

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

L'effet de Tamoxifène sur l'endomètre

Soutenu le 06 /07/2021.

Présenté par :

Mlle Brada Lemya

Mlle Khetib Khadidja

Devant le Jury :

Mme BENAZOUZ. F	MAA	U. Blida 1	Présidente
Mme MAKHLOUF. C	MAA	U. Blida 1	Examinatrice
Mr. LARBI DOUKARA K.	MCA	U. Blida 1	Promoteur

2020/2021

Remerciements

Nous tenons à remercier Dieu de nous avoir permis d'atteindre cette étape dans nos vies, en particulier dans nos études.

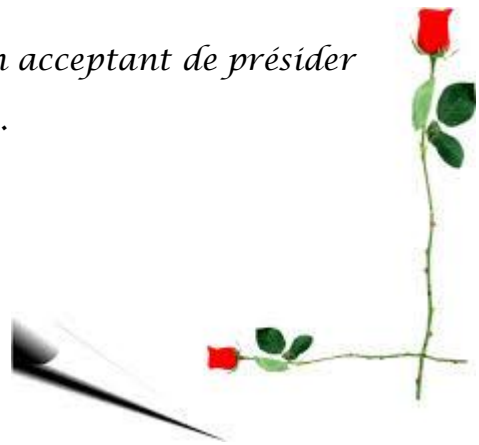
Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre promoteur, Mr. Larbi Doukara Kamel, qui a proposé le thème, pour la confiance qu'il nous a accordée en acceptant de superviser ce travail, et pour l'aide précieuse et la patience qu'il nous a accordées, et surtout sa disponibilité ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons à remercier également sincèrement les membres du juré :

Mme. Makhlouf C, MA A à l'Université de Blida 1.

Mme. Benazouz F, MA A à l'Université de Blida 1.

Pour le plaisir et l'honneur, nous l'avons fait en acceptant de présider notre juré de soutenance.





Dédicace

*Avec les sentiments de la plus profonde humilité je voudrais dédier ce
modestetravail*

*À mon cher père **Abdellah**, l'homme dont j'ai toujours été fière d'être sa fille et qui m'a
toujours soutenu dans chacun de mes pas, qui n'a pas épargné aucun effort pour me rendre
heureuse*

*À mon précieux offre du dieu ma mère **Fatima Zahra**, la femme qui n'a pas lésiné sur me
donner une dose d'espoir, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui*

*À ma chère sœur **Imane** pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral*

*À mes chers frères **Saleh, Amine** et **Khalil** pour leurs appuis et leur encouragement*

*À l'anesthésiste **Mohamed amine** pour leur aide précieuse, leur encouragement
permanent, et leur soutenu tout le temps*

*À notre encadreur **Larbi doukara kamel** Pour sa patience et son soutien*

*À ma chère binôme et sœur **Khadidja** pour son entente et sa sympathie*

À mes chères amies qui m'ont soutenu toujours.

À tous les étudiants de la promotion 2019/2021 de master Sans oublier tous mes professeurs.

Merci d'être toujours là pour moi

lemya





Dédicace

Je remercie Dieu pour mon succès et pour avoir atteint ce niveau d'étude

Je dédie ce modeste travail à :

*À l'homme, mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tous mon respect qui est toujours avec moi : mon très cher père **Mohamed EL Amine**, qui m'a élevé et qui m'a protégé et qui a travaillé pour me rendre heureuse, qui a sacrifié ses jours et ses nuits pour mon éducation et mon bien être, et pour tout ce qu'il a fait pour moi. Merci papa, que Dieu vous portage.*

*À ma très chère maman **Mehdia**, qui a été toujours près de moi, me conseille, me soutien et qui n'a jamais cessé de prier pour moi. Aucun mot ne peut exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu as fait depuis ma naissance à ce jour. Merci maman, que Dieu ait pitié d'elle et la fasse parmi les gens du paradis.*

*À ma seconde moitié **Amína** et à ma petite sœur **Fedwa** qui étaient avec moi toujours et pour toujours et qui partageaient avec moi les moindres détails de ma vie et qui étaient mes sœurs que ma mère n'avait pas enfantées.*

*À mon petit univers **Ibtisem, Sara, Fella, Assala, Nesirne**, et mon binôme **Lemya, Hannane** C'est le hasard qui fait la famille, mais c'est le cœur qui fait les amis !! Les amis sont la famille que l'on choisit !! En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espéré de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement*

*Sans oublier mon binôme **Brada lemya** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tous au long de ce projet.*

Khetib Khadidja

Résumé :

Le Tamoxifène est couramment utilisé comme traitement adjuvant pour tous les stades du carcinome mammaire. Notre but de cette étude est d'évaluer la relation entre l'utilisation à long terme du Tamoxifène, et le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans toutes les patientes atteintes un cancer de l'endomètre la détection primaire effectuée par échographie transvaginal dans laquelle l'épaisseur de l'endomètre est mesuré. L'utérus dans un état satisfaisant mesure plus de 5 cm. Les résultats de la détection sont d'abord vérifiés par plusieurs tests tels que l'hystérocopie, la biopsie de l'endomètre et l'IRM.

Dans les 8 articles 825 femmes atteintes d'un cancer du sein, 13 femmes parmi aux atteintes d'un cancer de l'endomètre après traitement par Tamexifène. L'incidence du cancer de l'endomètre varie en fonction de la durée, de la dose et de l'âge de la patiente.

Bien qu'il existe un risque de cancer de l'endomètre après l'utilisation du Tamoxifène, le risque reste faible en comparant les risque classique de cancer de l'endomètre.

Mots clé : Tamoxifène, cancer du sein, échographie transvaginal, l'utérus, cancers de l'endomètre, l'hystérocopie, la biopsie de l'endomètre, l'IRM

Abstract:

Tamoxifen is commonly used as an adjuvant treatment for all stages of breast carcinoma. Our aim of this study is to assess the relationship between long-term use of Tamoxifen, and the risk of endometrial cancer in patients with breast cancer. In all patients with endometrial cancer the primary detection performed by Transvaginal ultrasound in which the thickness of the endometrium is measured. In satisfactory condition uterus measures over 5 cm. The results of the detection are first verified by several tests such as hysteroscopy, endometrial biopsy and MRI.

In the 8 articles 825 women with breast cancer, 13 women among with endometrial cancer after treatment with Tamexifen. The incidence of endometrial cancer varies with the duration, dose and age of the patient.

Although there is a risk of endometrial cancer after using Tamoxifen, the risk remains low when compared to conventional risk of endometrial cancer

Keywords: Tamoxifen, breast cancer, endometrial cancers, Transvaginal ultrasound, hysteroscopy, endometrial biopsy, MRI,

ملخص:

يستخدم عقار تاموكسيفين بشكل شائع كعلاج مساعد لجميع مراحل سرطان الثدي. هدفنا من هذه الدراسة هو تقييم العلاقة بين استخدام تاموكسيفين على المدى الطويل ، وخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم لدى مرضى سرطان الثدي. عند جميع المرضى الذين يعانون من سرطان بطانة الرحم، يتم إجراء الكشف الأولي عن طريق الموجات فوق الصوتية عبر المهبل والتي يتم فيها قياس سمك بطانة الرحم. يبلغ حجم الرحم غير السليم أكثر من 5 سم. يتم التحقق من نتائج الكشف الأولي من خلال عدة اختبارات مثل تنظير الرحم وخزعة بطانة الرحم والتصوير بالرنين المغناطيسي.

في 8 مقالات 825 امرأة مصابة بسرطان الثدي، 13 امرأة مصابة بسرطان بطانة الرحم بعد العلاج بعقار تاموكسيفين. تختلف الإصابة بسرطان بطانة الرحم باختلاف مدة، جرعة الدواء وعمر المريضة.

على الرغم من وجود خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم بعد استخدام عقار تاموكسيفين ، إلا أن الخطر يظل منخفضًا مقارنة بالمخاطر التقليدية للإصابة بسرطان بطانة الرحم.

الكلمات المفتاحية: عقار تاموكسيفين ، سرطان الثدي ، تضخم بطانة الرحم ، سرطان بطانة الرحم، الموجات فوق الصوتية عبر المهبل ،تنظير الرحم،خزعة بطانة الرحم،التصوير بالرنين المغناطيسي.

Liste des figures

Figure 1 :Localisation de l'appareil génital féminin dans le corps (Blandine <i>et al.</i> ,2012)..	2
Figure 2 : Histologie d'une portion de l'endomètre et du myomètre (Tortora, 2001).....	3
Figure 3 :L'utérus et les structures adjacentes (Cédric, 2014).....	4
Figure 4 : Anatomie du sein humain normal (Desjardins., 2010).....	5
Figure 5 : Dynamique du cycle menstruelle (Tourris et al., 2000).....	8
Figure 6 :Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause (Gardez, 2016).....	9
Figure 7 :Structure chimique du Tamoxifène (Alicja, 2019).	12
Figure 8 :Les différentes étapes du cycle cellulaire (Judith, 2010).....	15
Figure 9 :E2, G1 et OHT ont favorisé la migration cellulaire à travers la voie de signalisation GPR30/ EGFR/PI3K/ ERK/ FAK (Tsai et al., 2013).....	18
Figure 10 :L'extension de la maladie (Lansac, 2018).....	22
Figure 11 :les différents stades de cancer de l'endomètre selon la classification FIGO 1998 (Haddad et al., 2016).....	24

Liste des tableaux

Tableau I : Profils des patientes qui sont développés un cancer de l'endomètre en États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni et Taiwan.....	33
Tableau II : Les profils des patientes en Otsuka (Japon), et les variables confusionnelles potentielles (Katase et <i>al.</i> , 1998).....	35
Tableau III : Risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation du Tamoxifène(Bergman et <i>al.</i> , 2000, modifier).....	36
Tableau IV : Risque de cancer de l'endomètre lié au traitement par Tamoxifène, subdivisé par âge et statut ménopausique au moment du diagnostic de cancer du sein(Anthony et <i>al.</i> , 2005, modifier).....	37
Tableau V : Caractéristiques des 222 patientes avec ou sans utilisation de Tamoxifène (Ju-Yin et <i>al.</i> , 2014, modifier).....	39
Tableau VI : Types histologique de 50 cas de métrorragies apparues sous Tamoxifène....	40
Tableau VII : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre après un cancer du sein (Peters-Engl et <i>al.</i> , 1999, modifier).....	41
Tableau XII : La durée de traitement par Tamoxifène chez 146 patientes dans le comté de Los Angeles (Bernstein et <i>al.</i> , 1999, modifier).....	42
Tableau IX : Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associés à des expositions sélectionnées chez les patientes ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein (Bernstein et <i>al.</i> , 1999, modifier).....	44

Liste des abréviations

AMPC: Adénosine monophosphate cyclique

Akt (PKB):Protein kinase B

CA 125: Carbohydate antigen 125

Cc/s: Centimètre cube par seconde

CYP: Cytochromes P450

E1:Estrone

EGFR:Epidermal growth factor receptor LH: Luteinizing hormone

ERK: Extracellular signal-regulated kinases

ERT : Thérapie de remplacement des œstrogènes

FAK:Kinase d'adhésion focale

FIGO: Fédération international gynécologique obstétrique

FSH: Follicle Stimulating Hormone

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

GPR30:Le récepteur d'oestrogène couplé aux protéines G30

IGF1:Insulin Growth Factor 1

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MAPK:Mitogen-activated protein kinases

PI3K: Phosphatidyinositol 3-kinase

PGF2: Prostaglandine F2 α

RE: Récepteurs à œstrogène

RE+ : Présence de récepteurs à œstrogène

RE- : Absence récepteurs à œstrogène

SMRT: Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormon receptor

Src: Une protéine tyrosine kinase codée par un gène src

TDM : Tomodensitométrie

THS :Traitement hormonal substitutif

TGF α : Transforming growth factor α

TGF β :Transforming growth factor β

Glossaire

Adénocarcinome: Cancers du tissu glandulaire.

Apoptose : Est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire

Adénopathies: Le terme utilisé pour désigner le gonflement des ganglions lymphatiques.

Agoniste: Substance qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel.

Antagoniste: Substance qui, se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet, mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Aménorrhée : Absence de menstruation ; peut être primaire ou secondaire.

Carcinomes mixtes : Tumeur composée de plusieurs types de tissus ou de cellules. Les tumeurs mixtes peuvent être non cancéreuses (bénignes) ou cancéreuses (malignes).

Chorion cytogène : Tissus conjonctif de soutien et d'emballage qui entoure les glandes endométriales.

Curiethérapie : Une technique de radiothérapie mise au point à l'Institut Curie où la source radioactive scellée est placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter.

Cystites : Une infection urinaire localisée au niveau de la vessie. Le plus souvent, elle est due à la bactérie " Escherichia Coli".

Delta-4androstènedione : Un androgène d'origine mixte. L'hormone circulante provient de la sécrétion par les ovaires et par les surrénales, et de la conversion périphérique d'autres androgènes, surtout de la DHEA.

Dosage du CA 125 : Une protéine observée sur la plupart des cellules cancéreuses qui est libérée dans la circulation sanguine et qu'on peut mesurer.

Dose cumulative : La dose totale résultant d'expositions répétées de rayonnements ionisants à un travailleur exposé professionnellement à la même partie du corps, ou à l'ensemble du corps, sur une période de temps

Gadolinium : Un l'élément chimique, utilisés en médecine comme agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Hystérectomie : Un acte chirurgical qui consiste à enlever l'utérus, en entier ou seulement une partie.

Leucorrhées : Correspondent à des écoulements vaginaux anormaux en rapport avec une infection génitale, basse ou haute.

Ligament rond : Est inséré sur les cornes utérines à la face ventrale et crâniale de l'utérus à proximité de la jonction tubo-utérine.

Ligne de vacuité : Elle correspond à l'accolement des deux interfaces de l'endomètre.

L'hypertrophie : Augmentation anormale de volume d'un organe avec ou sans altération anatomique

MCF7 : Le nom de la lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein

Métrorragies : Correspondent à des saignements survenant entre les règles.

Mésosalpinx : Un repli du péritoine qui soutient et fixe la trompe de Fallope.

Ménopause : Un phénomène physiologique naturel se traduit par l'arrêt définitif des règles et la perte de la fertilité. Cette période est en moyenne de 2ans.

Ménorrhée : Désigne la période des règles.

Néoplasique : Qui concerne un néoplasme (tumeur cancéreuse).

Periménopause : La période entourant la ménopause.

Pet scan : Aussi appelé tomoscintigraphie par émission de positons est un examen d'imagerie qui permet de visualiser le fonctionnement des organes (imagerie fonctionnelle).

phased-array: Multiéléments.

Pixels : Il est l'unité de base permettant de mesurer la définition d'une image numérique matricielle.

Post-ménopause : La période allant de l'arrêt définitif des règles à la mort.

Pré-ménopause : La période allant des premiers troubles cliniques ou biologiques d'épuisement folliculaire à l'arrêt persistant des règles.

Pondération T2 : Dans une image pondérée en T2, l'eau apparaît hyper-intense (couleur claire) et la graisse un peu plus sombre que l'eau.

Prolifération néoplasique : Qui se développe par prolifération cellulaire et qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible, voire nulle, avec le tissu environnant.

Sarcomes utérins : Un groupe hétérogène de cancers de haute malignité se développant à partir du corps utérin.

Sono-hystérographie : Une échographie de contraste destinée à étudier la cavité utérine. Complémentaire de l'échographie vaginale classique.

Thromboembolique : Correspond à la formation d'un thrombus qui peut obstruer la circulation sanguine et dans certains cas migrer et provoquer une embolie.

Thérapie-adjuvant : Il s'agit d'une thérapie qui aide une autre thérapie à atteindre son objectif ultime et renforce son effet.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1.....	2
I. Généralités.....	2
1. Rappel anatomo-physiologique de l'appareil génital féminin.....	2
1.1. Vue anatomique d'ensemble de l'appareil reproducteur féminin.....	2
1.1. Rappel physiologique et endocrinologique de l'appareil génital féminin.....	4
1.1.1. Puberté.....	4
1.2.1.1 physiologies de puberté.....	5
1.1.2. Le cycle menstruel.....	5
1.2.3 Ménopause.....	7
II. Cancer du sein.....	9
1. Le traitement du cancer du sein : place de l'hormonothérapie	9
III. Généralité sur le Tamoxifène.....	10
1. Propriétés physico-chimiques.....	10
2. Propriétés pharmacocinétique.....	11
2.1 Absorption.....	11
2.2 Distribution.....	11
2.3 Métabolisation.....	11
2.4 Elimination.....	12
3. Propriétés pharmacodynamique.....	12
3.1. Effets antagonistes.....	12
3.1.1. Mode d'action de Tamoxifène sur les tissus mammaires.....	12
3.2 Effets agonistes.....	13
3.2.1 Effets bénéfiques.....	14
3.2.2. Effets indésirables.....	14
IV. Cancer de l'endomètre.....	18
1. Facteur de risque.....	18
2. Étude anatomopathologie.....	19
3. Diagnostic.....	21
3.1. Les manifestations cliniques.....	21

3.2. L'examen clinique.....	21
4. Classification.....	22
5. Traitement.....	24
Chapitre 2 : Matériel et méthodes.....	25
Objectif.....	25
I. Matériel.....	25
II. Méthodes.....	26
1. Etude rétrospective.....	26
Enquête.....	26
2. Etude Prospective.....	26
a) Examen clinique.....	26
Chapitre 3 : Résultats et discussion.....	33
I. Profile des patientes.....	34
1) Utilisation de Tamoxifène.....	34
2) La dose et la durée d'exposition au Tamoxifène.....	35
3) L'âge de diagnostic et la durée d'exposition au Tamoxifène.....	37
4) Types histologiques de cancer de l'endomètre à cause de Tamoxifène.....	39
5) Les facteurs de risque associé au traitement avec le Tamoxifène	41
III. Conclusion	46
Références bibliographiques	48



Introduction

Introduction

Introduction

Le cancer constitue l'un des problèmes de santé publique à l'échelle mondiale, et l'un des préoccupations majeures en matière de recherche dans toute les régions du monde.

