% Confidence Limits | | p |
|---|-------|-----------------------|--------|-------|
| Concentration ENDO | 0.976 | 0.946 | 1.006 | 0.118 |
| Concentration 4OHTAM | 0.991 | 0.910 | 1.080 | 0.843 |
| Age à l'inclusion | 1.073 | 1.029 | 1.118 | 0.001 |
| IMC à l'inclusion | 0.987 | 0.945 | 1.031 | 0.554 |
| Statut marital (oui vs non) | 1.007 | 0.545 | 1.859 | 0.983 |
| Niveau d'éducation (lycée vs école primaire) | 3.004 | 0.582 | 15.515 | 0.189 |
| Niveau d'éducation (Université vs école primaire) | 3.336 | 0.626 | 17.779 | 0.158 |
| Salaire à l'inclusion (≥ 3000 vs < 1500) | 0.358 | 0.141 | 0.911 | 0.031 |
| Salaire à l'inclusion (≥ 1500 et < 3000 vs < 1500) | 0.564 | 0.241 | 1.322 | 0.187 |
| Tabac à l'inclusion (Ancien fumeur vs fumeur actif) | 1.915 | 0.990 | 3.707 | 0.054 |
| Tabac à l'inclusion (non fumeur vs fumeur actif) | 1.330 | 0.757 | 2.337 | 0.321 |
| Score de comorbidité Charlson (≥ 1 vs 0) | 0.514 | 0.233 | 1.137 | 0.100 |
| Chirurgie (chirurgie conservatrice vs mastectomie totale) | 1.216 | 0.678 | 2.182 | 0.512 |
| Radiothérapie (oui vs non) | 1.363 | 0.626 | 2.970 | 0.435 |
| Chimiothérapie (oui vs non) | 1.465 | 0.889 | 2.412 | 0.139 |

3 DISCUSSION

3.1 ASSOCIATION ENTRE EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE ET CONCENTRATIONS DES METABOLITES

Notre étude visait à décrire les relations des concentrations des deux principaux métabolites du tamoxifène (endoxifène et 4-OH tamoxifène) avec le nombre et la sévérité des effets secondaires du tamoxifène à 3 ans de traitement chez 458 patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant. Nos analyses n'ont pas mis en évidence d'association significative.

Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature. Une première étude menée en 2004 par Gallicchio et coll. chez 99 patientes n'avait pas retrouvé d'association significative entre la présence d'au moins un effet secondaire au tamoxifène et le niveau de concentration de 4- OH tamoxifène [139]. Ensuite, Jager et coll. ont étudié dans une série de 109 patientes si la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur étaient liées aux concentrations du tamoxifène et de 3 de ses métabolites (N-desmethyltamoxifene, endoxifène et 4-hydroxytamoxifène) et n'ont pas retrouvé d'association significative [138]. Jansen et coll. n'ont également pas retrouvé d'association entre les concentrations des deux principaux métabolites et la sévérité des bouffées de chaleur dans leur cohorte de 410 patientes ($p=0.861$ pour l'endoxifène et $p=0.355$ pour le 4-OH tamoxifène) [137]. Les associations recherchées dans ces précédentes études étaient en moyenne effectuées en début d'hormonothérapie contrairement à notre étude où l'analyse a été réalisée à 3 ans de traitement. Nos résultats apportent donc une information supplémentaire sur l'absence d'association en milieu d'hormonothérapie. Nous retrouvons dans notre étude des concentrations de métabolites semblables à celles retrouvées dans les études citées ci-dessus [137,139].

Plus récemment en 2019, Helland et coll. ont confirmé ces résultats en ne retrouvant pas, dans leur cohorte de 220 patientes, d'association entre la fréquence des ES et les concentrations de 4-OH tamoxifène et d'endoxifene. Cependant, en analysant les ES séparément, ils ont retrouvé une association significative entre la présence de sécheresse vaginale et des concentrations élevées de Tam-NoX et de 4'OH tamoxifène. Ce sont

également deux métabolites du tamoxifène mais ils sont considérés comme mineurs comparés au 4-OH tamoxifène et à l'endoxifène devant leur affinité beaucoup moins importante pour les RE [129].