L'ampleur de cette morbidité n'a fait qu'accroître au cours de ces dernières années. Le cancer est devenu l'une des causes essentielles des décès en Algérie.(Hammani et *al.*,2014)

Le cancer de l'endomètre est la tumeur gynécologique la plus courante du tractus génital féminin. Dans les pays occidentaux industrialisés, il atteignant essentiellement les femmes en période péri-ménopausique ou post-ménopausique(Seki et *al.*, 1997 ; Amant et *al.*, 2005).

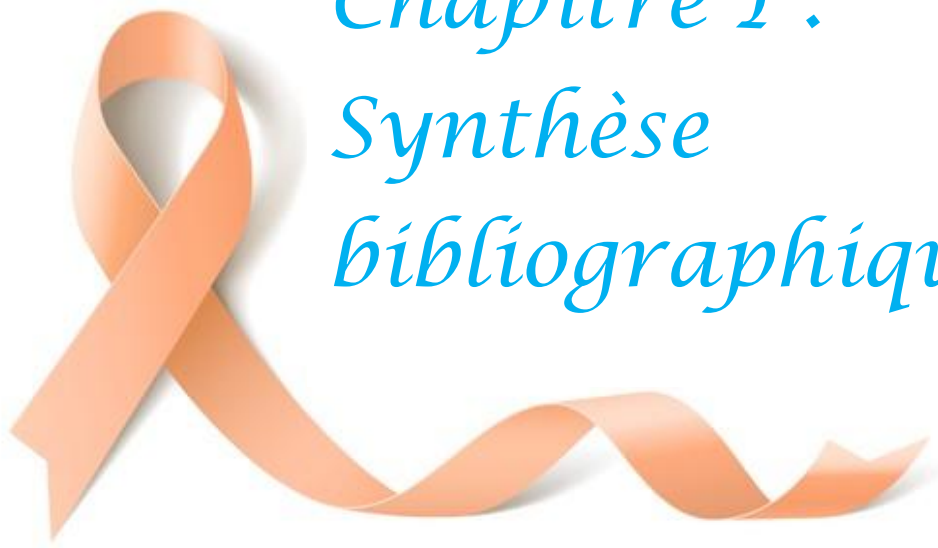
En 1976, le Tamoxifène fait son apparition dans les traitements de cancer du sein, c'est le premier anti-œstrogène disponible. Les effets du Tamoxifène sont différents selon les tissus et se traduisent par un effet anti-œstrogénique prédominant au niveau du sein, il inhibe la croissance tumorale estrogène-dépendante du cancer du sein par inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes.(Anonyme)

En outre il agit comme un agoniste partiel sur d'autres tissus cibles tels que l'endomètre et l'os ou sur la synthèse des lipides, des effets indésirables ont été rapportés tels que des bouffées de chaleur, une prise de poids et le recul d'utilisation a mis en évidence une toxicité à long terme marquée par une augmentation du risque thromboembolique, et de l'incidence du cancer de l'endomètre (Deligdisch et *al.*, 2000).

Cette étude a pour but de vérifier une éventuelle corrélation entre l'utilisation de cette molécule et le cancer de l'endomètre.

Ce travail sera présenté en deux parties, la première partie est une synthèse bibliographique dans laquelle des rappels anatomophysiologiques de l'appareil reproducteur de la femme, une généralité sur le Tamoxifène, et le cancer de l'endomètre.

Nous poursuivrons par une seconde partie qui se représente la synthèse de la partie expérimentale comprenant le matériel et méthodes, la présentation des résultats, la discussion, et enfin une conclusion générale plus des recommandations.



Chapitre I :
Synthèse
bibliographique

Généralité

1. Rappel anatomo-physiologique de l'appareil génital féminin

1.1. Vue anatomique d'ensemble de l'appareil reproducteur féminin

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction est le lieu de la fécondation et du développement embryonnaire (Alain et Sylvie, 2006), se compose de différentes parties (figure 1).

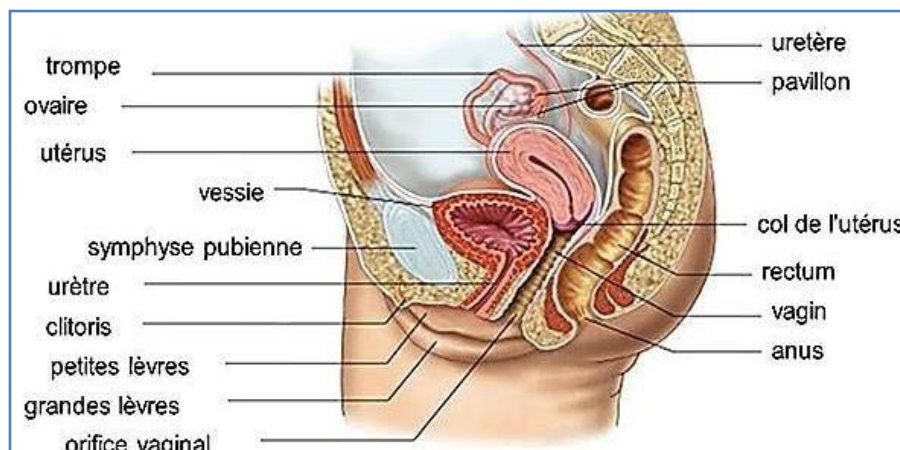


Figure 01 : Localisation de l'appareil génital féminin dans le corps (Blandine *et al.*, 2012).

1.1.1 Les ovaires

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus, l'ovaire représente la glande génitale féminine, il est constitué d'un cortex, qui renferme les gamètes en voie de formation et région médullaire plus profonde, qui contient les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux (Benamar, 2018) ; Cette glande a deux fonctions distinctes :

- Formation des cellules reproductrices de la femme, les ovules (ovogénèse) ;
- Synthèse des hormones sexuelles féminines progestérone et œstrogène.

De la puberté à la ménopause, l'ovaire est l'objet de modifications cycliques mensuelles (le cycle ovarien) dont l'objectif est de libérer, chaque mois, un ovocyte (lors de l'ovulation) prêt à être fécondé et de préparer la paroi de l'utérus (l'endomètre) à une éventuelle implantation (Benamar, 2018).

1.1.2 Trompes utérines

Les trompes utérines ou trompes de Fallope, sont deux conduits creux qui s'étendent de la surface de l'ovaire aux angles de l'utérus (Alain et Sylvie, 2006) ; Forment la portion initiale des voies génitales de la femme (Benamar, 2018). Elles représentent l'organe qui assure le transport de l'ovule depuis l'ovaire jusqu'à l'utérus.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1.1.3 Utérus

L'utérus est un organe situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie, il s'agit d'un organe creux et musculéux aux parois épaisses, destiné à accueillir, à héberger et à nourrir l'ovule fécondé (Benamar, 2018).

L'utérus présente trois parties (figure 02) (Alain et Sylvie, 2006):

- Le corps : partie supérieure la plus volumineuse;
- L'isthme : portion intermédiaire;
- Le col : partie cylindrique, étroite qui s'ouvre dans le vagin par un orifice étroit.

L'utérus est composé de trois couches de tissu :

- Le périmétriüm : la couche externe;
- Le myomètre : la couche musculaire moyenne ; pendant l'accouchement, les contractions coordonnées produites par les muscles de l'utérus favorisent l'expulsion du fœtus;
- L'endomètre : il (figure 02)est la tunique interne de l'utérus. C'est une muqueuse glandulaire composée d'un épithélium prismatique simple qui fait face à la lumière utérine, d'un stroma sous-jacent (tissu conjonctif) et de plusieurs glandes utérines qui s'invaginent dans l'épithélium pour se terminer près du myomètre(Tortora, 2001).

L'endomètre est constitué de deux couches cellulaires : une basale et une fonctionnelle. La couche fonctionnelle est la couche directement en contact avec la lumière utérine et elle se desquame au cours de la menstruation(Tortora, 2001).

La couche basale est la couche permanente qui élabore une nouvelle couche fonctionnelle après chaque menstruation. Le col utérin n'est pas tapissé d'un endomètre, mais plutôt d'un épithélium cylindrique haut, muco-sécrétant(Tortora, 2001).

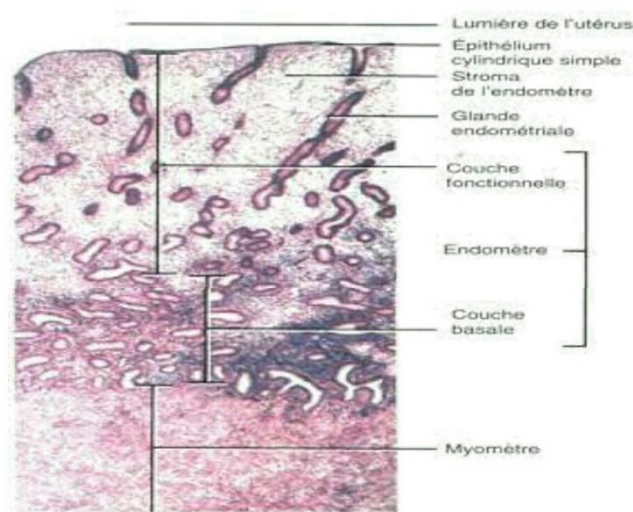


Figure 02 : histologie d'une portion de l'endomètre et du myomètre (Tortora, 2001)

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- **Les fonctions de l'utérus sont multiples :**

- Il assure le transport des spermatozoïdes du vagin vers les trompes.
- Il est le siège de l'implantation de zygote, de développement du fœtus pendant la grossesse et fournit à l'embryon le nécessaire à son développement (Gerad et Bryan, 2017).
- En fin de grossesse, ses contractions assurent l'expulsion du fœtus et du placenta. A la fin du cycle ovarien, s'il n'y a pas eu fécondation et nidation une partie de sa paroi interne (l'endomètre) va être éliminée sous l'effet de la chute brutale des hormones sexuelles. Cela occasionne des saignements (les règles) (Benamar, 2018).

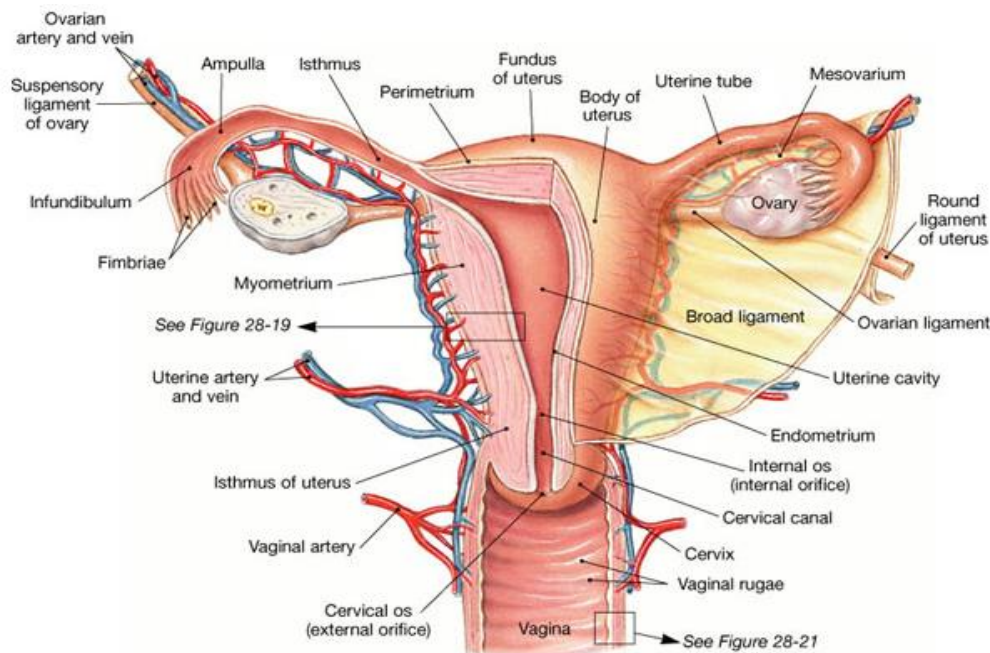


Figure 03 : L'utérus et les structures adjacentes (Cédric, 2014).

1.1.4 Le vagin

C'est un conduit qui s'étend du col utérin à la vulve (Alain et Sylvie, 2006), il est essentiellement l'organe de copulation dans lequel seront déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel (Benamar, 2018).

1.1.5 La vulve

C'est l'ensemble des organes génitaux externes de la femme.

1.1.6 Les glandes mammaires

Le sein est composé de la glande mammaire proprement dite, de tissu conjonctif, de tissu adipeux, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des ligaments suspenseurs du sein (Desjardins., 2010). L'intérieur de chaque glande mammaire se compose de 15 à 20

Chapitre I : Synthèse bibliographique

lobes disposés en cercles et séparés par du tissu adipeux et des bandes de tissu conjonctif appelées ligaments suspenseurs du sein qui servent de soutien à ce dernier. Chaque lobe se subdivise en compartiment plus petits, appelés lobules, c'est là que se trouvent les alvéoles de la glande mammaire, qui abritent les glandes sécrétrices du lait. Le lait sécrété passe des alvéoles de la glande mammaire à une série de tubules qui s'ouvrent dans le mamelon (figure 04) (Tortora et *al.*, 2010).

À la naissance, les glandes mammaires sont sous-développées et forment de légères élévations sur la poitrine. À la puberté, sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, les seins de la femme commencent à grossir. Le système de conduit atteint sa maturité et de la graisse s'accumule, ce qui accroît la taille des seins. La fonction de la glande mammaire, qui consiste à synthétiser, sécréter et éjaculer le lait, constituent la lactation, un phénomène associé à la grossesse et à l'accouchement (Tortora et *al.*, 2010).

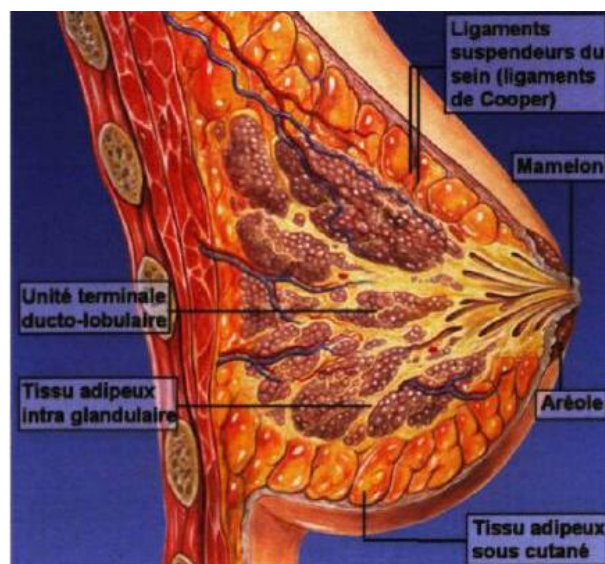


Figure 04 : Anatomie du sein humain normal (Desjardins., 2010).

1.2 Rappel physiologique et endocrinologique de l'appareil génital féminin

1.2.1 Puberté

C'est la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, elle est entre 11 et 14 ans (en moyenne 12.8 ans), elle se caractérise par le développement des caractères sexuels secondaires, l'accélération de vitesse de croissance, la survenue des règles et l'acquisition de la capacité de reproduction. Dans les conditions physiologique, les facteurs exogènes susceptibles d'influencer la chronologie du début pubertaire (Brigitte et *al.*, 2012).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1.2.1.1 physiologie de puberté

Les modifications hormonales et métaboliques de la période pubertaire s'inscrivent dans un processus de maturation et de développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, débuté pendant la période fœtale (Brigitte et *al.*, 2012).

Dans le sexe féminin, deux événements distincts surviennent : d'une part, la reprise d'une stimulation hypophyso-ovarienne qui entraîne l'élévation de la sécrétion estrogénique, et les effets périphériques de celle-ci, et d'autre part, l'installation d'une fonction cyclique notamment marquée par l'ovulation et la pic sécrétoire de LH qui le précède (Brigitte et *al.*, 2012).

Dans l'hypothalamus, ces deux événements répondent à des mécanismes différents: l'accélération de la fréquence de la sécrétion de la GnRH préside à la stimulation hypophysogonadique en début de puberté, le pic préovulatoire de LH est, lui, déterminé par un accroissement de l'amplitude et du niveau basal de sécrétion de la GnRH (Brigitte et *al.*, 2012).

1.2.2 Le cycle menstruel

La durée moyenne de cycle est 28 jours, pendant ce délai, plusieurs modifications s'opèrent : ovariennes, utérines, vaginal (Alain et Sylvie, 2006).

1.2.2.1 Le cycle ovarien

Du 1^{ère} au 14^{èmes} jour du cycle, se produit la maturation folliculaire (figure 05). Un follicule primordial, et un seul, mûrit l'ovule qu'il contient et sécrète une hormone : la folliculine (Alain et Sylvie, 2006).

Au 14^{èmes} jour, le follicule éclate et libère son ovule « mur » qui va s'engager dans la trompe utérine, après le 14^{èmes} jour, le follicule rompu se rétracte, se comble, ses cellules se chargent de graisses, et l'ensemble prend un aspect pigmenté : c'est le corps jaune ; Puis l'évolution est variable :

Si l'ovule est fécondé, le corps jaune persiste, augmente de volume et sécrète une grande quantité d'hormone : folliculine et progestérone, il continue à fonctionner jusqu'au milieu de la grossesse : c'est le corps jaune gestatif (Alain et Sylvie, 2006).

Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune s'atrophie, ne laissant qu'une trace à la surface de l'ovaire : c'est le corps jaune périodique dont l'évolution est terminée au 28^{ième} jour ; date de début d'un nouveau cycle (Alain et Sylvie, 2006).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- **La régulation de cycle ovarienne (figure 05) :**

Les cycles ovarien et menstruel sont régis par la gonadolibérine (GnRH), sécrétée par l'hypothalamus, la GnRH stimule la libération de FSH et LH par l'adénohypophyse.

La FSH déclenche à son tour la croissance des follicules ovariens, tandis que LH stimule la suite de leur développement.

En outre, la FSH et la LH stimulent la sécrétion d'œstrogène par les follicules., au milieu du cycle, la LH déclenche l'ovulation et favorise ensuite la formation du corps jaune et la sécrétion par ce dernier des œstrogènes, de la progestérone de la relaxine et de l'inhibine (Tortora, 2017).

1.2.2.2 Cycle utérin

Il comprend 3 phases (figure05):

a) **Phase menstruelle (1^{ère} au 4^{ème} jour)**

Si la fécondation de l'ovocyte n'a pas lieu, les taux sanguins des œstrogènes et de la progestérone diminuent brusquement, l'endomètre développé sous la stimulation de ces hormones, l'écoulement sanguinolent qui caractérise la menstruation est composé de sang modifié incoagulable, de mucus, de débris endométriaux, d'eau et de prostaglandines (Dadoune et *al.*, 1990).

La chute des œstrogènes serait secondairement responsable d'une libération locale de PGF2 alpha entraînant une vasoconstriction des artères spiralées, l'arrêt du flot sanguin produit alors une ischémie, conduisant à la nécrose et à la desquamation de l'endomètre, avec rupture des vaisseaux sanguins les plus superficiels (Dadoune et *al.*, 1990).

b) **Phase proliférative (5^{ème} au 14^{èmes} jour)**

Après la phase menstruelle, seul persiste la couche basale de l'endomètre, à partir de laquelle les glandes et l'épithélium de revêtement de la couche sus-jacente se reconstituent. La phase proliférative est dite œstrogénique, car elle coïncide avec le développement des follicules ovariens et avec la production d'œstrogène.

La prolifération cellulaire se poursuit durant toute cette phase, les mitoses s'observent dans les cellules de l'épithélium et dans les glandes, les cellules conjonctives du chorion cytogène se multiplient, avec pour conséquence l'augmentation d'épaisseur de l'endomètre.

A la fin une lumière étroite, des enclaves de glycogène commencent à apparaître dans la portion intranucléaire des cellules glandulaires, les artères spiralées sont allongées et enroulées (Dadoune et *al.*,1990).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

c) Phase sécrétoire (15^{èmes} au 28^{èmes} jours)

Au cours de cette phase, la progestérone sécrétée par le corps jaune stimule la sécrétion des cellules glandulaire, les glandes s'allongent progressivement pour devenir sinueuses, les cellules glandulaires hautes s'enrichissent uniformément en glycogène, au terme de cette phase (Dadoune et *al.*, 1990).

Endomètre atteint son épaisseur maximum ; la paroi des glandes, très plicaturée, a un aspect caractéristique en dents de scie, dû à la présence d'épines conjonctive, la lumière est dilatée par la sécrétion qui s'y accumule, le chorion est envahi par l'œdème et présente, dans la région superficielle le développement des artères spirales se poursuit et gagne la portion superficielle de l'endomètre (Dadoune et *al.*, 1990).

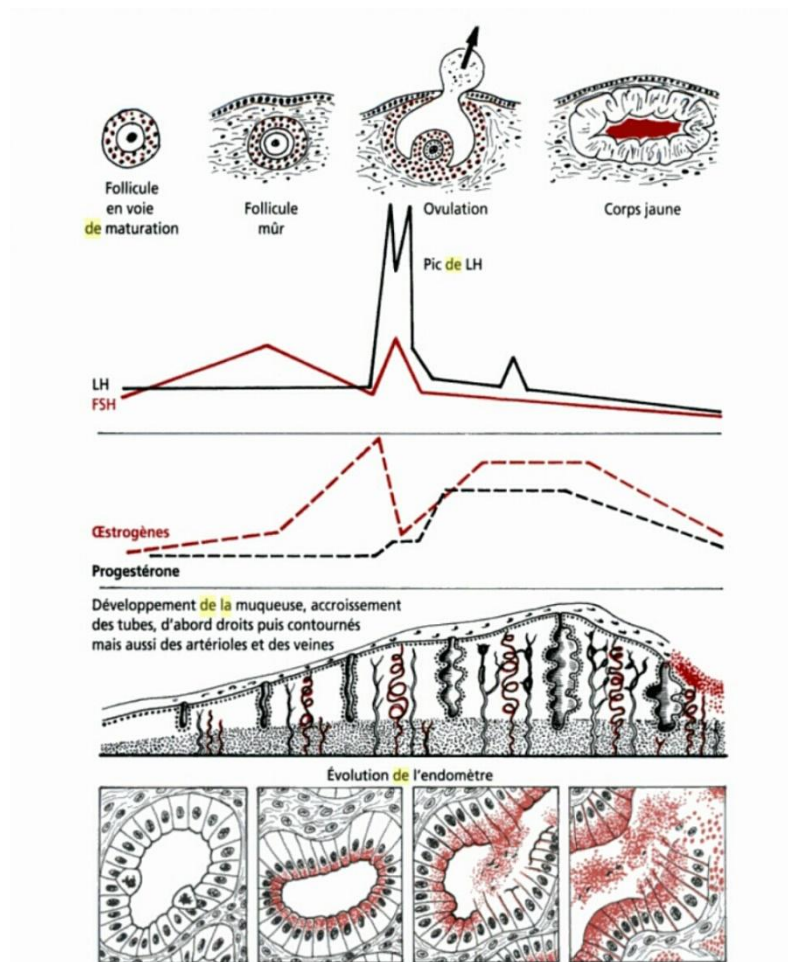


Figure 05 : Dynamique du cycle menstruelle (Tourris et *al.*, 2000)

1.2.3 Ménopause

1.2.3.1 Définition

La ménopause est un phénomène physiologique naturel qui correspond à la disparition des menstruations (aménorrhée) depuis au moins un an, apparaissant en moyenne à l'âge de 50

Chapitre I : Synthèse bibliographique

ans, elle est souvent précédée par des troubles climatériques qui peuvent motiver l'initiation d'un traitement adapté (Lopes et Trémillières, 2015). Elle est la conséquence de l'épuisement du capital folliculaire et de l'arrêt des sécrétions hormonales ovariennes (Achahour, 2015).

1.2.3.2 Description

Trois périodes peuvent être distinguées : la pré-ménopause, la ménopause elle-même et la post-ménopause, l'arrêt des règles est précédé au minimum de plusieurs mois d'irrégularités menstruelles, les modifications hormonales s'étalent sur plusieurs années, débutant alors même que les cycles sont encore réguliers ; elles font insensiblement passer la femme de la période d'activité génitale à la post-ménopause sans limites nettes (Achahour, 2015).

1.2.3.3 La physiologie hormonale de la ménopause

a) Sur le plan anatomique (figure 06)

Les follicules ovariens commencent à se former dès la vie embryonnaire, et constitueront le stock de follicules primordiaux nécessaire pour assurer une période d'activité génitale ;

-Au 5^e mois de grossesse: 6 millions de follicules.

- À la naissance 1 million de follicules.

- À la puberté : 400 000 de follicules, il continuera ensuite à chuter progressivement : 25 000 follicules à 35 ans, jusqu'à atteindre un seuil critique de 1000 follicules qui annonce l'arrivée de la ménopause, au final, sur ce stock important, seuls 300 à 400 follicules parviendront à l'ovulation, le reste va involuer par atrophie, phénomène menant à l'apoptose du follicule (Gardez, 2016).

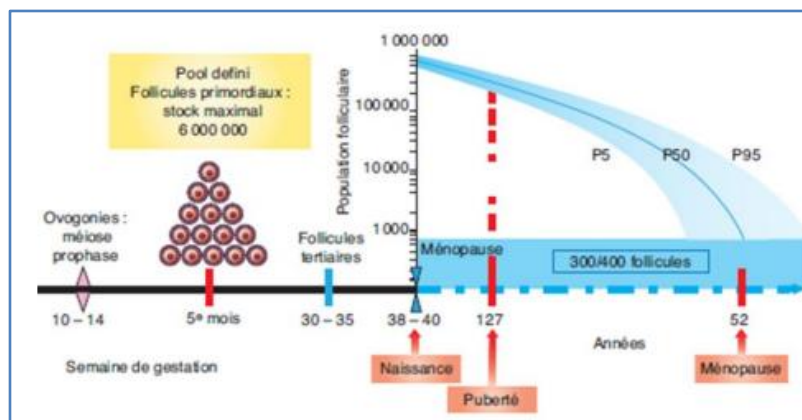


Figure 06: Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause (Gardez, 2016).

b) Sur le plan hormonal

L'épuisement du capital folliculaire, et l'arrêt définitif et irréversible du fonctionnement ovarien, entraîne l'effondrement du taux plasmatique de 17- β estradiol, mais qui n'est pas pour autant rendu nul.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

En effet, il persiste une sécrétion d'androgènes, en particulier de delta-4 androstènedione par les corticosurrénales, et à moindre taux, par les cellules thécointerstitielles du stroma et du hile de l'ovaire, sous l'influence de la LH, par aromatisation, cette hormone se transforme dans divers tissus, tels ceux du sein ou de l'utérus, en estrone (E1), un estrogène faible (Hemsell et al., 1974; Gardez, 2016).

Cette conversion explique l'imprégnation œstrogénique parfois observée chez la femme ménopausée, E1 est ensuite partiellement transformée en 17- β estradiol (Gardez, 2016).

Une faible concentration en estradiol, induit d'abord une forte augmentation des taux en FSH puis une croissance du taux de LH, par levée du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones synthétisées par les cellules de la granulosa (inhibine B et 17 β -estradiol) sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (Achahour, 2015).

L'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GnRH majore l'élévation des gonadotrophines et en particulier de la LH (Achahour, 2015), l'élévation des taux d'endogènes, de GnRH et la perte du rétrocontrôle par les hormones ovariennes vont donc provoquer une multiplication par 10 du taux de FSH et par 3 du taux de LH, par rapport à ceux de la femme en période d'activité génitale. Les taux de 17 β -estradiol, quant à eux, chutent de façon importante, jusqu'à atteindre des taux inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme de même âge (Achahour, 2015).

De même, la progestérone chute à une valeur faible dont l'origine est principalement surrénalienne (Achahour, 2015).

Sur le plan clinique, lorsque la ménopause est installée, on observe une impossibilité permanente de maturation folliculaire, ayant pour conséquence une anovulation constante et une aménorrhée définitive (*In* Achahour, 2015).

II. Cancer du sein

Le cancer du sein est défini comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales du sein, au niveau canalaire ou lobulaire. D'un point de vue histologique il s'agit des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » ou de celle des lobules « carcinome lobulaire », on parle « d'adénocarcinome », c'est-à-dire un cancer du tissu glandulaire (Puddu et Tafforeau, 2004).

Le carcinome peut être *in situ*, ou infiltrant selon qu'il y est ou non effraction de membrane basale, et possède ou non un potentiel métastatique, rarement (moins de 1%), la tumeur se développe dans le tissu conjonctif du sein.

On parle alors de cancer non glandulaire ou « tumeur phyllode du sein » (Kalluri, 2006 ; Coulibaly, 2017). Ainsi, le cancer du sein peut exister pendant une longue période comme

Chapitre I : Synthèse bibliographique

maladie localisée non invasive (*in situ*) ou bien invasive mais pas métastatique ou invasive et métastatique (Puddu et Tafforeau, 2004).

II.1. Le traitement du cancer du sein : place de l'hormonothérapie

Le traitement du cancer du sein est multidisciplinaire, il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements :

- La chirurgie : elle se repose généralement sur l'ablation de la tumeur (tumorectomie) et sur l'ablation des ganglions lymphatiques du creux axillaire.
- La chimiothérapie : peut-être prescrite "par prudence" pour compléter le traitement local et éviter d'éventuelles rechutes, peut également être envisagée dans le cas où les ganglions prélevés lors de l'intervention chirurgicale contiennent des cellules cancéreuses. De même, si la tumeur a migré dans d'autres organes (pour créer des métastases).
- La radiothérapie : permet de réduire le risque de récurrence locale d'un cancer du sein.
- Enfin, l'hormonothérapie : dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses présentent des récepteurs hormonaux en excès, la tumeur est alors dite hormono-sensible car les œstrogènes stimulent la prolifération cancéreuse par l'intermédiaire de ces récepteurs (Judith, 2010).

Dans le cancer du sein les traitements hormonaux agiront soit en diminuant le taux plasmatique d'œstrogènes et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (inhibiteurs de l'aromatase), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes telle que le Tamoxifène) (Judith, 2010).

L'hormonothérapie peut être « adjuvante » (réalisée après la chirurgie) ou néo adjuvante (réalisée avant la chirurgie), elle permet de réduire le risque de rechute de la maladie chez les femmes traitées d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (Judith, 2010).

Cette stratégie est décidée en fonction de :

- ✓ Stade initial de la tumeur,
- ✓ L'âge de la patiente,
- ✓ Son état général,
- ✓ Bilan d'extension de la maladie,
- ✓ Des facteurs histo-pronostiques de la tumeur (taille, grade, type histologique, extension ganglionnaire, extension métastatique, présence de récepteurs hormonaux...) (Judith, 2010).

III. Généralité sur le Tamoxifène

Le Tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (anti-œstrogène) utilisé dans le traitement des cancers du sein, il a des propriétés semblables aux œstrogènes dans le tissu utérin.

Son développement a débuté dans les années 1970 (Ki-Chan An, 2006).

1. Propriétés physico-chimiques

Le(Z)-tamoxifène (trans-1-(4-beta-diméthylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphénylbut-1-en) est caractérisé par la formule chimique C₂₆H₂₉NO, et une masse molaire de 371.5 g/mol. Sa structure chimique est présentée sur la Figure (07).

Le Tamoxifène est une poudre blanche pratiquement insoluble en milieu aqueux et soluble dans du méthanol, éthanol et 2-propanol, il présente un log P de 7.1.

Le Tamoxifène est administré par voie orale à une dose recommandée de 20 mg/jour (Voire annexe 3) (Alicja, 2019).

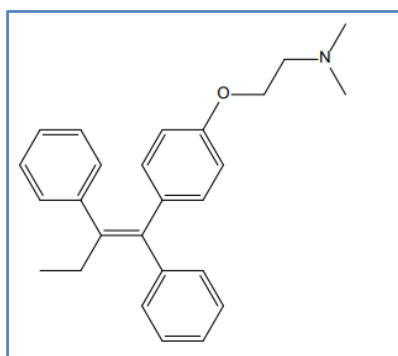


Figure 07 : Structure chimique du Tamoxifène (Alicja, 2019).

2. Propriétés pharmacocinétique

2.1. Absorption

Le Tamoxifène (NOLVADEX, TAMOFENE, ONCOTAM, KESSAR) est administré par voie orale, généralement à des doses de 20 à 40 mg / jour pendant des périodes prolongées, l'absorption orale semble assez variable, avec une plage de 25 à 100%, et la Concentration maximal est atteinte dans 3 à 4 heures (Benz et al., 1987).

L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ 4 semaines de traitement. A l'état d'équilibre, le Tamoxifène et son métabolite N-desméthyltamoxifène montrent une cinétique linéaire dans l'intervalle des doses 1 – 20 mg/jour (Alicja, 2019).

2.2. Distribution

Le Tamoxifène est une molécule hautement lipophile et fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95%), principalement à l'albumine (Morello, 2003), ceci peut expliquer

Chapitre I : Synthèse bibliographique

certaines interactions médicamenteuses par déplacement de la molécule de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques (Judith, 2010).

Le volume apparent de distribution (Vd) est d'environ 50-60 l/kg et le Tamoxifène semble s'accumuler dans divers tissus tels que le foie, le pancréas, le cerveau, l'ovaire, le tissu mammaire et l'utérus.

Le Tamoxifène a une forte affinité pour l'endomètre, car leurs concentrations se sont révélées 2 à 3 fois plus élevées dans l'utérus que dans le plasma (Morello, 2003).

2.3. Métabolisation

Le Tamoxifène subit un métabolisme de phase I dans le foie par la famille d'enzymes microsomales du cytochrome P450 (CYP), le CYP3A4 est l'enzyme CYP la plus abondamment exprimée dans le foie et est l'enzyme clé impliquée dans la biotransformation du Tamoxifène en ses métabolites principaux: *N*-desméthyltamoxifène (N-DMT), 4-hydroxytamoxifène (4-OHT) (Wiebe, 1988) et α -hydroxytamoxifène (α -OHT), suivi d'une sulfatation et glucuronidation en phase II (William et al., 2007).

2.4. Elimination

L'élimination biliaire représente la majorité de l'excrétion du Tamoxifène par les fèces, avec de petites quantités éliminées dans l'urine. Après administration orale de Tamoxifène, l'élimination est biphasique qui dépend des doses cumulatives, la demi-vie d'élimination terminale du Tamoxifène est de 5 à 7 jours, ce qui peut être dû à la circulation entérohépatique, à la liaison aux protéines plasmatiques et à l'auto-inhibition du métabolisme (Morello, 2003), ce qui peut expliquer la lente élimination du Tamoxifène du sérum avec des doses répétées (Wiebe, 1988).

3. Propriétés pharmacodynamique

Le Tamoxifène exerce son activité par une inhibition compétitive au niveau du site de liaison des œstrogènes à leurs récepteurs spécifiques, il possède une affinité relative identique pour les deux isoformes RE- α et RE- β (Gracia, 2006).

Lorsque l'effet de Tamoxifène est médié par les récepteurs RE- α , il comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel, mais il possède une activité d'antagoniste pur quand son effet est médié par les récepteurs RE- β (Hall et McDonnell, 1999 ; Gracia, 2006).

L'effet anti-œstrogénique du Tamoxifène est donc lié au contenu cellulaire en RE- α et RE- β libres, les effets du Tamoxifène sont, par conséquent, différents selon les tissus et se traduisent par un effet anti-œstrogénique prédominant au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central, et par un effet agoniste partiel sur d'autres tissus cibles tels que l'endomètre et l'os ou sur la synthèse des lipides (Judith, 2010 ; Claire, 2012).

3.1. Effets antagonistes

3.1.1. Mode d'action de Tamoxifène sur les tissus mammaires

Dans le cancer du sein, le Tamoxifène agit principalement comme un antagoniste (Mc Donnel et *al.*, 2002 ; Simak et Coombes, 2002). Dans le tissu mammaire, la liaison du Tamoxifène au récepteur aux oestrogènes conduit à un effet antiprolifératif par répression de la transcription des gènes œstrogénodépendants (Simak et Coombes, 2002).