A l'inverse de notre étude, Lorizio et coll. ont rapporté que les femmes avec des taux plus élevés d'endoxifène étaient plus susceptibles de signaler des effets secondaires que les femmes avec des taux d'endoxifène inférieurs (OR 1,67, IC 95%=1.01-2.77 , p=0.04) [140]. Baxter et coll. ont quant à eux observé une corrélation inverse significative entre le score de sévérité des bouffées de chaleur et les concentrations d'endoxifène après ajustement sur l'âge, l'IMC et le statut ménopausique. Ils ont ainsi prédit qu'une augmentation de 10 nM de la concentration d'endoxifène diminuerait le score de bouffées de chaleur d'environ 25% [141]. Cependant, ces deux études étaient limitées par le faible effectif de leur échantillon (241 patientes dans l'étude de Lorizio et 132 patientes dans l'étude de Baxter). De plus, dans l'étude de Lorizio et coll., la population étudiée n'était pas représentative de la population générale (patientes majoritairement d'origine caucasienne et asiatique et de niveau socio-économique élevé).

3.2 FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES ET ADHERENCE

Dans la population de notre étude, la fréquence des effets indésirables était très importante. Quatre-vingt-seize pour cent de la population étudiée présentait au moins un effet secondaire et 50% présentait au moins un effet secondaire considéré comme sévère.

La fréquence des bouffées de chaleur est supérieure à celle retrouvée dans les études antérieures. En effet, environ 40 % des femmes sous tamoxifène ont déclaré présenter des bouffées de chaleur dans les essais ATAC et BIG1-98 [63,64] contre 70% des patientes de notre étude.

Cinquante-six pour cent des patientes de notre étude présentaient des troubles musculo-squelettiques. Dans la littérature, ces symptômes sont essentiellement attribués aux IA. On estime entre 20 et 40% le pourcentage de femmes ayant des arthralgies sous IA d'après les

grands EC randomisés ATAC [16], BIG 1-98 [17] et IES [87], mais il est bien supérieur à 50% dans les études observationnelles, plus représentatives de la population générale [159,160]. Dans la majorité des études, 30% à 60% des patientes rapportent des symptômes de fatigue modérée ou sévère [106,107]. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude. Dans une étude menée auprès de 300 survivantes du cancer du sein, 51% rapportaient des problèmes de sommeil et 19% répondaient aux critères diagnostiques de d'insomnie [111]. Nos résultats sont également supérieurs avec des symptômes d'insomnie rapportés chez 35 % de nos patientes.

Ce taux important d'effets secondaires peut être expliqué par le fait que notre cohorte soit composée exclusivement de femmes non ménopausées contrairement aux autres études qui incluaient des femmes non ménopausées et ménopausées; l'âge jeune étant considéré comme un facteur de risque de développer plus d'effets secondaires au tamoxifène selon Lorizio et coll [140].

Sur les 1 236 patientes sous tamoxifène (1347 auquel on soustrait les 111 sous IA et agoniste), 260 patientes avaient un dosage de tamoxifène < 60 ng/ml et étaient donc non adhérentes. Cela correspond à un taux de non-adhérence de 21% à 3 ans de prise. Ces chiffres sont concordants et complètent ceux de l'étude de Pistilli et coll., également réalisée à partir de la cohorte CANTO, qui retrouvait un taux de non-adhérence de 16% à un an de prise de tamoxifène [126].

3.3 FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPER DES EFFETS SECONDAIRES

Dans notre étude, l'âge était un facteur de risque de développer des effets secondaires de façon plus fréquente et plus sévère. Ces résultats sont discordants avec ceux d'autres études qui retrouvent une association entre âge jeune et fréquence des effets secondaires plus élevée [140,161].

En se focalisant plus spécifiquement sur les bouffées de chaleur, certaines études ont retrouvé la même association que nous [162] alors que d'autres ont retrouvé soit une

association entre l'âge jeune et la survenue des bouffées de chaleur [141] soit aucune association [138].

Nous n'avons pas observé d'association significative entre l'indice de masse corporelle (IMC) et fréquence ou la sévérité des effets indésirables notamment des bouffées de chaleur comme dans l'étude de Jansen et coll. [137] et de Lorizio et coll. [140].

Dans la littérature, il est décrit que le faible niveau socio-économique est un facteur de risque de développer de façon plus fréquente les symptômes secondaires à la ménopause (bouffées de chaleur essentiellement) [163]. Cependant, il n'y a pas d'étude à notre connaissance qui a recherché spécifiquement une association entre le niveau de revenu et la survenue des ES chez les patientes sous tamoxifène. Notre étude est donc la première à rapporter que les patientes avec un revenu mensuel élevé sont moins susceptibles de signaler des ES sous tamoxifène que les patientes avec un faible revenu mensuel.