En effet, alors que la liaison des œstrogènes facilite l'interaction du récepteur avec les co-activateurs, la liaison du Tamoxifène au RE entraîne préférentiellement une interaction avec des corépresseurs (Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormon receptor (SMRT), Nuclear receptor coRepressor (N-CoR) et Repressor of Estrogen receptor Activity (REA)), conduisant à une inhibition de la transcription des gènes œstrogénodépendants (Oesterreich et *al.*, 2000; Jordan, 2001).

Le Tamoxifène a un effet principal cytostatique par blocage du cycle cellulaire en phase G1, entraînant la mort cellulaire (De Crémoux et *al.*, 1995 ; Judith, 2010), puis une diminution de la proportion de cellules tumorales en phase S et par conséquent une diminution de la prolifération cellulaire (Osborne et *al.*, 1983) (Figure 08).

Le contrôle du cycle cellulaire est sous la dépendance de l'activation transcriptionnelle des gènes des cyclines et donc de l'accumulation des cyclines à différentes phases du cycle, la cible du Tamoxifène est la cycline D1, qui est normalement très abondante au cours de la phase G1. Après traitement par Tamoxifène, l'ARN de la cycline D1 diminue alors rapidement (Watts et *al.*, 1994).

De plus, le Tamoxifène contrôlait la réplication cellulaire en inhibant l'expression de certains facteurs de croissance peptidiques induits par les œstrogènes, tels que le TGF α (Transforming Growth Factor α), l'IGF1 (Insulin Growth Factor 1) et le FGF (Fibroblast Growth Factor) (Wintson R et *al.*, 1994).

En outre, le Tamoxifène a un effet direct en augmentant la production de TGF β (Transforming Growth Factor β), qui inhibe la production cellulaire (Butta et *al.*, 1992 ; Judith, 2010).

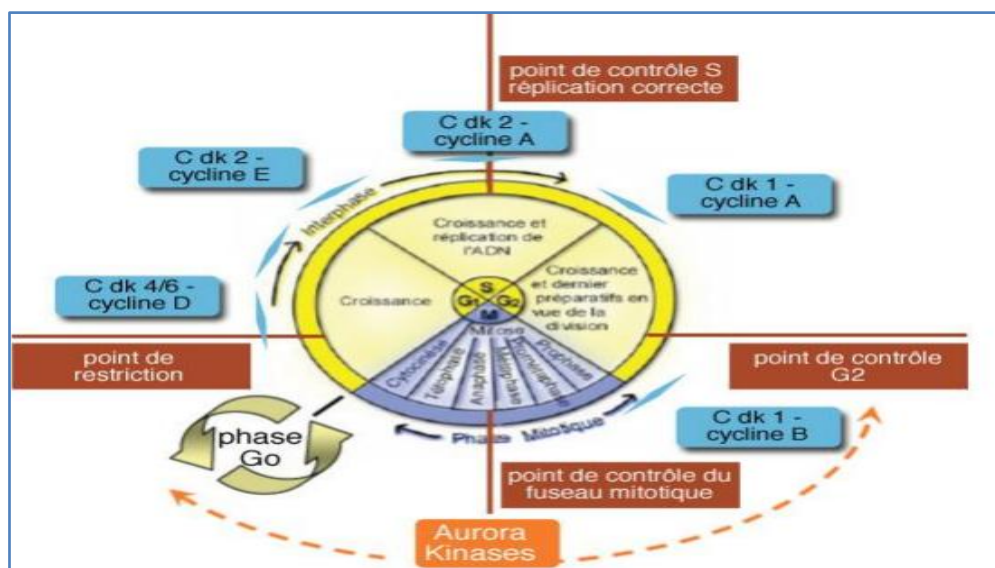


Figure 08 : Les différentes étapes du cycle cellulaire (Judith, 2010).

3.2 Effets agonistes

Le Tamoxifène exerce aussi des effets agonistes faibles sur d'autres cibles que le sein, ceci peut se traduire chez la femme ménopausée, par des effets indésirables plus ou moins graves, ou des effets bénéfiques (Morello et *al.*, 2003).

3.2.1. Effets bénéfiques

Le Tamoxifène a un effet œstrogénique bénéfique sur le système cardiovasculaire par son action sur le profil lipidique, il diminue, en effet, les taux sériques LDL (Low-density lipoprotein) sans modifier les taux de HDL (High-density lipoprotein).

Ces modifications du profil lipidique, sont corrélées à une diminution significative des pathologies coronariennes chez les patientes ménopausées traitées par Tamoxifène (Judith, 2010).

De plus, il a été démontré qu'au bout de 5 ans de traitement, la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire était préservée chez les patientes ménopausées (Love et *al.*, 1994 ; Judith, 2010).

3.2.2. Effets indésirables

a) Profil de toxicité

Le Tamoxifène présente une toxicité généralement tolérable, cependant, environ 11% des patientes ont arrêté le traitement du fait de la survenue des toxicités, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient: bouffées de chaleur (37.4%), hypercholestérolémie (24.6%), sueurs nocturnes (17%), arthralgie (13.5%), hémorragies vaginales (8.3%), nausées (9.4%), myalgie (6.1%), fractures des os (5.8%), accidents cardiovasculaires (5%), accidents thromboemboliques (3.8%) et vomissements (3.1%), les événements thromboemboliques

Chapitre I : Synthèse bibliographique

(2.0%), les accidents cérébraux-vasculaires (1.4%) et les accidents cardiaques (1.4%) (Alicja, 2019).

Une grande partie des effets indésirables du Tamoxifène est attribuée à ses effets antiestrogéniques qui induisent une ménopause artificielle (bouffées de chaleur, transpiration nocturne, sécheresse du vagin, symptômes dépressifs, libido réduite, insomnies, prise de poids).

De plus, l'activité agoniste envers les récepteurs aux estrogènes est à l'origine de l'augmentation de risque du cancer de l'endomètre et des événements thromboemboliques (Cuzick *et al.*, 2007).

b) Événements thromboemboliques veineux

Du fait de cette activité agoniste, une augmentation du risque des manifestations thromboemboliques (des accidents vasculaires cérébraux, des embolies pulmonaires ou des thromboses veineuses profondes) ; est rapportée avec un traitement par Tamoxifène (Judith, 2010).

Les troubles thromboemboliques sont réversibles à l'arrêt du traitement (Alicja, 2019), en règle générale, les troubles thromboemboliques peuvent être gérés avec les anticoagulants. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque, doit donc être envisagée chez des femmes présentant des facteurs de risque (traitement hormonal substitutif, obésité...) de cancer de l'endomètre avant l'instauration d'un traitement par Tamoxifène (Judith, 2010).

c) Cancer de l'endomètre

L'activité estrogénique du Tamoxifène est à l'origine de la prolifération endométriale bénigne et maligne pouvant entraîner une hyperplasie endométriale, des polypes, des cancers de l'endomètre et des sarcomes utérins (Alicja, 2019).

Au niveau de l'endomètre, le Tamoxifène entraînerait par son effet agoniste une activation de la transcription des gènes œstrogéno-dépendants, et provoquerait un épaississement du stroma de l'endomètre induisant sa prolifération.

Le risque de survenue ainsi que la gravité du cancer de l'endomètre augmenteraient avec l'utilisation de Tamoxifène et la durée du traitement (Judith, 2010) ; notamment lorsque cette prise est supérieure à 5 ans, cela concerne aussi bien les femmes ménopausées que les femmes non ménopausées (Swerdlow et Jones, 2005; Claire, 2012).

Malheureusement, comme les effets indésirables du cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de Tamoxifène ont été signalés en 1997, la compréhension actuelle de la manière dont l'exposition au Tamoxifène affecte le tissu endométrial et induit un cancer de l'endomètre reste limitée, malgré plusieurs mécanismes proposés (Rong *et al.*, 2015).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

c.1 Mode d'action de Tamoxifène sur les tissus endométriaux

c.1.1 Signalisation non génomique

La question des mécanismes possibles impliqués dans la cancérogénicité endométriale du Tamoxifène est cependant assez complexe (Cano et Hermenegildo, 2000 ; Karin et *al.*, 2013).

Sur le plan pathologique, les cancers de l'endomètre humain de type I sont sensibles aux œstrogènes et ont un bon pronostic, tandis que les cancers de l'endomètre humain de type 2 ne sont pas associés à une exposition accrue aux œstrogènes et portent un moins bon pronostic (Amant et *al.*, 2005 ; Tsai et *al.*, 2013).

La machinerie moléculaire impliquée dans l'induction de l'hypertrophie et de l'hyperplasie par le Tamoxifène peut différer de celle des œstrogènes (Cano et Hermenegildo, 2000).

Le Tamoxifène induit une croissance cellulaire dans les cellules cancéreuses de l'endomètre *in vitro*, plusieurs voies de signalisation qui favorisent la prolifération et la migration cellulaire, y compris :

➤ les voies de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) (Rong et *al.*, 2015):

Les ER α et ER β bien caractérisés, un troisième récepteur des œstrogènes a été identifié dans une variété de tissus, qui est situé dans la membrane plasmique et médie certaines actions rapides des œstrogènes (Günter *et al.*, 2020) ; le GPR30 agit comme un récepteur stéroïdien localisé soit sur la membrane plasmique cellulaire, soit sur le réticulum endoplasmique et impliqué dans la signalisation non génomique des œstrogènes (Filardo et *al.*, 2000 ; Thomas et *al.*, 2005 ; Tsai et *al.*, 2013).

Le Tamoxifène agit comme un agoniste du GPR30 pour stimuler la prolifération et la croissance des cellules (Rong et *al.*, 2015).

La signalisation œstrogénique médiée par GPR30 stimule la production d'AMPc et la mobilisation intracellulaire de Ca²⁺, puis active diverses kinases qui contribuent à la croissance et à la migration des cellules (Tsai et *al.*, 2013).

Le FAK (kinase d'adhésion focale) a été reconnu pour se localiser à la membrane plasmique aux sites de formation de complexes d'adhérence focale et agit comme un régulateur clé dans la migration cellulaire et l'invasion cellulaire impliquant la dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire (Vivacqua et *al.*, 2006 ; Tsai et *al.*, 2013).

La phosphorylation de la kinase d'adhésion focale (FAK) est impliquée dans la migration cellulaire induite par l'estradiol, le Tamoxifène et G1 (un agoniste GPR30) à travers

Chapitre I : Synthèse bibliographique

l'ER transmembranaire (GPR30) dans les lignées cellulaires de cancer de l'endomètre avec ou sans ER α , il est également évident que le GPR30 déclenche la prolifération cellulaire par l'activation de phosphokinases, par exemple la phosphatidyinositol 3-kinase (PI3K) et la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK (Mitogen-activated protein kinases)), en réponse aux œstrogènes et au Tamoxifène (Yin et *al.*, 2009; Tsai et *al.*, 2013).

En conclusion, la migration induite par les œstrogènes et les anti-œstrogènes des cellules cancéreuses de l'endomètre, se faisait par la signalisation GPR30 et l'activation de la voie EGFR / PI3K / ERK / FAK dans les cellules cancéreuses de l'endomètre à faible ou sans RE (Figure 09) (Tsai et *al.*, 2013).

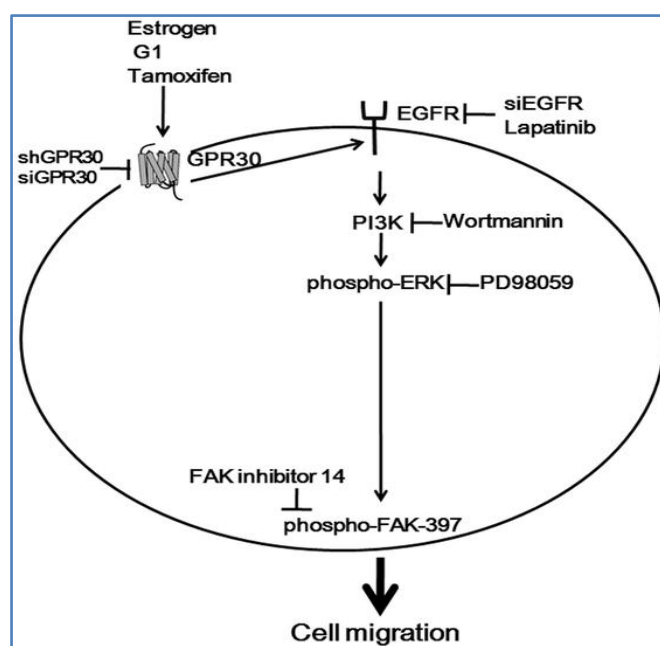


Figure 09 :E2, G1 et OHT ont favorisé la migration cellulaire à travers la voie de signalisation GPR30/ EGFR/PI3K/ ERK/ FAK (Tsai et *al.*, 2013).

➤ Les voies du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF1), ont été élevées lors de l'exposition au Tamoxifène :

Une étude a montré que l'augmentation du poids utérin par le Tamoxifène était accompagnée d'une expression utérine doublée du facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I), alors que l'inverse s'est produit lorsque l'anti-œstrogène pur ICI 182780 a été utilisé à la place du Tamoxifène (Cano et Hermenegildo, 2000).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

En plus de la prolifération cellulaire, il a été démontré que le Tamoxifène favorise le remodelage et la migration du cytosquelette dans les cellules cancéreuses de l'endomètre (Rong et *al.*, 2015).

Des résultats de recherche indiquent que le Tamoxifène induit la phosphorylation de la kinase d'adhésion focale (FAK) via les kinases régulées par le signal extracellulaire (ERK) et la signalisation Src, et favorise ainsi la migration (Rong et *al.*, 2015), et des modifications du cytosquelette de l'actine filamenteuse.

Ces résultats définissent le remodelage du cytosquelette et la migration cellulaire comme des processus régulés par la signalisation non génomique E2 et 4-hydroxytamoxifène dans le cancer de l'endomètre.

Notamment, le Tamoxifène favorise non seulement l'invasion des cellules cancéreuses de l'endomètre, mais il fait plus que doubler l'invasion des cellules stromales de l'endomètre dans un modèle de co-culture en trois dimensions. Les facteurs paracrines libérés par les cellules stromales de l'endomètre sont capables de favoriser la prolifération épithéliale des cellules de l'endomètre, soulignant l'importance des cellules stromales dans la carcinogenèse de l'endomètre (Rong et *al.*, 2015).

- Effets œstrogéniques du Tamoxifène

Le Tamoxifène régule les niveaux d'expression d'ER α dans l'endomètre, plusieurs études ont démontré que l'expression de ER α dans l'endomètre bénin est plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui utilisent du Tamoxifène par rapport aux non-utilisatrices de Tamoxifène (Elkas et *al.*, 2000 ; Mourits et *al.*, 2002), favorisant ainsi la croissance cellulaire médiée par les œstrogènes. Inversement, une diminution de l'expression d'ER α sur le cancer de l'endomètre a également été rapportée (Rong et *al.*, 2015).

ER- α 36, une forme variante de ER α qui est localisée sur la membrane plasmique, s'est avérée être régulée à la hausse dans les cellules cancéreuses de l'endomètre, l'expression d'ER- α 36 augmente avec l'exposition au Tamoxifène dans les cellules cancéreuses de l'endomètre (Lin et *al.*, 2010).

plus, ER- α 36 intervient dans les voies MAPK et Akt induites par le Tamoxifène et est essentiel pour la croissance cellulaire de l'endomètre stimulée par le Tamoxifène (Rong et *al.*, 2015).

IV. Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre se définit comme étant une prolifération néoplasique maligne qui se développe à partir de la muqueuse ou des glandes endométriales du corps de l'utérus (Raja, 2014).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Il survient majoritairement après la ménopause, il est en général diagnostiqué à un stade précoce du fait de sa symptomatologie bruyante : les métrorragies postménopausiques, ce qui en fait un cancer de bon pronostic (Jost et Heitz, 2015).

Les principaux facteurs pronostiques sont le stade, le grade histologique et les métastases ganglionnaires, le type histologique constitue également un facteur pronostic important (Raja, 2014).

1. Facteur de risque

a) Âge

L'âge est le facteur de risque le plus important des cancers de l'endomètre. Quarante-vingt-dix pour cent des cancers surviennent après 50 ans, quinze pour cent des femmes sont en péri-ménopause et 75 % sont ménopausées (Seroret *al.*, 2015).

b) Facteurs raciaux et régionaux

Le taux d'incidence est supérieur dans la population blanche par rapport aux populations noire ou asiatique, en raison d'une exposition aux facteurs de risque différente selon les populations.

On distingue ainsi des régions à forte incidence (environ 8 à 10 % des cancers de la femme) telles que les États-Unis, le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe de l'Ouest, et des zones à faible incidence (2 à 4 % des cancers de la femme) telles que l'Afrique, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud et l'Asie (Parkin et *al.*, 1997).

c) Obésité

L'obésité présente dans 50 à 80 % des cas, le risque de cancer de l'endomètre est proportionnel au degré de l'obésité et à l'indice de masse corporelle (Törnberget Carstensen, 1994), mais aussi à la répartition des graisses (obésité androïde = risque accru) (Schapira et *al.*, 1991).

d) Tamoxifène et cancer de l'endomètre

Le Tamoxifène est couramment prescrit comme traitement adjuvant des cancers du sein hormono-dépendants. S'il possède des effets anti-estrogéniques au niveau du sein, il est néanmoins estrogénique au niveau des os, du tissu vaginal et de l'endomètre. Le risque relatif de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein traité par Tamoxifène est de 2 à 3 (Sasco, 1997).

Le délai médian d'apparition d'un adénocarcinome de l'endomètre est de 3,5 à 4 ans après le début du Tamoxifène (Sasco, 1997 ; Bernstein, 1999), le Tamoxifène n'est cependant pas associé à une augmentation de la mortalité (Cuzick et *al.*, 2002).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

e) **Autre facteur**

Diabète et hypertension, Hyperestrogénie relative, Histoire familiale, Antécédent d'irradiation pelvienne (Seror et *al.*, 2015).

2. **Étude anatomopathologique**

a) **Aspect macroscopie**

La lumière de la cavité utérine est comblée d'une tumeur hémorragique jaune, remaniée, la taille de l'utérus est soit augmentée soit normale (Noël et *al.*, 2003).