3.4 FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

La force principale de notre étude est le nombre de patientes incluses (n=458). Les études antérieures avaient toutes des échantillons plus petits [129,138–141].

Il s'agit de la première étude réalisée exclusivement chez les femmes non ménopausées respectant ainsi les dernières recommandations internationales qui préconisent l'utilisation du tamoxifène chez les femmes non ménopausées.

Du fait du caractère multicentrique de l'étude et du nombre de patientes incluses, la population étudiée semble représentative des femmes non ménopausées sous hormonothérapie dans la population générale.

Un des avantages de l'étude est qu'il n'y avait pas de biais de mémorisation des effets indésirables car la collecte des données était réalisée à un instant T (M36) et non rétrospectivement. De plus, la collecte des effets indésirables était réalisée chez toutes les patientes à M36 excluant un possible biais dû à la durée de prise du tamoxifène entre les patientes [140].

Une autre force de notre étude est que nous avons exclu, contrairement aux autres études, les patientes non adhérentes (dosage tam<60 ng/ml) permettant d'obtenir une cohorte de

patientes exclusivement adhérentes et donc d'éviter les biais dus à la mauvaise prise du traitement.

Cette étude présente néanmoins plusieurs limites. Elle ne prend pas en compte l'association entre métabolites du tamoxifène et effets indésirables chez les patientes qui ont arrêté le traitement notamment à cause des effets secondaires trop importants. Il pourrait être intéressant de comparer les dosages des métabolites aux effets secondaires à plusieurs temps du traitement et de regarder chez les patientes qui viennent d'arrêter volontairement le tamoxifène à cause des effets indésirables si leur dosage de métabolites juste avant l'arrêt était élevé ou non. De plus, nous n'avons pas pris en compte dans l'analyse la prise de médicaments ou de thérapies non médicamenteuses soulageant les symptômes pouvant ainsi sous-estimer la présence d'effets secondaires. Enfin, l'analyse étant réalisée chez toutes les patientes à un instant T, elle ne prend pas non plus en compte l'éventuelle variation des ES chez une même patiente au cours de l'hormonothérapie.

3.5 IMPACT DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

L'absence d'association entre les ES et les concentrations des métabolites retrouvée dans cette étude nous permet de penser qu'un dosage personnalisé et systématique des métabolites chez les patientes sous tamoxifène ne semble pas adapté pour prédire et ainsi prévenir la survenue des effets secondaires. La reconnaissance et la prévention des effets secondaires dans le but d'améliorer l'adhérence doivent avant tout se baser sur les symptômes cliniques évoqués par la patiente. Une écoute attentive et une consultation dédiée à la mise en place de l'hormonothérapie sont primordiales.

Luschin et coll. en 2014 se sont interrogés sur les informations délivrées lors de la première consultation avec le médecin qui initie l'hormonothérapie. Après avoir demandé aux prescripteurs, par une enquête en ligne, quel type de données était échangé à propos de l'hormonothérapie débutée, et notamment si les effets secondaires étaient décrits, il constate un fréquent défaut d'informations, les conséquences du traitement étant moins bien décrites que lors des autres temps thérapeutiques [164]. L'équipe de Wheeler en 2016 a interrogé téléphoniquement des médecins sur leurs ressentis et leur perceptions des

difficultés [165]. La majorité des médecins considéraient que les patientes étaient très réceptives à la notion de traitement antihormonal, mais que l'intensité des effets secondaires étaient le plus souvent responsable de l'arrêt, effets secondaires qui les laissaient souvent démunis. Dans une démarche similaire, Samuel et coll. en 2017 ont mené des interviews plus diversifiées et il ressort de l'analyse que les médecins sont mal à l'aise pour plusieurs raisons : pas assez de temps à consacrer aux symptômes rapportés, savoir à quoi rapporter ceux-ci, le manque de connaissances en termes de solutions à apporter aux effets secondaires, et la non-actualisation des connaissances en termes de référentiels [166] .

Pour toutes les raisons citées ci-dessus, il semble indispensable qu'un temps soit consacré à la mise en place et au suivi de l'hormonothérapie par le biais d'une consultation dédiée.

Cette consultation dédiée, réalisée par un médecin formé, devra être personnalisée pour pouvoir s'adapter à chaque patiente.

Cet entretien privilégié sera important pour expliquer le mécanisme d'action et rappeler l'efficacité et le bénéfice de l'hormonothérapie en termes de récurrence et de survie globale. Une explication détaillée sur les effets secondaires potentiels devra être remise lors de l'initiation du traitement soit par le biais d'entretien individuel soit par la création d'atelier d'éducation thérapie en petit groupe par exemple. Pendant les entretiens de suivi, un temps d'écoute et de soutien sera important pour permettre d'identifier les effets secondaires rapportés par la patiente. Différentes stratégies thérapeutiques (*voir le chapitre effets secondaires et leur gestion*) seront alors proposées et discutées avec la patiente pour gérer au mieux les conséquences du traitement.

Ainsi, la mise en place d'une consultation d'explication et d'information, permettant une prescription modulée et adaptée dans le temps, est un atout clé de l'adhérence à long terme.

Conclusion

Malgré une amélioration démontrée des taux de survie sans récurrence et de survie globale, il existe un vrai problème d'adhérence au tamoxifène chez les femmes non ménopausées atteintes de cancer du sein hormono-dépendant. Cette non-observance est principalement expliquée par la présence d'effets secondaires importants pouvant impacter la qualité de vie des patientes.

Dans cette étude, nous avons tâché de déterminer si la présence et la gravité des ES étaient associés aux taux des deux principaux métabolites du tamoxifène ; ceci dans le but d'évaluer la pertinence d'un dosage personnalisé et de pouvoir ainsi cibler puis prévenir la survenue des effets secondaires chez les patientes qui seraient le plus à risque. L'analyse effectuée n'a pas retrouvé d'association significative. Cette absence de corrélation suggère que la prévention et le traitement des effets secondaires doit se baser avant tout sur un suivi régulier des patientes en intégrant des programmes d'intervention adaptés au mode de vie. Une consultation dédiée, en complément des consultations de surveillance classiques, à la mise en place et au suivi de l'hormonothérapie semble primordiale.

Bibliographie

- [1] SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim
- [2] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard A-V, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2017;26:461–8.
- [3] Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124:2785–800.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- [5] Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Oncol Pract* 2010;6:195–7.
- [6] Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR* 2012;14:R55.
- [7] Chen S, Chen C-M, Yu K-D, Yang W-T, Shao Z-M. A prognostic model to predict outcome of patients failing to achieve pathological complete response after anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2012;105:577–85.
- [8] Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977;37:4669–71.
- [9] Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1988;6:1076–87.
- [10] Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol* 2016;34:3308–14.
- [11] Sheridan W, Scott T, Caroline S, Yvonne Z, Vanessa B, David V, et al. Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:617–29.
- [12] Cancer du Sein - Traitement. Gustave Roussy n.d. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-sein/traitement>
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2005;365:1687–717.
- [14] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2011;378:771–84.
- [15] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2015;386:1341–52.
- [16] Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of

- postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802–10.
- [17] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, 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 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8.
- [18] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
- [19] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
- [20] Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122–37.
- [21] Bernhard J, Luo W, Ribí K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:848–58.
- [22] Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26:2408–19.
- [23] Burstein HJ, Lacchetti C, 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 Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:1689–701.
- [24] Pan H, Gray RG, Davies C, Peto R, Bergh JCS, Pritchard KI, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). *J Clin Oncol* 2016;34:505–505.
- [25] Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, 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;31:5–5.
- [26] Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2013;381:805–16.
- [27] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended Adjuvant Tamoxifen for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2014;9:e88238.
- [28] CTS5 Calculator n.d. <https://www.cts5-calculator.com>
- [29] Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-Term Outcomes of Letrozole Versus Placebo After 5 Years of Tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 Trial: Analyses Adjusting for Treatment Crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718–21.
- [30] Mamounas EP, Jeong J-H, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:1965–71.
- [31] Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845–53.
- [32] Ohtani S, Iijima K, Higaki K, Sato Y, Hozumi Y, Hasegawa Y, et al. Abstract GS3-04: A prospective randomized multi-center open-label phase III trial of extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years - Results from 1697 postmenopausal women in the N-