Des prélèvements systématiques sont réalisés (Noël et *al.*, 2003):

- Cornes, isthme, et paramètres afin d'évaluer d'une part l'extension de la tumeur et les limites d'exérèse chirurgicale.
- Tumeur et myomètre afin d'apprécier l'extension de la tumeur dans le myomètre (Noël et *al.*, 2003).

b) **Aspect microscopie**

Presque tous les cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire des cancers du tissu glandulaire, il en existe plusieurs types (Mendibi, 2006):

- Les adénocarcinomes endométriaux dans 75 % des cas.
- Les carcinomes mixtes épidermoïdes et glandulaire.
- Les adénocarcinomes séreux papillaires : 10 % des cancers de l'endomètre.
- Les adénocarcinomes à cellule claires, moins de 5 %.

Les adénocarcinomes endométriaux sont différenciés en trois grades (Lansac, 2018) :

Grade 1 : ≤ 5 % de contingent indifférencié ;

Grade 2 : 6–50 % de contingent indifférencié ;

Grade 3 : > 50 % de contingent indifférencié.

c) **L'extension de la maladie**

L'extension locale se fait d'abord à la surface interne du corps utérin vers le col et l'isthme (figure 10), puis en profondeur dans le myomètre jusqu'à la séreuse, l'extension se fait ensuite vers les organes pelviens et en premier le vagin, les annexes et la cavité péritonéale.

L'extension lymphatique en passant par les vaisseaux des ovaires, du mésosalpinx et le ligament rond atteint les mêmes relais ganglionnaires que dans le cancer du col utérin (iliaques internes, iliaques primitifs, puis lombo-aortiques parfois inguinaux) (Noël et *al.*, 2003).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

L'extension ganglionnaire est d'autant plus fréquente que l'atteinte du myomètre est importante, que le siège de la tumeur est isthmo-cervicale et que le grade histologique est de type III (Noël et *al.*, 2003).

L'extension métastatique se fait principalement vers les poumons et le foie (Noël et *al.*, 2003).

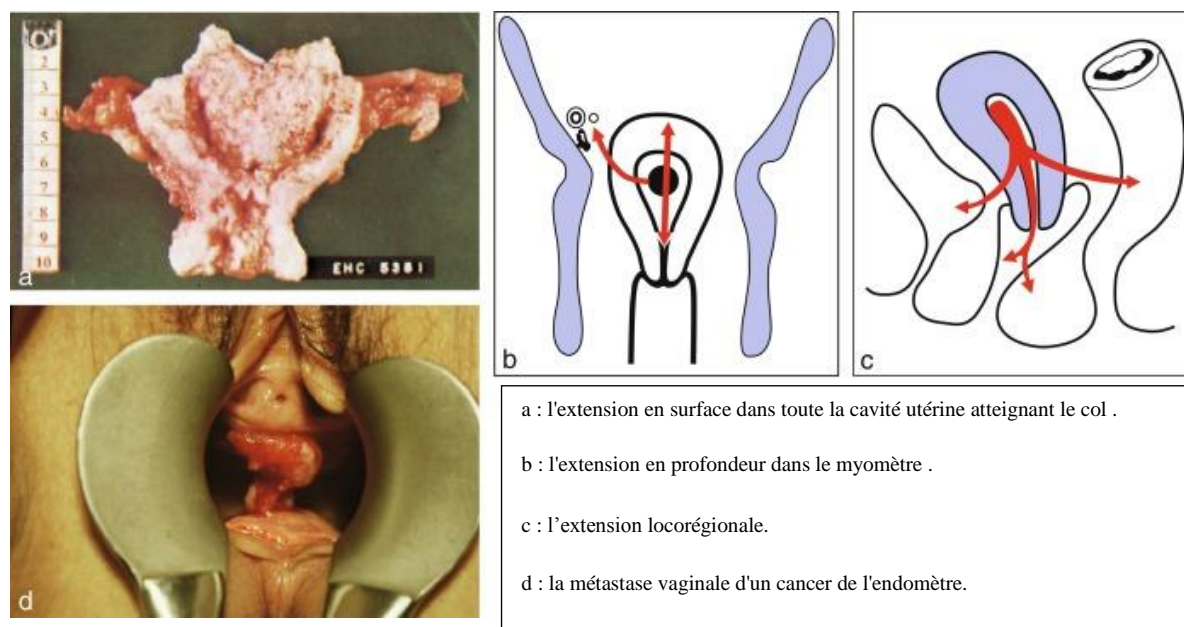


Figure 10 : L'extension de la maladie (Lansac, 2018).

3. Diagnostic

3.1. Les manifestations cliniques

D'après Jost et Heitz (2015), par ordre de fréquence, le cancer de l'endomètre peut se manifester cliniquement par :

- Des métrorragies spontanées, peu abondante.
- Des leucorrhées (hydrorrhée, leucopyorrhée ou pyorrhée) accompagnées généralement de pertes sanguines leur donnant alors une coloration rosée.
- Des signes de diffusion d'une infection endométriale tels qu'une paramétrite douloureuse, des cystites, etc.

Le cancer de l'endomètre est la première cause à évoquer devant des métrorragies post ménopausiques.

3.2. L'examen clinique

a) Examen gynécologique

- Examen au spéculum : il permet d'assurer l'absence d'hémorragie, que le vagin et le col sont intacts (Lansac, 2018).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- Toucher vaginal : il permet d'assurer s'il le corps utérin souvent apparaît peu modifié, ou de taille et de consistance normale (Lansac, 2018).

b) Examen complémentaire

- Frottis cervico-vaginal : ils sont rarement positifs car l'endomètre desquame assez peu.
- Échographie endo-vaginale : le développement de l'échographie endo-vaginale a donné un nouvel essor au dépistage de la pathologie endométriale (Lansac, 2018).
- Hystérocopie : elle peut être réalisée en ambulatoire sous anesthésie locale, elle permet de voir les lésions et de préciser l'extension en surface.
- IRM : il permet d'apprécier l'envahissement du myomètre, du col, l'existence d'adénopathies pelviennes ou lombo-aortiques, éventuellement l'envahissement de la vessie du rectum, une atteinte urétérale des métastases hépatiques.
- Pet scan : il est utilisé pour les stades avancés afin de localiser les ganglions suspects et de vérifier l'absence de métastases à distance(Lansac, 2018).

c) Examen d'extension

Le bilan d'extension doit être limité, en routine, à :

- IRM pelvienne avec estimation de l'infiltration du myomètre et exploration des ganglions lombo-aortiques avec relecture systématique (OncoBn, 2017).
- Dosage de CA125, en cas de suspicion d'extension régionale ou à distance (OncoBn, 2017).
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de contre-indication à l'IRM ou d'extension à distance (OncoBn, 2017).
- PET-Scan à la recherche d'extension ganglionnaire et de métastases à distance si l'extension régionale (à partir du risque intermédiaire élevé) (OncoBn, 2017).

4. classification

Classification de FIGO(1988) (figure 11) (Descamps et *al.*, 2005) :

- Stade 0 : Tumeur *in situ*.
- Stade I : Tumeur limitée à l'endomètre.
 - IA: Limité à l'endomètre.
 - IB: Invasion inférieur ou égale à la moitié du myomètre.
 - IC: Invasion supérieur à la moitié du myomètre.
- Stade II: Tumeur envahissant le col.
 - IIA: Atteinte glandulaire de l'endocol.
 - IIB: Atteinte de l'ensemble du stroma du col.
- Stade III: Tumeur étendue hors de l'utérus, limitée au pelvis.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- IIIA: Atteinte séreuse, et /ou cytologie péritonéale positive et / ou de l'annexe.
- IIIB: Métastases vaginales.
- IIIC: Métastase(s) pelvienne(s) et / ou atteinte des ganglions lombo aortique.
- Stade IV: Tumeur avec métastase à distance.
 - IVA: Atteinte de la vessie et / ou du rectum.
 - IVB: Métastase(s) à distance incluant des atteintes ganglionnaires abdominales et / ou inguinales.

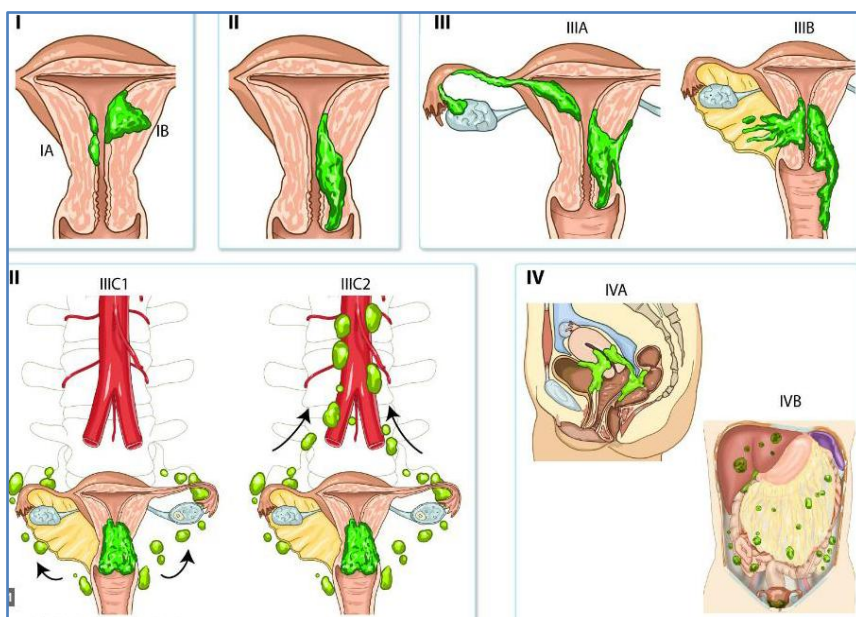


Figure 11 : Les différents stades de cancer de l'endomètre selon la classification FIGO (1998) (Haddad et *al.*, 2016).

5. Traitement

5.1. Chirurgie

Elle représente la technique de choix :

- Hystérectomie totale par voie abdominal ou par voie vaginal dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre (Bernard et *al.*, 2009).
- Geste ganglionnaire : en fonction du stade et des facteurs de risque, on effectue un curage sous-veineux iliaque, associé à un curage paraortique sous-rénal (Bernard et *al.*, 2009).

5.2. Radiothérapie

La radiothérapie peu être utilisé associée à la chirurgie, elle peut être réalisée de deux façons :

- Curiethérapie utéro-vaginale préopératoire ou Curiethérapie vaginale postopératoire.
- Radiothérapie externe : utilisée en traitement adjuvant et parfois seule (Bernard et *al.*, 2009).

5.3. Chimiothérapie

Elle est peu utilisée, elle fait appel aux antimitotiques suivants : sels de platine, anthracyclines, alkylants et Taxanes (Bernard et *al.*, 2009).

5.4. Hormonothérapie

Hormonothérapie vise à inhiber l'action des œstrogène très anciennement connue ; les progestatifs peuvent ; en effet, allonger la survie par rémission temporaire chez certaines patientes dont le cancer de l'endomètre est diagnostiqué à un stade III ou IV, au-delà des possibilités de la chirurgie (Bernard et *al.*, 2009).



*Chapitre II :
Matériel et
méthodes*

Chapitre II : Matériel et méthodes

Objectif

Le Tamoxifène est couramment utilisé depuis près de 20 ans comme traitement adjuvant pour tous les stades du carcinome du sein. Cependant, plusieurs études ont suggéré une association entre l'utilisation du Tamoxifène chez les patientes atteintes d'un carcinome du sein, et le développement ultérieur d'un carcinome de l'endomètre.

Notre étude a pour objectif de déterminer la relation entre l'utilisation du Tamoxifène et le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. En raison de la situation du Covid-19 (Coronavirus), nous n'avons malheureusement pas pu assurer la partie pratique; Par conséquent, nous sommes appuyés sur une synthèse bibliographique.

I. Matériel

- Questionnaire pour les femmes atteintes déjà un cancer de sein et qui ont utilisé le Tamoxifène durant la période de traitement : (voir Annexe 1).

- Matériels utilisés dans le diagnostic sur le cancer de l'endomètre seront représentés dans le tableau 1 (voir Annexe 6)

II. Méthodes

1. Etude rétrospective

Enquête

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant dans notre étude des patientes avec un cancer de l'endomètre après un cancer du sein, recrutées et prises en charge au niveau du service d'oncologie radiothérapie du CHU-Blida, CHU-Alger et service d'oncologie Ain Defla.

Nous avons élaboré un questionnaire (voir annexe 1 et 2), il comprenait les renseignements généraux en premier temps, tel que l'âge, état civil, poids, résidence et le mode de vie, suivi par une seconde partie : l'âge de diagnostic du cancer du sein et cancer de l'endomètre et quelques renseignements sur les antécédents familiaux, gynécologiques et infectieux, les dernières questions permettaient de répondre aux hypothèses concernant l'effet de Tamoxifène sur l'endomètre.

2. Etude Prospective

L'augmentation du risque de cancers de l'endomètre chez les utilisatrices de Tamoxifène, a encouragé la recherche d'une méthode diagnostique (outil diagnostique) pour leur détection précoce.

Les méthodes diagnostiques les plus fréquemment utilisées dans la surveillance de ces patientes comprennent :

Chapitre II : Matériel et méthodes

Examen clinique

Un examen gynécologique est pratiqué afin d'évaluer la localisation et le volume de la tumeur, ainsi que pour déterminer si elle s'est étendue à d'autres organes du bassin.

a) L'échographie

Le développement de l'échographie trans-vaginale utilisant des sondes endo-cavitaire de haute fréquence (5 à 7,5 MHz) a donné un nouvel essor au dépistage de la pathologie endométriale chez les patientes sous Tamoxifène. En effet, ce type de sonographie donne une meilleure définition de l'image avec une précision plus nette de l'état endométrial, de son épaisseur, de son écho-structure ainsi que de l'état du myomètre et de la cavité utérine (Salem, 2015).

Cet examen ne nécessite aucune préparation particulière, se pratique la vessie vide, patiente en position gynécologique. La sonde endo-vaginale préalablement recouverte d'un préservatif et enduite de gel, est introduite dans le vagin, elle se place directement au contact de l'utérus quelque soit sa position permettant ainsi une exploration facile de l'endomètre (Salem, 2015).

L'étude de l'endomètre se fait dans les plans sagittal et axial, mais la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est réalisée dans le plan sagittal, comprenant les deux feuillets de l'endomètre (double épaisseur de l'endomètre) (Timmerman et *al.*, 2000).

Une sonde est introduite dans le vagin afin d'être plus proche de l'utérus et de permettre ainsi un meilleur examen, cette technique est appelée échographie par voie vaginale. Durant cet examen, cette mesure est réalisée là où l'endomètre apparaît le plus épais, perpendiculaire à la ligne médiane de l'endomètre (Opolskiene et *al.*, 2007).

Dans le groupe de femmes à haut risque, c'est-à-dire celles dont l'épaisseur de l'endomètre est égale ou supérieure à 5 mm, une évaluation de la morphologie de l'endomètre et de la vascularisation à l'aide d'une échographie à échelle de gris et Doppler, avec ou sans utilisation supplémentaire de la sono-hystérogaphie, un échantillon du tissu de l'endomètre (biopsie) est prélevé (Epstein et *al.*, 2006)

Des examens complémentaires tels qu'une radiographie du thorax, une échographie abdominale et un scanner abdominal peuvent être réalisés afin d'exclure la présence de métastases (Karlsson et *al.*, 1995 ; Epstein et *al.*, 2002 ; Epstein et *al.*, 2006 ; Opolskiene et *al.*, 2007).

Lorsque le liquide intra cavitaire est présent, l'épaisseur des deux couches simples est mesurée et la somme est enregistrée.

Chapitre II : Matériel et méthodes

Un cancer de l'endomètre peut suspecter en échographie standard par une muqueuse hypertrophiée (voir annexe 4), une disparition de la ligne de vacuité, des contours irréguliers de l'endomètre sans clivage visible avec le myomètre témoignant d'un envahissement. L'existence d'un contraste spontané n'est pas rare (Salem, 2015).

b) L'hystéroskopie

C'est une technique ambulatoire uniquement diagnostique, permettant de visualiser directement la lésion, sa principale indication est la répétition de métrorragies chez des patientes présentant une échographie normale, elle est en général bien supportée par les patientes bien que douloureuse, l'hystéroskopie diagnostique utilise habituellement comme fluide de distension le sérum salé qui est très soluble dans le sang et de ce fait peu dangereux (Salem, 2015).

L'hystéroskopie est réalisée en ambulatoire, en utilisant en général un hystéroscope de 5,9 mm muni d'une lentille 30 et d'un canal de travail incorporé de 1,5 mm (Giancarlo et *al.*, 2006).

Le milieu de distension saline normale est administré par un dispositif péristaltique d'irrigation-aspiration, la pression endo-utérine est toujours réglée en dessous de 120 mm Hg.

Toutes les procédures sont assistées par vidéo, lors de la première hystéroskopie de base et à chaque examen de suivi, toutes les patientes subissent un prélèvement de tissu endométrial (Giancarlo et *al.*, 2006).

Les anomalies focales de l'endomètre sont échantillonnées sous vision, en utilisant des ciseaux hystéroscopiques mécaniques pour la dissection des tissus, et des pinces de préhension hystéroscopiques pour l'extraction des tissus (Giancarlo et *al.*, 2006).

c) Curetage biopsique de l'endomètre

En cas de suspicion d'anomalie endométriale, c'est le curetage biopsique surtout lorsqu'il est orienté par l'hystéroskopie qui reste pour la majorité des auteurs l'examen clé confirmant, ou infirmant une éventuelle pathologie de l'endomètre (Salem, 2015).

Technique :

Le curetage biopsique de l'endomètre consiste à dilater l'orifice du col de l'utérus pour prélever un petit échantillon de tissus de l'endomètre (paroi interne de l'utérus) au moyen d'une curette, les fragments de tissus recueillis sont destinés à être examinés au microscope dans un laboratoire d'analyse (*in* Belhaddad, 2019).

Cette analyse de la biopsie est appelée anatomopathologie, un deuxième examen anatomopathologique sera réalisé plus tard lors de l'examen de la tumeur et des ganglions lymphatiques après leur ablation chirurgicale (ESMO, 2012).