- SAS BC 05 trial: Arimidex extended adjuvant randomized study (AERAS). *Cancer Res* 2019;79:GS3-GS3-04.
- [33] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzone R, Durando A, Amaducci L, et al. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). *J Clin Oncol* 2019;37:504–504.
- [34] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016;375:209–19.
- [35] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Geyer CE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. Abstract S1-05: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/NSABP B-42. *Cancer Res* 2017;77:S1-S1-05.
- [36] Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1502–11.
- [37] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018;110.
- [38] Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res* 2018;78:GS3-GS3-01.
- [39] Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:127–38.
- [40] Gray R, Group EBCTC. Abstract GS3-03: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *Cancer Res* 2019;79:GS3-GS3-03.
- [41] Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110.
- [42] Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;37:423–38.
- [43] Zwart W, de Leeuw R, Rondaij M, Neefjes J, Mancini MA, Michalides R. The hinge region of the human estrogen receptor determines functional synergy between AF-1 and AF-2 in the quantitative response to estradiol and tamoxifen. *J Cell Sci* 2010;123:1253–61.
- [44] McInerney EM, Weis KE, Sun J, Mosselman S, Katzenellenbogen BS. Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER beta) studied with ER beta and ER alpha receptor chimeras. *Endocrinology* 1998;139:4513–22.
- [45] McDonnell DP, Connor CE, Wijayarathne A, Chang C-Y, Norris JD. Definition of the molecular and cellular mechanisms underlying the tissue-selective agonist/antagonist activities of selective estrogen receptor modulators. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:295–316.
- [46] Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999;140:5566–78.
- [47] Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:471–8.

- [48] Wu X, Hawse JR, Subramaniam M, Goetz MP, Ingle JN, Spelsberg TC. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69:1722–7.
- [49] Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609–18.
- [50] Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:1062–75.
- [51] Johnson MD, Zuo H, Lee K-H, Trebley JP, Rae JM, Weatherman RV, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:151–9.
- [52] Lu WJ, Desta Z, Flockhart DA. Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:473–81.
- [53] Teunissen SF, Rosing H, Seoane MD, Brunsveld L, Schellens JHM, Schinkel AH, et al. Investigational study of tamoxifen phase I metabolites using chromatographic and spectroscopic analytical techniques. *J Pharm Biomed Anal* 2011;55:518–26.
- [54] Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:61–74.
- [55] Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:770–7.
- [56] Hwang GS, Bhat R, Crutchley RD, Trivedi MV. Impact of CYP2D6 polymorphisms on endoxifen concentrations and breast cancer outcomes. *Pharmacogenomics J* 2018;18:201–8.
- [57] Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2008;19:56–61.
- [58] Helland T, Henne N, Bifulco E, Naume B, Borgen E, Kristensen VN, et al. Serum concentrations of active tamoxifen metabolites predict long-term survival in adjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR* 2017;19:125.
- [59] Barginear MF, Jaremko M, Peter I, Yu C, Kasai Y, Kemeny M, et al. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:605–11.
- [60] Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:3232–9.
- [61] Sideras K, Ingle JN, Ames MM, Loprinzi CL, Mrazek DP, Black JL, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:2768–76.
- [62] Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, Winter S, Heinkele G, Simon W, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:708–17.
- [63] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet Lond Engl* 2005;365:60–2.
- [64] Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:486–92.
- [65] Savage MV, Brengelmann GL. Control of skin blood flow in the neutral zone of human body temperature regulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1996;80:1249–57.

- [66] Freedman RR. Laboratory and Ambulatory Monitoring of Menopausal Hot Flashes. *Psychophysiology* 1989;26:573–9.
- [67] Brück K, Zeisberger E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. *Pharmacol Ther* 1987;35:163–215.
- [68] Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990.
- [69] Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroid regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: implications for female reproductive physiology. *Horm Behav* 2001;40:169–77.
- [70] Ansonoff MA, Etgen AM. Receptor phosphorylation mediates estradiol reduction of alpha2-adrenoceptor coupling to G protein in the hypothalamus of female rats. *Endocrine* 2001;14:165–74.
- [71] Prague JK, Roberts RE, Comninos AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017;389:1809–20.
- [72] Caan BJ, Emond JA, Su HI, Patterson RE, Flatt SW, Gold EB, et al. Effect of Postdiagnosis Weight Change on Hot Flash Status Among Early-Stage Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1492–7.
- [73] Chien T-J, Hsu C-H, Liu C-Y, Fang C-J. Effect of acupuncture on hot flush and menopause symptoms in breast cancer- A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2017;12:e0180918.
- [74] Lesi G, Razzini G, Musti MA, Stivanello E, Petrucci C, Benedetti B, et al. Acupuncture As an Integrative Approach for the Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial (AcCliMaT). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:1795–802.
- [75] Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N* 2013;20:291–8.
- [76] Kaplan M, Mahon S, Cope D, Keating E, Hill S, Jacobson M. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:149–57.
- [77] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2000;356:2059–63.
- [78] Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2005;366:818–24.
- [79] Oxybutynin Decreases Hot Flashes, Improves Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *OncLive* n.d.
- [80] Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* 2016;127:849–57.
- [81] Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650–6.
- [82] Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case–Control Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005;97:375–84.
- [83] Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, Leeuwen FE van. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet* 2000;356:881–7.
- [84] Love RR. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1994;86:1025–1025.

- [85] Polin S, Ascher S. Polin SA, Ascher SM The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 8: 135-145. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 2008;8:135–45.
- [86] Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology* 2000;217:228–35.
- [87] Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;369:559–70.
- [88] Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim MFK, Jacobs C, Shorr R, Smith S, et al. Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:1–8.
- [89] Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;178:135–40.
- [90] Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:841–6.
- [91] Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause N Y N* 2017;24:316–9.
- [92] Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3394–400.
- [93] O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754–62.
- [94] Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–9.
- [95] Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2003;6:45–52.
- [96] Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1397–402.
- [97] Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, et al. Effects of Vaginal Estrogens on Serum Estradiol Levels in Postmenopausal Breast Cancer Survivors and Women at Risk of Breast Cancer Taking an Aromatase Inhibitor or a Selective Estrogen Receptor Modulator. *J Oncol Pract* 2012;8:144–8.
- [98] Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, et al. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:313–9.
- [99] Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015;65:123–38.
- [100] Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2020;38:1875–86.
- [101] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–21.

- [102] Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004;13:61–6.
- [103] Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:1294–300.
- [104] Phillips KA, Ribí K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast Edinb Scotl* 2010;19:388–95.
- [105] Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, Monahan P, Wu J, Yu M, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:799–809.
- [106] Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;40–50.
- [107] Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2002;38:27–43.
- [108] Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106:751–8.
- [109] McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2006;175:34–41.
- [110] Bower JE. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:768–77.
- [111] Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001;24:583–90.
- [112] Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:591–5598.
- [113] Savard J, Davidson JR, Ivers H, Quesnel C, Rioux D, Dupéré V, et al. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:513–22.
- [114] Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15.
- [115] Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:6083–96.
- [116] Shapiro SL, Bootzin RR, Figueredo AJ, Lopez AM, Schwartz GE. The efficacy of mindfulness-based stress reduction in the treatment of sleep disturbance in women with breast cancer: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2003;54:85–91.
- [117] Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004;100:2253–60.
- [118] Raghavendra A, Sinha AK, Valle-Goffin J, Shen Y, Tripathy D, Barcenás CH. Determinants of Weight Gain During Adjuvant Endocrine Therapy and Association of Such Weight Gain With Recurrence in Long-term Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer* 2018;18:e7–13.
- [119] Malinovsky KM, Cameron D, Douglas S, Love C, Leonard T, Dixon JM, et al. Breast cancer patients' experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy (C-PET). *Breast Edinb Scotl* 2004;13:363–8.
- [120] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97..