Chapitre II : Matériel et méthodes

- **Examen anatomopathologique :**

Il s'agit de l'examen des cellules tumorales en laboratoire, par dissection d'un échantillon de la tumeur (biopsie), cet examen de laboratoire est réalisé par un anatomopathologiste, qui confirmera le diagnostic de cancer de l'endomètre, et fournira davantage d'informations sur les caractéristiques du cancer.

La biopsie est réalisée généralement par hystéroscopie, une procédure qui consiste à introduire un endoscope fin dans l'utérus ainsi qu'un dispositif servant à effectuer le prélèvement, un deuxième examen anatomopathologique sera réalisé plus tard lors de l'examen de la tumeur enlevée par chirurgie.

L'anatomopathologiste évaluera la profondeur de l'envahissement de la tumeur dans le muscle de l'utérus, sa propagation au col de l'utérus, sa taille et sa localisation, son extension aux trompes de Fallope et aux ovaires, son grade, son type histologique et l'invasion lymphovasculaire (ESMO, 2012).

Les différentes variétés de cancer de l'endomètre observées à l'examen anatomopathologique :

a- L'adénocarcinome ou cancer endométrioïde : il représente 90 % des cancers de l'endomètre, selon le degré de différenciation trois variétés sont distinguées :

- ✓ les adénocarcinomes bien différenciés de grade I, ce sont des adénocarcinomes de bon pronostic.
- ✓ Les adénocarcinomes moyennement différenciés ou de grade II.
- ✓ Les adénocarcinomes de grade III sont indifférenciés et de mauvais pronostic (Salem, 2015).

b-L'adénoacanthome : les adénoacanthomes correspondent à des adénocarcinomes qui ont une composante épithéliale malpighienne mature (Salem, 2015).

c-L'adénocarcinome à cellules claires : ce sont des adénocarcinomes qui présentent des cellules néoplasiques ayant un cytoplasme important, clair et à limites nettes, selon leur degré de différenciation, ces cellules peuvent former des massifs pleins, des glandes ou des papilles (Salem, 2015).

d-Le carcinome adénosquameux : c'est une tumeur comportant deux types de structures malignes, une composante adénocarcinomateuse et une composante carcinomateuse malpighienne plus ou moins différenciée, le pronostic de ces tumeurs est généralement mauvais, il est rare (Salem, 2015).

e-Le carcinome épidermoïde : c'est un carcinome malpighien localisé à l'endomètre. Il est de fréquence relativement rare (Salem, 2015).

d) **IRM pelvienne**

Technique de réalisation des examens IRM (Taïeb *et al.*, 2002 ; Manfredi *et al.*, 2004 ; Kinkel *et al.*, 2009 ; Sala *et al.*, 2009 ; Taïeb *et al.*, 2012):

L'examen est réalisé en décubitus avec une antenne de surface (phased-array), vessie en semi-réplétion. Le champ d'exploration doit couvrir le pelvis et l'abdomen jusqu'à la veine rénale gauche incluse.

Il peut être utile de limiter les mouvements intestinaux par l'administration de 1 mg de glucagon avant l'examen s'il n'y a pas de diabète :

– Trois séquences en haute résolution en spin écho pondérées en T2 sont réalisées dans les plans axial, coronal et sagittal strict du bassin permettant un bilan global locorégional et le repérage de la totalité de la zone jonctionnelle.

L'épaisseur de coupe est de 4 à 5 mm, les dimensions des pixels acquis de l'ordre du millimètre. Sur les séquences en pondération T2, l'endomètre normal est hyper signal, la zone jonctionnelle hypo signal et le signal du myomètre est lui aussi intermédiaire plus ou moins homogène. Une quatrième séquence perpendiculaire à l'axe de l'endomètre peut être réalisée si besoin dans un plan axial ou coronal oblique ;

– L'injection de contraste est obligatoire : deux protocoles d'injection doit être validés:

- Etude dynamique après injection de Gadolinium doit être réalisée dans un plan perpendiculaire à l'endomètre et aux zones de mauvaise délimitation de l'interface myomètre-endomètre sur les séquences en T2. Six séquences de 20 secondes toutes les 30 secondes sont acquises, l'injection (3-4 cc/s) étant réalisée entre la première et la deuxième séquence,

- Réalisation d'une séquence grasse saturée deux minutes 30 après injection. Dans les deux cas, la prise de contraste de la tumeur reste inférieure à celle du myomètre. Le plan de coupe choisi est celui qui permet l'analyse de la totalité de l'interface myomètre-endomètre en étant perpendiculaire à cet interface afin de visualiser les dimensions de l'extension myométriale ;

– Etude des aires ganglionnaires jusqu'à la veine rénale gauche.

e) **Bilan d'extension**

Le bilan d'extension est un examen clinique complet ; une radiographie thoracique, une échographie trans-vaginale (obligatoires) ainsi qu'une IRM pelvienne avec injection de produit de contraste et un scanner abdominal (non obligatoires), un TDM abdomino-pelvienne et un TDM thoracique. L'examen clinique doit également comprendre une évaluation des comorbidités et une évaluation gériatrique si nécessaire (Setiawan *et al.*, 2013 ; In Delrieu, 2019 ; InBelhaddad, 2019).



*Chapitre III :
Résultats et
discussion*

Chapitre III : Résultats et discussion

L'objectif principal de notre travail a été d'évaluer le risque du cancer de l'endomètre après un traitement adjuvant au Tamoxifène, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. En raison de la situation du Covid-19 (Coronavirus), nous n'avons malheureusement pas pu assurer la partie pratique; Par conséquent, nous sommes appuyés sur une synthèse bibliographique.

- **L'incidence de cancer de l'endomètre chez les femmes traité par le Tamoxifène en fonction de la durée et la dose**

Le Tamoxifène fréquemment utilisé chez les femmes de tous âges dans le monde, en raison de son faible coût et de ses avantages connus pour les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans différents pays, et selon différents auteurs, des études présente des profils des patientes qui sont développés un cancer de l'endomètre, parmi eux, un certain nombre sont atteintes par cette maladie après un traitement par le Tamoxifène.

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau (1) ci-dessous :

Tableau 1: Profils des patientes qui sont développés un cancer de l'endomètre en États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni et Taiwan.

Auteur	Pays	Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre	Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à cause Tamoxifène	Age moyen	La dose de Tamoxifène	La durée exposition au Tamoxifène
Bernstein et al. (1999)	États-Unis	324	146	65 ans	10 à 40 mg	> 5 ans
Bergman et al. (2000)	Pays-Bas, Amsterdam	309	108	55 ans	10 à 40 mg	40 mois
Anthony et al. (2005)	Royaume-Uni	813	665	55 ans	10 à 40 mg	> 5 ans
Ju-Yin et al. (2014)	Taiwan	39411	153	≥35	10 à 30 mg	24 mois

Chapitre III : Résultats et discussion

Selon le tableau (1) toutes les patientes prendre une dose de 10 à 40 mg par jour de Tamoxifène.

L'âge moyen des patientes varie de 55 à 65 ans selon tous les auteurs, sauf de Ju-Yin et *al.*(2014) qui a marqué un âge de diagnostic de ≥ 35 ans.

Selon Bernstein et *al.* (1999), 146 femmes parmi 324 sont atteintes d'un cancer de l'endomètre après un traitement par Tamoxifène, dans une période supérieure à 5 ans.

Alors que Bergman et *al.* (2000) marqué 108 cas parmi 309 cas, cependant, Anthony et *al.* (2005) sont marqué un diagnostic de 655 parmi 813 cas.

Ju-Yin et *al.*(2014) notés le moindre nombre des cas atteintes d'un cancer de l'endomètre après un traitement par Tamoxifène, sachant qu'ils ont marqué 153 cas parmi 39411, cela revenant de l'âge et la durée d'utilisation de Tamoxifène ; âge de diagnostic ≥ 35 , et durée d'exposition au Tamoxifène de 24 mois seulement.

Les résultats de Ju-Yin et *al.*(2014), mettre le point sur l'augmentation de la durée du traitement par le Tamoxifène pour le cancer du sein qui entraîne une augmentation progressive du risque de cancer de l'endomètre.

Dans la présente étude, nous avons constaté que les femmes ayant des antécédents de cancer du sein étaient plus susceptibles de recevoir un diagnostic de carcinome de l'endomètre, ceci sera illustré dans les résultats et discussions des études suivantes :

Profile des patientes

1) Utilisation de Tamoxifène

Selon Katase et *al.* (1998), le groupe test était composé de 825 patientes atteintes d'un carcinome mammaire primitif, et avec leur utérus *in situ*. Aucun de ces patientes n'avait reçu de traitement hormonal substitutif œstrogénique.

Les patientes ont été divisées en deux groupes en fonction de l'exposition au Tamoxifène, les résultats sont présentés dans le (Tableau 2) :

Tableau 2 : Les profils des patientes en Otsuka (Japon), et les variables confusionnelles potentielles (Katase et *al.*, 1998).

Chapitre III : Résultats et discussion

Patientes utilisatrices ou non du Tamoxifène	Nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein	Age moyen (Ans)	La dose de Tamoxifène (mg)	La durée d'exposition au Tamoxifène	Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre
Utilisatrices	279	20- 91 ans	10 mg-20 mg	12 à 157 mois	4 cas
Non-utilisatrices	546	20- 91 ans			9 cas

Le tableau ci-dessus, montre que selon 825 femmes atteintes d'un carcinome mammaire, 4 cas parmi 279 patientes (ménopausées et post-ménopausées) qui utilisent le Tamoxifène sont atteintes d'un cancer de l'endomètre. Tandis que 9 cas parmi 546 patientes (ménopausées et post-ménopausées), atteintes d'un cancer de l'endomètre sans utilisation de Tamoxifène.

Le risque de cancer de l'endomètre ultérieur était plus élevé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par le Tamoxifène que chez les patientes non traitées (Fornander *et al.*, 1989 ; Fisher *et al.*, 1994).

Katase *et al.* (1998) illustrant que certains auteurs ont démontré que le carcinome de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées au Tamoxifène est plus susceptible d'être de haut grade, et d'avoir un type histologique de mauvais pronostic.

Le Tamoxifène a plusieurs effets sur les organes reproducteurs féminins. Ces effets varient en fonction de la dose, la durée d'utilisation, l'âge de la patiente et l'état de la ménopause (Katase *et al.*, 1998).

Plusieurs auteurs ont démontré que le Tamoxifène agit sur l'endomètre en tant qu'agoniste des récepteurs des œstrogènes. Le Tamoxifène a des effets oestrogéniques sur l'épithélium vaginal et l'endomètre des patientes atteintes d'un carcinome du sein (Boccardo *et al.*, 1981 ; Boccardo *et al.*, 1984)

2) La dose et la durée d'exposition au Tamoxifène

Le tableau (3) représente la dose quotidienne et cumulative des 108 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre après un traitement par Tamoxifène (Bergman *et al.*, 2000).

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau (3) : Risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation du Tamoxifène (Bergman et *al.*, 2000, modifier).

	Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre (n=299)
Utilisation de Tamoxifène	
Oui	108 cas
Non	191 cas
Dose quotidienne	
Jamais utilisé	191 cas
10 mg ou 20 mg	32 cas
30 mg	18 cas
40mg	58 cas
Doses cumulatives	
Jamais	191 cas
1 à 8953 mg	25 cas
8954 à 14 799 mg	17 cas
14 800 à 26 059 mg	22 cas
± 26060 mg	44 Cas

Selon le tableau (3), ils ont prouvé que la dose quotidienne n'a pas affecté le risque de cancer de l'endomètre, mais la dose cumulée était positivement associée au risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sous traitement du Tamoxifène (Bergman et *al.*, 2000).

Le risque de cancer de l'endomètre augmente avec la durée d'utilisation, quelle que soit la dose quotidienne, l'effet de la dose cumulée doit être interprété comme un effet de durée, et la dose quotidienne n'a pas affecté le risque de cancer de l'endomètre lorsque la durée totale d'utilisation était prise en compte (Bergman et *al.*, 2000).

Une Corrélation significativement positive avec la durée du traitement par tamoxifène a été trouvée dans cinq études (Fornander et *al.*, 1989 ; van Leeuwen et *al.*, 1994 ; Sascoet *al.*, 1996 ; Bernstein et *al.*, 1999 ; Mignotte et *al.*, 1998).

Ils ont trouvé peu de preuves que le risque excessif a disparu avec un temps plus long depuis la dernière utilisation ; Cependant, seulement 5% des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avaient arrêté le Tamoxifène au moins 2 ans avant le diagnostic (Bergman et *al.*, 2000).

Chapitre III : Résultats et discussion

La plupart des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre après le traitement par le Tamoxifène dans l'étude de Bergman et *al.* (2000) ont été diagnostiquées, alors qu'elles sont sous traitement du Tamoxifène, ou dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Deux autres études ont rapporté que le risque de cancer de l'endomètre était similaire pendant, et après le traitement par Tamoxifène (Mignotte et *al.*, 1998; Bernstein et *al.*, 1999), mais ces enquêtes comprenaient peu d'anciens utilisateurs.

3) L'âge de diagnostic et la durée d'exposition au Tamoxifène

Selon Anthony et *al.* (2005), parmi 813 patientes au Royaume-Uni, diagnostiqué par le cancer de l'endomètre, 665 parmi eux utilisatrices de Tamoxifène, et le reste des patientes utilisatrices d'autre type thérapeutique.

Le tableau (4) montre le détail de caractéristique des 665 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sous Tamoxifène selon l'âge et le statut ménopausique.

Tableau (4) : Risque de cancer de l'endomètre lié au traitement par Tamoxifène, subdivisé par âge et statut ménopausique au moment du diagnostic de cancer du sein (Anthony et *al.*, 2005, modifier).

Traitement de Tamoxifène	Le nombre des patientes
Âge au diagnostic du cancer du sein	
➤ <45 ans	
Pas de Tamoxifène	11
Tamoxifène	22
➤ 45-54 ans	
Pas de Tamoxifène	49
Tamoxifène	124
➤ 55-64 ans	
Pas de Tamoxifène	48
Tamoxifène	212
➤ 65-74 ans	
Pas de Tamoxifène	33
Tamoxifène	202
➤ ≥75 ans	
Pas de Tamoxifène	7
Tamoxifène	105

Chapitre III : Résultats et discussion

Statut ménopausique au diagnostic du cancer du sein	
➤ Préménopause	
Pas de Tamoxifène	33
Tamoxifène	69
➤ Postménopause	
Pas de Tamoxifène	109
Tamoxifène	571
➤ Statut ménopausique inconnu	
Pas de Tamoxifène	6
Tamoxifène	25

Le tableau ci-dessus illustre que l'âge le plus sensible au cancer de l'endomètre, varie entre 55 et 64 ans, où a été enregistré 212 cas.

Ainsi que, suite au tableau (4), le risque accru de cancer de l'endomètre était associé de manière significative au traitement par le Tamoxifène dans chaque groupe d'âge, moins de 45 ans aux 65 à 74 ans, Cependant ce risque plus élevé chez les patientes postménopausées par rapport aux patientes prémenopausées.

Le Tamoxifène a des effets différents sur les niveaux d'œstrogènes chez les femmes pré- et postménopausées, ce qui suggère qu'il pourrait également avoir des effets différents sur les risques de cancer de l'endomètre (Anthony et *al.*, 2005).

Une étude similaire réalisée par Ju-Yin et *al.* (2014) en Taiwan, sur 74 280 patientes traitées pour un cancer du sein, 39411 ont reçu un traitement au Tamoxifène, et 34 869 ne l'ont pas utilisé.

Au total 222 patientes développées un cancer de l'endomètre avec ou sans utilisation de Tamoxifène, le tableau (5) représente les caractéristiques de ces 222 patientes (Ju-Yin et *al.*, 2014).

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau (5) : Caractéristiques des 222 patientes avec ou sans utilisation de Tamoxifène (Ju-Yin et *al.*, 2014, modifier).

Caractéristiques	Nombre des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sous l'utilisation du Tamoxifène (N = 153)	Nombre des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sans utilisation du Tamoxifène (N= 69)
Âge		
≤ 35	4	1
> 35	149	68
Diabète		
Oui	7	6
Non	146	63
Hypertension		
Oui	19	7
Non	134	62

Sur 222 patientes, 153 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre après un traitement par Tamoxifène, chez les 153 patientes 4 patientes d'âge moins ou égale 35 ans, tandis que la généralité des patientes (149) patientes sont d'âge plus de 35 ans (Ju-Yin et *al.*,2014).

Le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein après un traitement adjuvant par Tamoxifène, est significativement plus élevé par rapport aux patientes qui ne prenaient pas de Tamoxifène (Ju-Yin et *al.*,2014).

Selon le tableau (5) Ju-Yin et *al.* (2014) illustrent que ce risque est aussi augmenté significativement pour les femmes âgées de plus de 35 ans par rapport à celles de 35 ans ou moins, pour les patientes atteintes d'un cancer du sein sous Tamoxifène. Il n'y avait pas de différences significatives dans les cas diabétiques ou hypertendus.

L'augmentation de risque du cancer de l'endomètre et liée aussi avec la durée de traitement, plus la durée et long plus le risque augmente (Ju-Yin et *al.*,2014).

4) Types histologiques de cancer de l'endomètre à cause de Tamoxifène

Selon Lebouedec et *al.* (1993) une série de 50 cas de métrorragies (tableau 6) en France apparues par rapport au traitement de Tamoxifène, l'âge moyen des patientes était de 64 ans (37 - 88 ans), 47 patientes étaient ménopausées.

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau (6):Types histologique de 50 cas de métrorragies apparues sous Tamoxifène.

Type pathologique (Lebouedec <i>et al.</i> , 1993)	Nombre de cas (Lebouedec <i>et al.</i> , 1993)
Atrophie endométriale ou matériel insuffisant	11 cas
Hyperplasie, polype ou fibromyome sous-muqueux	34 cas
Adénocarcinome endométrial	5 cas

Selon le tableau ci-dessus, l'hyperplasie, polype ou fibromyome sous-muqueux est fréquemment répété dans 34 cas des patientes sous Tamoxifène.