- [121] Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med* 2004;24:221–2.
- [122] Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai W-Y, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:4120–8.
- [123] Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993;11:1189–97.
- [124] Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:602–6.
- [125] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:459–78.
- [126] Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *J Clin Oncol* 2020;JCO.19.01758.
- [127] Brett J, Fenlon D, Boulton M, Hulbert-Williams NJ, Walter FM, Donnelly P, et al. Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27.
- [128] Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2452–9.
- [129] Helland T, Hagen KB, Haugstøyl ME, Kvaløy JT, Lunde S, Lode K, et al. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the Norwegian Prescription Database. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177:185–95.
- [130] Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:421–6.
- [131] Yoo T-K, Jang M, Lee E, Moon H-G, Noh D-Y, Han W. Endocrine Treatment-Related Symptoms and Patient Outcomes in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Breast Cancer* 2018;21:37–44.
- [132] Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:718–25.
- [133] Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, Winter S, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2015;15:84–94.
- [134] Sanchez-Spitman AB, Moes D-JA, Gelderblom H, Dezentjé VO, Swen JJ, Guchelaar H-J. The effect of rs5758550 on CYP2D6*2 phenotype and formation of endoxifen in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2017;18:1125–32.
- [135] Neven P, Jongen L, Lintermans A, Van Asten K, Blomme C, Lambrechts D, et al. Tamoxifen Metabolism and Efficacy in Breast Cancer: A Prospective Multicenter Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2018;24:2312–8.
- [136] Sanchez-Spitman A, Dezentjé V, Swen J, Moes DJAR, Böhringer S, Batman E, et al. Tamoxifen Pharmacogenetics and Metabolism: Results From the Prospective CYPTAM Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:636–46.
- [137] Jansen LE, Teft WA, Rose RV, Lizotte DJ, Kim RB. CYP2D6 genotype and endoxifen plasma concentration do not predict hot flash severity during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:701–8.
- [138] Jager NG, Koornstra RH, Vincent AD, van Schaik RH, Huitema AD, Korse TM, et al. Hot flashes are not predictive for serum concentrations of tamoxifen and its metabolites. *BMC Cancer* 2013;13:612.

- [139] Gallicchio L, Lord G, Tkaczuk K, Danton M, Lewis LM, Lim CK, et al. Association of Tamoxifen (TAM) and TAM Metabolite Concentrations with Self-Reported Side Effects of TAM in Women with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:89–97.
- [140] Lorizio W, Wu AHB, Beattie MS, Rugo H, Tchu S, Kerlikowske K, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:1107–18.
- [141] Baxter SD, Teft WA, Choi Y-H, Winqvist E, Kim RB. Tamoxifen-associated hot flash severity is inversely correlated with endoxifen concentration and CYP3A4*22. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:419–28.
- [142] Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:9312–8.
- [143] Brauch H, Schroth W, Goetz MP, Mürdter TE, Winter S, Ingle JN, et al. Tamoxifen Use in Postmenopausal Breast Cancer: CYP2D6 Matters. *J Clin Oncol* 2013;31:176–80.
- [144] Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. *JAMA J Am Med Assoc* 2009;302:1429–36.
- [145] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:5187–93.
- [146] Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, et al. CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012;104:452–60.
- [147] Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:441–51.
- [148] Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, et al. Abstract S1-7: Lack of Correlation between Gene Variants in Tamoxifen Metabolizing Enzymes with Primary Endpoints in the ATAC Trial. *Cancer Res* 2010;70:S1-S1-7.
- [149] He W, Grassmann F, Eriksson M, Eliasson E, Margolin S, Thorén L, et al. CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:548–57.
- [150] Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2007;9:R7.
- [151] Love RR, Desta Z, Flockhart D, Skaar T, Ogburn ET, Ramamoorthy A, et al. CYP2D6 genotypes, endoxifen levels, and disease recurrence in 224 Filipino and Vietnamese women receiving adjuvant tamoxifen for operable breast cancer. *SpringerPlus* 2013;2.
- [152] Hayes DF, Rae JM. Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:525–8.
- [153] Sestak I, Kealy R, Edwards R, Forbes J, Cuzick J. Influence of hormone replacement therapy on tamoxifen-induced vasomotor symptoms. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:3991–6.
- [154] Dezentjé VO, Gelderblom H, Van Schaik RHN, Vletter-Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JAM, et al. CYP2D6 genotype in relation to hot flashes as tamoxifen side effect in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:171–9.
- [155] Henry NL, Rae JM, Li L, Azzouz F, Skaar TC, Desta Z, et al. Association between CYP2D6 genotype and tamoxifen-induced hot flashes in a prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:571–5.
- [156] MacCallum J, Cummings J, Dixon JM, Miller WR. Concentrations of tamoxifen and its major metabolites in hormone responsive and resistant breast tumours. *Br J Cancer* 2000;82:1629–35.