Ces résultats illustrent la prépondérance de l'effet « paradoxal » pro-ostrogénique du Tamoxifène : les métrorragies ont révélé une lésion organique correspondant à une prolifération de la muqueuse endométriale trois fois plus souvent que de l'atrophie, tandis que seul 5 cas d'adénocarcinome étaient enregistrés (Lebouedec *et al.*, 1993).

Le Tamoxifène a des effets différents sur les niveaux d'œstrogènes chez les femmes pré- et postménopausées, ce qui suggère qu'il pourrait également avoir des effets différents sur les risques de cancer de l'endomètre (Anthony *et al.*, 2005), donc des types histologique différents.

Une étude similaire réalisée par Peters-Engl *et al.* (1999) en Lainz (Autriche), montre que les cancers de l'endomètre, que les patientes aient pris ou non du Tamoxifène, sont majoritairement des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés diagnostiqués au stade I de la FIGO, devant des métrorragies,

D'après Peters-Engl *et al.* (1999), sur 4109 femmes atteintes d'un cancer du sein, 1701 patientes sont traitées par le Tamoxifène, et 2408 patientes utilisant d'autre type thérapeutique.

Au total 25 patientes diagnostiqués par le cancer de l'endomètre après un cancer du sein, 8 cas étaient traitées par le Tamoxifène, et 17 cas n'ont pas utilisé le Tamoxifène comme un traitement thérapeutique de cancer de sein (Peters-Engl *et al.* 1999).

Les caractéristiques cliniques et pathologiques des 25 femmes ayant des antécédents de cancer du sein qui ont développé par la suite un cancer de l'endomètre sont répertoriées dans le tableau (7).

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau (7) :Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre après un cancer du sein (Peters-Engl et al., 1999, modifier).

Cancer d'endomètre	Nombre de cas sous Tamoxifène N = 8 cas	Nombre de cas sans Tamoxifène N = 17 cas
Stade FIGO		
I	7	13
II	0	2
III	0	2
IV	0	0
Inconnue	1	0
La morphologie		
Adénocarcinome endométrioïde	7	13
Carcinome adénoquameux	0	3
Inconnue	1	1
Le grade		
G1	5	4
G2	2	5
G3	0	4
Inconnue	1	4

Selon le tableau (7) la distribution des stades (FIGO) et la morphologie des cancers de l'endomètre n'ont pas montré de différences entre le groupe exposé au Tamoxifène et l'autre groupe.

Les cancers de l'endomètre liés au Tamoxifène sont des tumeurs de type endométrioïde à un stade précoce, bien différenciées et pronostiquement favorables (Bergman et al., 2000).

5) Les facteurs de risque associés au traitement avec le Tamoxifène

Une étude réalisée par Bernstein et al. (1999) en États-Unis, examiner la relation entre l'utilisation du Tamoxifène, et le développement ultérieur d'un cancer de l'endomètre. Cette étude a également été conçue pour déterminer si la thérapie de remplacement des œstrogènes (ERT) ou l'utilisation de contraceptifs oraux, modifient toute relation observée.

Chapitre III : Résultats et discussion

D'après Bernstein et *al.* (1999), 324 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre après un cancer du sein, 146 femmes avaient un cancer de l'endomètre après un traitement de Tamoxifène, et 178 femmes avaient un cancer de l'endomètre sans utilisation de Tamoxifène.

Les résultats de l'association entre la durée d'utilisation de Tamoxifène et le risque de cancer de l'endomètre sont représentés dans tableau (8).

Tableau (8) : La durée de traitement par Tamoxifène chez 146 patientes dans le comté de Los Angeles (Bernstein et *al.*, 1999, modifier).

Durée d'exposition au Tamoxifène	Nombre des patientes (n= 324)
Nb de patientes qui utilise le Tamoxifène	
Oui	146
Non	178
La durée utilisation de Tamoxifène	
1-12 mois	37
13-24 mois	29
25-60 mois	57
> 60 mois	22
Durée inconnue	1
Total	146

Selon le tableau (8) la durée d'utilisation de Tamoxifène chez 146 femmes est d'une année à plus de 5 ans.

le tableau (8) montre que le risque est multiplié par quatre du cancer de l'endomètre chez les femmes avec plus de 5 ans d'exposition, le Tamoxifène a été associé à une augmentation plus modeste du risque pour les femmes ayant 2 à 5 ans d'utilisation et n'était pas lié au risque chez les femmes avec une durée plus courte (Bernstein et *al.*, 1999).

Les femmes traitées par Tamoxifène présentaient un risque plus élevé de cancer de l'endomètre que celles qui n'avaient pas pris de Tamoxifène (Bernstein et *al.*, 1999).

Cependant, le Tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre est cohérent avec les données sur les effets de type œstrogène connus du Tamoxifène chez les femmes. Le Tamoxifène semble avoir une affinité sélective pour le tissu endométrial, et chez les femmes préménopausées, agit directement sur les ovaires pour stimuler la biosynthèse des œstrogènes et augmenter les taux plasmatiques d'œstrogène (Groom et *al.*, 1976).

Chapitre III : Résultats et discussion

Chez les femmes ménopausées, bien que le Tamoxifène puisse avoir un léger effet supprimeur sur les taux d'œstrogènes circulants, ce faible taux œstrogénique peut permettre l'activation et l'augmentation de la synthèse des récepteurs endométriaux des œstrogènes, et de la progestérone par le Tamoxifène.

Le Tamoxifène est également associé à un épaissement de l'endomètre, une hyperplasie de l'endomètre et des polypes endocervicaux et endométriaux, peut donc avoir un effet stimulant direct sur le corps utérin et l'endomètre (Kedar et *al.*, 1994).

Les femmes avec plus de 8 ans d'utilisation de l'ERT avaient plus de quatre fois plus de risque que les femmes non exposées (Bernstein et *al.*, 1999).

Il est noté que 14 cas et 9 sujets témoins ont utilisé l'ERT après leur diagnostic de cancer du sein.

Bernstein et *al.* (1999), ont observé un risque élevé pour toute utilisation d'ERT dans les 5 ans suivant le diagnostic de cancer de l'endomètre ou la fin de la période de suivi (pour les sujets témoins), ainsi que pour l'utilisation d'ERT qui a pris fin plus de 5 ans avant le diagnostic de cancer de l'endomètre ou la fin de la période de suivi (tableau 9).

Tableau (9): Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associés à des expositions sélectionnées chez les patientes ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein (Bernstein et *al.*, 1999, modifier)

Exposition	Nombre de patientes cas
Contraceptifs oraux	
Non	278
Oui	30
Inconnu	16
Utilisation d'hormones exogènes :	
Thérapie de remplacement des œstrogènes (ERT)	
Non	
Oui	150
Inconnu si utilisé	134
1-12 mois	34
13-48 mois	27
49-96 mois	25
97 mois	19
Durée inconnue	51
	12

Chapitre III : Résultats et discussion

Traitement hormonal substitutif combiné	
Non	
Oui	150
Inconnue si utilisé	23
	34

Peu de femmes (23 cas) étaient connues pour avoir utilisé un THS ; parmi ceux-ci, 17 patients cas avaient déjà utilisé l'ERT.

Dans l'ensemble, l'utilisation d'un THS était associée à une augmentation modeste du risque de cancer de l'endomètre. Cependant, parmi les femmes n'ayant jamais été exposées à l'ERT, l'utilisation d'un THS n'était pas associée à un risque accru de cancer de l'endomètre (Bernstein et *al.*, 1999).

Ils ont examiné les effets combinés du traitement au Tamoxifène et de l'ERT sur le risque de cancer de l'endomètre. En comparant les femmes selon qu'elles avaient déjà utilisé l'un ou l'autre des médicaments, Ils ont observé aucune augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes qui avaient déjà utilisé du Tamoxifène mais n'avaient jamais utilisé l'ERT par rapport aux femmes non exposées à l'un ou l'autre de ces médicaments.

Celles qui n'utilisaient que l'ERT présentaient un risque accru de 60 % de cancer de l'endomètre, tandis que les femmes qui avaient utilisé les deux médicaments présentaient un risque considérablement accru de cancer de l'endomètre (Bernstein et *al.*, 1999).

Les résultats de Bernstein et *al.* (1999), suggèrent que la relation entre l'utilisation de Tamoxifène et le risque ultérieur de cancer de l'endomètre est considérablement modifiée par l'utilisation de l'ERT. En l'absence de cette exposition, le Tamoxifène peut n'être associé qu'à une augmentation modeste du risque.

Parmi les femmes sans antécédents d'exposition à l'ERT, seules celles ayant plus de 5 ans d'exposition au Tamoxifène semblent présenter un risque accru de cancer de l'endomètre, Les résultats de Bernstein et *al.* (1999), montrant aussi une réduction d'environ 40 % du risque de cancer de l'endomètre associé à l'utilisation de contraceptifs oraux est cohérent avec la littérature existante sur ce sujet (Grady et *al.*, 1996).

Plusieurs études ont démontré que l'hormonothérapie substitutive utilisant des œstrogènes sans opposition de progestérone, augmente le risque de carcinome de l'endomètre (Ziel et *al.*, 1975 ; Bergkvist et *al.*, 1988).

Plusieurs études (Katase et *al.*, 1998 ; Bernstein et *al.*, 1999 ; Peters-Englet *al.*, 1999 ; Bergman et *al.*, 2000 ; Anthony et *al.*, 2005 ; Ju Yin et *al.*, 2014) ont démontré que les

Chapitre III : Résultats et discussion

patientes aux antécédents de cancer du sein, étaient à plus haut risque de développer un cancer de l'endomètre que les femmes de la population générale, cet effet cancérigène augmente considérablement sous influence des facteurs telle que l'âge, la durée d'administration, l'exposition oestrogénique exogène.....).

Cette association de cancer du sein et cancer de l'endomètre pourrait être liée au fait que ces deux pathologies partagent des facteurs de risque identiques : l'âge, obésité, le traitement hormonal substitutif, les mutations génétique.....).

Les résultats de Bernstein et *al.* (1999), évaluant l'effet principal du Tamoxifène sur le risque de cancer de l'endomètre sont cohérents avec la majorité des études cas-témoins de la littérature, celle-ci montrent que l'augmentation de la durée du traitement par le Tamoxifène pour le cancer du sein entraîne une augmentation progressive du risque de cancer de l'endomètre (van Leeuwen et *al.*, 1994 ; Mignotte et *al.*, 1998).

Dans une étude de Bergman et *al.* (2000),rapporte que le risque de cancer de l'endomètre semble augmenté avec la durée d'emploi du Tamoxifène, et leur dose cumulée, c'est particulièrement vrai pour une durée de prescription du Tamoxifène supérieure à 5ans, avec des risques relatifs qui doublent au minimum.

Cependant, des études démontrées précédemment par Anthony et *al.* (2005) et Ju-Yin et *al.* (2014), que l'âge est en relation avec le statut ménopausique, les femmes âgées et ménopausiques sont plus subtiles avoir un cancer de l'endomètre après un cancer du sien sous Tamoxifène que d'autre.

Chez les femmes préménopausées, il agit directement sur les ovaires pour stimuler la biosynthèse des œstrogènes et augmenter les taux plasmatiques d'œstrogène, tandis que pour les femmes ménopausées, bien que le Tamoxifène puisse avoir un petit effet suppressif sur les taux d'œstrogènes circulants, ce faible environnement oestrogénique peut permettre l'activation et l'augmentation de synthèse des récepteurs endométriaux des œstrogènes et de la progestérone (Bernstein et *al.*,1999).

Certaines situations responsables d'une hyperoestrogénie, sont bien connues pour être un risque de cancer de l'endomètre, tel que THS et l'ERT (Bernstein et *al.*1999).



Conclusion

Conclusion

Conclusion

Le risque de cancer de l'endomètre sous Tamoxifène est largement contrebalancé par le bénéfice attendu de ce médicament, il est considéré comme un traitement adéquat pour le cancer du sein, en raison de son faible coût et de ses avantages connus.

Ce travail discute, dans une étude de synthèse, le risque de cancer de l'endomètre sous Tamoxifène qui est faible par rapport au risque « classique » de cancer de l'endomètre.

Tout d'abord, le Tamoxifène a plusieurs effets sur les organes reproducteurs féminins, il agit sur l'endomètre en tant qu'agoniste des récepteurs des œstrogènes.

Cependant, il faut prendre en compte l'âge de patiente, la durée du traitement, la dose cumulative, ainsi d'autres facteurs hyperœstrogéniques pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes traitées par le Tamoxifène.

En revanche, l'utilisation de l'ERT et l'obésité, tous deux des facteurs de risque de cancer de l'endomètre établis, et des marqueurs de l'exposition aux œstrogènes, modifient considérablement l'association entre l'utilisation du Tamoxifène et le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans l'ensemble, la majorité des cancers de l'endomètre sous Tamoxifène sont des adénocarcinomes endométrioïdes de grade et stade bas, mais cela n'empêche pas l'apparition des cancers de l'endomètre sous Tamoxifène avec un mauvais pronostic, et de stade élevé ce qui entraînant une diminution de la survie spécifique dans certaines études.

Par conséquent, l'action de type œstrogénique du Tamoxifène au niveau de l'utérus est responsable de différentes pathologies bénignes et/ou malignes.

Recommandation :

Nous proposons un examen annuel, après l'évaluation pré-thérapeutique de la cavité utérine. Tout symptôme à type de métrorragies ou de douleurs pelviennes doit être exploré rapidement sans attendre la date du rendez-vous périodique pour faire les examens nécessaires.

Un suivi gynécologique régulier peut être obligatoire pour les femmes ayant trois ans ou plus d'utilisation du Tamoxifène, âgées de plus de 35 ans.

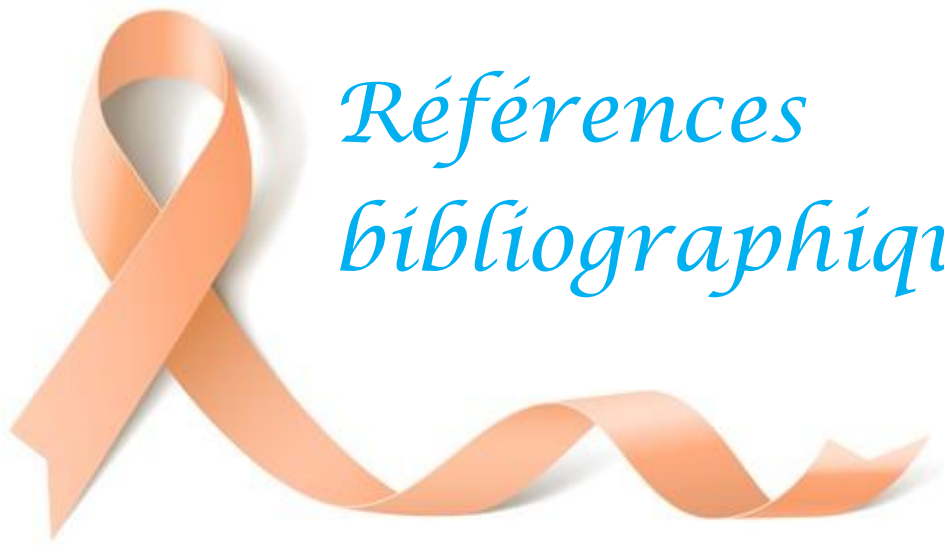
Un suivi régulier de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes atteintes d'un cancer du sein prenant du Tamoxifène peut jouer un rôle important dans le diagnostic précoce du carcinome de l'endomètre, il faut subir un examen pelvien et un dépistage cytologique et/ou histologique, l'exploration hystéroscopique de la cavité utérine et de l'endomètre chaque

Conclusion

année, même s'elles ne présentaient aucun symptôme, et quelles que soient la posologie et la durée d'administration du Tamoxifène.

Dans le cadre de la pathologie endométriale, l'IRM présente un bon intérêt de diagnostic du cancer de l'endomètre, bien qu'un bilan d'extension suggérer.

Une sensibilisation accrue parmi les prestataires de soins gynécologiques peut aider à diagnostiquer précocement le cancer de l'endomètre.



*Références
bibliographique*

Références

- 1- Achahour S., 2015. La ménopause aspect physiologique, thérapeutique et impact psychique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat. Pp : 69.
- 2- Alain R., Sylvie Th., 2006. Anatomie et physiologie, Elsevier Masson, Paris. Pp: 318.
- 3- Alicja P., 2019. Pharmacocinétique et pharmacogénétique du tamoxifène et du létrozole chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. Thèse du doctorat en pharmacologie Université Toulouse 3 - Paul Sabatier. Pp: 281.
- 4- Andersson H., Helgestam M., Zebrowska A., Olovsson M., Brittebo E., 2010. Tamoxifen-induced adduct formation and cell stress in human endometrial glands. *Drug Metab Dispos*; 38: 200-207.
- 5- Anthony J. S., Michael E. J., 2005. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case-Control Study. *Journal of the National Cancer Institute*; 97: 375-384.
- 6- Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E., Vergote I., 2005. Endometrial cancer. *Lancet*; 366: 491-505.
- 7- Belhaddad E. H., 2019. La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017. Thèse du doctorat en médecine université Cadi ayad. Pp: 209.
- 8- Benamar F., 2018. Complications infectieuses et non infectieuses du dispositif intra-utérine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V de Rabat. Pp: 104.
- 9- Benz C., Gandara D., Miller B., Drakes T., Monroe S., Wilbur B., DeGregorio M., 1987. Chemoendocrine therapy with prolonged estrogen priming in advanced breast cancer. *Cancer Treatment Reports*; 71: 283-289.
- 10- Bergkvist L., Persson I., Adami H. O., Schairer C., 1988. Facteurs de risque du cancer du sein et de l'endomètre dans une cohorte de femmes traités avec des œstrogènes de la ménopause. *Int J Epidemiol*; 17: 732-737.
- 11- Bernard P., Brun J. L., Challier J. C., D'anjou J., Ferré F., Guiochon-Mantel A., Ledée-Bataille N., Merviel Ph., Perrot-Appianat M., Sevestre H., 2009. L'endomètre présent et avenir. *John Libbey Eurotext-Paris* .Pp: 401.
- 12- Bernstein L., Deapen D., Cerhan J. R., Schwartz S. M., Liff J., McGann-Maloney E., Perlman J. A., Ford L., 1999. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Natl Cancer Inst* ; 91: 1654-1662.
- 13- Bland A. E., Calingaert B., Secord A. A., Lee P. S., Valea F. A., Berchuck A., Soper J. T., Havrilesky L., 2009. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecologic Oncology*; 112: 150-154.