- [157] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
- [158] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
- [159] Laroche F, Perrot S, Medkour T, Cottu P-H, Pierga J-Y, Lotz J-P, et al. Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. *PloS One* 2017;12:e0187165.
- [160] Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer* 2007;7:775–8.
- [161] Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:322–8.
- [162] Pérez DG, Zahasky KM, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Barton D, et al. Tamoxifen-Associated Hot Flashes in Women. *Support Cancer Ther* 2007;4:152–6.
- [163] Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463–73.
- [164] Luschin G, Habersack M. Oral information about side effects of endocrine therapy for early breast cancer patients at initial consultation and first follow-up visit: an online survey. *Health Commun* 2014;29:421–6. <https://doi.org/10.1080/10410236.2012.743096>.
- [165] Wheeler SB, Roberts MC, Bloom D, Reeder-Hayes KE, Espada M, Peppercorn J, et al. Oncology providers' perspectives on endocrine therapy prescribing and management. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2007–19.
- [166] Samuel CA, Turner K, Donovan HA, Beckjord E, Cardy A, Dew MA, et al. Provider Perspectives on Barriers and Facilitators to Adjuvant Endocrine Therapy-Related Symptom Management. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2017;25:3723–31.

Annexes 1

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Annexes 2

Hospital Anxiety and Depression Scale by Sigmund et Snaitth

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

L'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse
- 11 et plus : symptomatologie certaine

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

Etude des associations entre métabolites du tamoxifène et effets secondaires du traitement chez les patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein incluses dans la cohorte CANTO

Résumé :

Introduction : Le tamoxifène est une arme majeure dans le traitement des cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux. Cependant, ses effets secondaires, en induisant un arrêt précoce du traitement, constituent un obstacle pour obtenir les bénéfices escomptés de la thérapie à long terme. Le tamoxifène est converti en deux principaux métabolites (le 4-OH tamoxifène et l'endoxifène) qui ont des affinités 30 à 100 fois supérieures pour le récepteur aux œstrogènes.

Matériels et méthodes : L'objectif de ce travail était d'étudier la valeur des concentrations de ces deux métabolites comme biomarqueur prédictif des effets secondaires. A partir de la cohorte prospective CANTO, nous avons inclus au total 458 patientes non ménopausées sous tamoxifène chez qui nous avons l'information sur les effets secondaires et le dosage sanguin des métabolites à 3 ans du début de l'hormonothérapie.

Résultats : Nous n'avons pas identifié d'association significative entre les concentrations des métabolites et le nombre d'effets secondaires à M36 ($p = 0,247$ pour l'endoxifène et $p = 0,060$ pour le 4-OH tamoxifène). La sévérité des effets secondaires n'était pas non plus associée significativement aux concentrations des métabolites ($p = 0,118$ pour l'endoxifène et $p = 0,843$ pour le 4-OH tamoxifène).

Conclusion : Les résultats de notre étude suggèrent que le taux des métabolites n'est pas prédictif de la survenue des effets secondaires. Par conséquent ; pour prédire, prévenir et traiter au mieux les effets secondaires du tamoxifène, une consultation dédiée à la mise en place et au suivi de l'hormonothérapie est nécessaire.

Mots clefs : cancer du sein, tamoxifène, métabolites actifs du tamoxifène, effets secondaires de l'hormonothérapie, observance, adhérence.

Associations between tamoxifen main metabolites and treatment side effects in pre-menopausal breast cancer patients included in the CANTO cohort

Abstrat :

Introduction : Tamoxifen is a major tool in the treatment of breast cancers expressing hormone receptors. However, its side effects still lead to early discontinuation and this remains a barrier to obtain the improved outcome benefits of long-term tamoxifen treatment. Tamoxifen is converted into two main metabolites (4-OH tamoxifen and endoxifen) which have 30 to 100 times better affinities for the estrogen receptor.

Materials and methods : The objective of this analysis was to study these two metabolites concentrations as predictive biomarkers of side effects. From the prospective CANTO cohort, we included a total of 458 pre-menopausal patients taking tamoxifen for whom informations on side effects and blood dosage of metabolites had been collected for 3 years of endocrine therapy.

Results : We did not find any significant association between the number of side effects and the rate of the two main metabolites at M36 ($p = 0,247$ for endoxifen and $p = 0,060$ for 4-OH tamoxifen), neither between the severity of side effects and the rate of metabolites ($p = 0,118$ for endoxifen and $p = 0,843$ for 4-OH tamoxifen).

Conclusion : The results of our study suggest that the rate of metabolites is not predictive of the occurrence of side effects. Therefore, to predict, prevent and treat the tamoxifen side effects the best way it is possible, a consultation dedicated to initiation and monitoring of endocrine therapy is necessary.

Key words : breast cancer, tamoxifen, tamoxifen main metabolites, endocrine therapy side effect, adherence