- 14- Blandine C., Xavier C., 2012, Gynécologie Obstétrique. *Vernazobres-Grego*. Pp: 573.
- 15- Boccardo F., Bruzzi P., Rubagotti A., Nicolo G., Rosso R., 1981. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelial in breast cancer patients. *Oncology*; 38: 281-285.
- 16- Boccardo F., Guarneri D., Rubagotti A., Casertelli G. L., Bentivoglio G., Conte N., et al., 1984. Endocrine effects of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Tumori*; 70: 61-68.
- 17- Brigitte L., Catteau-Jonard S., Geoffroy R., 2012, Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. *Elsevier Masson*, Paris. Pp: 304.
- 18- Butta A., Machennan K., Flanders K. C., Sacks N. P., Smith I., McKinna A., Dowsett M., Wakefield L. M., Sporn M. B., Baum M. et al., 1992. Induction of transforming growth factor β 1 in human breast cancer in vivo following Tamoxifen treatment. *Cancer Res*; 52: 4261-4264.
- 19- Cano A., Hermenegildo C., 2000. The endometrial effects of SERMs. *Human reproduction Update*; 6: 244-254.
- 20- Cédric B., 2014. Cancer du col utérin de stade débutant et dissémination ganglionnaire : analyse informatique détaillée du réseau vasculaire lymphatique global sur tissus cervicaux humains. Thèse du doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques Université de Liège. Pp: 140.
- 21- Chu W., Fyles A., Sellers E.M., McCready D. R., Joan M., Tuya P., Narod S. A., 2007. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis*; 28: 2139-2142.
- 22- Claire F., 2012. l'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements. quel est le rôle du pharmacien officinal?. Thèse du doctorat en pharmacie université joseph fourier. Pp: 121.
- 23- Coulibaly Z., 2017. Cancer du sein en chirurgie generale du chu.gt. Thèse du doctorat en médecine université des sciences techniques et des technologies de bamako. Pp: 87.
- 24- Cuzick J., Forbes J. F., Sestak I., Cawthorn S., Hamed H., Holli K., Howell A., 2007. Long-Term Results of Tamoxifen Prophylaxis for Breast Cancer--96-Month Follow-up of the Randomized IBIS-I Trial. *Natl. Cancer Inst*; 99: 272-282.
- 25- Cuzick J., Forbes J., Edwards R., Baum M., Cawthorn S., Coates A., et al., 2002. First results from the international Breast Cancer intervention study (IBIS-I): à randomised prevention trail. *Lancet*; 360: 817-824.
- 26- Dadoune J. P., Siffroi J. P., Hadjlsky P., 1990. Histologie. *Flammarion Médecine-sciences*. Pp: 371.

- 27- De Crémoux P., Magdelenat H., Calvo F., 1995. Le sein. *ESKA*, paris. Pp: 640.
- 28- Desjardins s, 2010. analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec brca1 et brca2. faculté de médecine à université de laval québec, 215.
- 29- Deligdisch L., Kalir T., Cohen C. J., De Latour M., Le Bouedec G., Penault-Llorca F., 2000. Endometrial histopathology in 700 patientstreated with tamoxifen for breast cancer.*Gynecol Oncol*; 78: 181-186.
- 30- Delrieu A., 2019. Valeur pronostique de la signature moleculaire cinsarc dans les carcinomes de l'endomètre de stade precoce. Thèse du doctorat en médecine université toulouse iii – paul sabatier. Pp: 95.
- 31- Descamps P., Catala L., Lefebvre C., Cellier P., BouSSION F., Anglade E., Crouet A., Geoffrion H., Neven P., Cutuli B., 2005. Traité de gynécologie. *Flammarion Médecine-Science* ; chapitre 42 ; Pp: 571.
- 32- Elkas J., Armstrong A., Pohl J., Cuttitta F., Martínez A., Gray K., 2000. Modulation of endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by Tamoxifen. *Obstet Gynecol*; 95:697-703.
- 33- Epstein E., Skoog L., Isberg PE., De Smet F., De Moor B., Olofsson P. A., Gudmundsson S., Valentin L., 2002. Un algorithme comprenant les résultats de l'échographie Doppler à l'échelle des gris et de la puissance pour prédire le cancer de l'endomètre chez les femmes présentant un saignement post-ménopausique. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20: 370-376.
- 34- Epstein E., Valentin L., 2006. Morphologie d'échographie en niveaux de gris en présence ou en l'absence de liquide intrautérin et de vascularisation, évaluée par Doppler couleur pour la discrimination entre l'endomètre bénin et malin chez les femmes présentant un saignement post-ménopausique. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 28: 89-95.
- 35- ESMO (European Society for Medical Oncology), 2012. Cancer de l'endomètre: un guide pour les patientes. Basé sur les recommandations de l'ESMO. v.2012.1. Pp: 34.
- 36- Filardo E. J., Quinn J. A., Bland K. I., Frackelton A. J., 2000. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Mol Endocrinol*; 14: 1649-1660.
- 37- Fisher B., Costantino J. P., Redmond C. K., Fisher E. R., Wickerham D. L., Cronin W. M., et al., 1994. Cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées au Tamoxifène : résultats du National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.*J Natl Cancer Inst*; 86 : 527-537.

- 38- Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., Cecchini R. S., Cronin W. M., Robidoux A., Bevers Th. B., Kavanah M. T., Atkins J. N., Margolese R. G., Runowicz C. D., Joan M. J., Ford L. G., Norman W., 2005. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J. Natl Cancer Inst*; 97: 1652-1662.
- 39- Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al., 1989. «Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers». *Lancet*, 1; 117-120.
- 40- Gardez S., 2016. Les principaux traitements alternatifs de la ménopause : phytothérapie, aromathérapie et homéopathie. Thèse de doctorat en pharmacie Université de Lille 2. Pp: 170.
- 41- Gerard J. T., Derrickson B., 2017. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2Ed.de-boeck supérieur sa. Pp: 824.
- 42- Giancarlo G., Fulvia C., Giovanna C., Giulia S., Giulio N., Massimo L., 2006. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecologic Oncology*; 101: 269-273.
- 43- Gottardis M. M., Robinson S. P., Satyaswaroop P. G., Jordan V. C., 1988. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res*; 48: 812-815.
- 44- Gracia E. G., 2006. Effet aigu et chronique du Tamoxifène sur la repolarisation cardiaque chez la souris. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en pharmacie Université de Montréal. Pp: 88.
- 45- Grady G., Ernster V. L., 1996. Endometrial cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: *Saunders*. Pp: 1058-1089.
- 46- Groom G. V., Griffiths K., 1976. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J Endocrinol*; 70:421-428.
- 47- Günter E., Mustea A., Clemens T., 2020. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers*; 12:1-11.
- 48- Hachisuga T., Tsujioka H., Horiuchi S., Udou T., Emoto M., Kawarabayashi T., 2005. K-ras mutation in the endometrium of tamoxifen-treated breast cancer patients, with a comparison of tamoxifen and toremifene. *Br J Cancer*; 92: 1098-1103.
- 49- Haddad S., Fedida B., Beldjord S., Benjoar M., Thomassin I., Bazot M., 2016. cancer de l'endomètre. *Hôpital Tenon-Paris*. Pp: 43.

- 50- Hall J. M., McDonnell D.P., 1999. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ER alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*; 140: 5566-5578.
- 51- Hemsell D. L., Grodin J. M., Brenner P. F., Siiteri P. K., MacDonald P. C., 1974. Plasma precursors of oestrogen.correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab*; 38: 476-479.
- 52- Holtz D., Ramondetta L. M., Burke T. W., Palazzo J. P., Dunton C. J., Atkinson E. N., Broaddus R. R., 2002. PTEN expression in tamoxifen-associated endometrial cancers. *Anticancer Res*; 22: 2945-2948.
- 53- Institut national du cancer (INC), 2013. Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, *INCa*. Pp. 118.
- 54- Jordan V. C., 2001. Selective estrogen receptor modulator: a personal perspective. *Cancer Res*; 61: 5683-5687.
- 55- Jost S., Heitz D., 2015. Cancer de l'endomètre. *Traité de médecine AKOS*; 18 : 1-8.
- 56- Judith C., 2010. Interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le tamoxifène : où en est-on ?. Thèse du doctorat en pharmacie Université Joseph Fourier. Pp: 124
- 57- Ju-Yin Ch., Shou-Jen K., Yung-Po L., Itzhak A., Alexander S., Yan-gao H., Ciaran M., Jianlian W., Ming-Chih Ch., Horng-Der T., Shou-Tung Ch., Yi-Hsuan H., 2014. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of Tamoxifen use: a population based study. *Journal of Cancer*; 5: 151-155.
- 58- Bergman L., Beelen M. R., Gallee M. W., Hollema H., Benraadt J., Leeuwen F. E van., and the Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group., 2000. Risk and prognosis of endometrial cancer after Tamoxifen for breast cancer. *The lancet*; 356: 881-887.
- 59- Karin T. R., Simm J., Suhorutshenko M., Salumets A., Metsis M., 2013. Changes in the Transcriptome of the Human Endometrial Ishikawa Cancer Cell Line Induced by Oestrogen, Progesterone, Tamoxifen, and Mifepristone (RU486) as Detected by RNA -Séquençage. *PLoS ONE*; 8 (7): e68907.
- 60- Karlsson B., Granberg S., Wikland M., Ylöstalo P., Torvid K., Marsal K., Valentin L., 1995. Échographie transvaginale de l'endomètre chez les femmes présentant un saignement post ménopausique - étude multicentrique réalisée dans les pays nordiques. *Am J Obstet Gynecol*; 172: 1488-1494.
- 61- Kalluri R., Zeisberg M., 2006. Fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer*; 6: 392-401.

- 62- katase K., Sugiyama Y., Hasumi K., Yoshimoto M., Kasumi F., 1998. Tamoxifène et risque de carcinome de l'endomètre. *Cancer*; 82: 1698-1703.
- 63- Kedar R. P., Bourne T. H., Powles T. J., Collins W. P., Ashley S. E., Cosgrove D. O., et al., 1994. Effects of Tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*; 343: 1318-1321.
- 64- Ki-Chan A., 2006. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes. *Asian Spine journal*; 10: 787-791.
- 65- Kinkel K., Forstner R., Danza F. M., et al., 2009. European Society of Urogenital Imaging. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*; 19: 1565-1574.
- 66- Lansac J., 2018. Cancer de l'endomètre. *Gynécologie pour le praticien* 9 édition ; chapitre 9 : Pp: 125-136 .
- 67- Lifeng F., Jiaqiu L., Lixian Y., Libo Z., Xiufeng H., Shuzheng Z., Likang L., Zhinong J., Tingting J., Wenxia X., Xian W., et Hongchuan J., 2017. Tamoxifen activates Nrf2-dependent SQSTM1 transcription to promote endometrial hyperplasia. *Theranostics*; 7: 1890-1900.
- 68- Lin S. L., Yan L. Y., Zhang X. T., et al., 2010. ER-alpha36, a variant of ER-alpha, promotes Tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *PLoS One*; 5:e9013.
- 69- Lopes P., Trémollières F., 2015. Traitement hormonal de la ménopause. *La revue du praticien Médecine générale* ; Tome 29, N°952 ; 857-62.
- 70- Love R. R., Barden H. S., Mazess R. B., Epstein S., Chappell R. J., 1994. Effect of Tamoxifen on Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women After 5 Years. *Arch Intern Med*. 28; 154: 2585-2588.
- 71- Manfredi R., Mirk P., Maresca G., et al., 2004. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*; 231: 372-378.
- 72- Mc Donnell D. P., Connor C. E., Wijavaratne A., Ching-Yi Ch., John D. N., 2002. Definition of the molecular and cellular mechanisms underlying the time selective agonist/antagonist activities of selective estrogen receptor modulators. *Recent Prog Horm Res*; 57: 295-316 .
- 73- Mendibi S. R., 2006 . Cancer du tractus génital féminin à la maternité principale de Yaoundé : Aspect épidémiologiques et cliniques. Thèse de doctorat université de médecine et science biomédicales à Yaoundé. Pp: 58.

- 74- Mignotte H., Lasset C., Bonadona V., Lesur A., Luporsi E., Rodier J. F., et al., 1998. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Int J Cancer*; 78: 325-330.
- 75- Morello K. C., Gregory T. W., DeGregorio M. W., 2003. pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet*; 42: 361-372.
- 76- Mourits M. J., Ten Hoor K. A., van der Zee A. G., Willemse P. H., de Vries E. G., Hollema H., 2002. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol*; 55: 514-519.
- 77- Noël G., Genestie C., Votadoro A., 2003. Cancerologie. Université Pierre et Marie Curie ; chapitre 9 : Pp: 298.
- 78- Oesterreich S., Zhang Q., Hopp T., Fuqua S. A., Michaelis M., Zhao H. H., Davie J. R., Osborne C. K., Lee A. V., 2000. Tamoxifen-bound estrogen receptor (ER) strongly interacts with the nuclear matrix protein HET/ SAF-B, a novel inhibitor of ER-mediated transactivation. *Mol Endocrinol*; 14:369-381.
- 79- OncoBn, 2017. Cancers de l'endomètre : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Pp : 20.
- 80- Opolskiene G., Sladkevicius P., Valentin L., 2007. Évaluation par ultrasons de la morphologie et de la vascularisation de l'endomètre afin de prédire les tumeurs malignes de l'endomètre chez les femmes atteintes de saignements postménopausiques et d'épaisseurs sonographiques de l'endomètre $\geq 4,5$ mm .*Ultrasound Obstet Gynecol*; 30: 332 -340.
- 81- Osborne C. K., Boldt D. H., Clark G. M., Trent J. M., 1983. Effects of Tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics: accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res*; 43: 3583-3585.
- 82- Parkin D., Whelan S., Ferlay J., 1997. Cancer incidence in five continents. *IARC Lyon*; volum 6.
- 83- Patterson J. S., 1981. Clinical aspects and development of antiestrogen therapy: a review of the endocrine effects of Tamoxifen in animals and man. *J Endocrinol* 89: 67-75.
- 84- Prasad M., Wang H., Douglas W., Barakat R. R., Ellenson L. H., 2005. Molecular genetic characterization of Tamoxifen-associated endometrial cancer. *Gynecol Oncol*; 96 :25-31.
- 85- Puddu M., Tafforeau J., 2004. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Bruxelles (Belgique) Institut Scientifique de Santé Publique ; Section d'Epidémiologie. Pp: 268.

- 86- Raja A. A., 2014. Prise en charge laparoscopie des cancers de l'endomètre. Thèse de doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad, faculté de médecine et pharmacie à Marrakech Pp: 164.
- 87- Rong H. U., Leena H. C., Robert C., 2015. Mécanismes moléculaires du cancer de l'endomètre associé au Tamoxifène .*Oncol Lett*; 9: 1495-1501.
- 88- Sala E., Crawford R., Senior E., et al., 2009. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*; 19: 141-146.
- 89- Salem A., 2015. Tamoxifène et endomètre chez la femme non ménopausée. Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Pp: 523.
- 90- Sasco A. J., Ah-song R., Gendre I., 1997. Endométrail cancer and Tamoxifen. Discussion of a series of cases. *Bull cancer*; 84: 51-60.
- 91- Sasco A. J., Chaplain G., Amoros E., Saez S., 1996. Endometrial cancer following breast cancer: effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology*; 7: 9-13.
- 92- Schapira D. V., Kumar N. B., Lyman G. H., Cavanagh D., Roberts W. S., Lapolla J., 1991. Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA*; 266: 1808-1811.
- 93- Serron J., Bats A. S., Chammig's F., Ngo C., Besaid C., Douay-Hauser N., Le frère-Belda. M. A., Combe P., Durdux C., Weinmann P., Lécuru F., 2015. Cancer de l'endomètre : diagnostic et bilan préthérapeutique. *Gynécologie*; 30: 1-8.
- 94- Setiawan V. W., Yang H. P., Pike M. C., McCann S. E., 2013. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. *J Clin Oncol*; 31: 2607-2618.
- 95- Simak A., Coombes R. C., 2002. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nature Rev Cancer*; 2: 101-112.
- 96- Swerdlow A. J., Jones M. E., 2005. Traitement au Tamoxifène pour le cancer du sein et le risque de cancer de l'endomètre: une étude cas-témoins. *J Natl Cancer Inst*; 97: 375-384.
- 97- Taïeb S., Moisan S., Narducci F., Chevalier A., Ceugnart L., Leblanc E., 2004. Cancers de l'endomètre : quelle imagerie ?. *La Lettre du Gynécologue* ; n° 293: 13-15.
- Seki H., Azumi R., Kimura M., Sakai K., 1997. Stromal invasion by carcinoma of the cervix: assessment with dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*; 168: 1579-1585.
- 98- Taïeb S., Rocourt N., Narducci F., Ceugnart L., 2012. Imagerie des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer*; 99: 13-20.

- 99- Tamm-Rosenstein K., Simm J., Suhorutshenko M., Salumets A., Metsis M., 2013. Changes in the Transcriptome of the Human Endometrial Ishikawa Cancer Cell Line Induced by Oestrogen, Progesterone, Tamoxifen, and Mifepristone (RU486) as Detected by RNA - Séquençage. *PLoS ONE*; 8 (7): e68907.
- 100- Timmerman D., Valentin L., Bourne Th., Collins W. P., Verrelst H., Vergote I; Groupe international d'analyse des tumeurs ovariennes (IOTA)., 2000. Termes, définitions et mesures décrivant les caractéristiques sonographiques des tumeurs annexielles: avis consensuel du groupe international IOTA. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 16: 500-505.
- 101- Thomas P., Pang Y., Filardo E. J., Dong J., 2005. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology*; 146: 624-632.
- 102- Törnberg S. A., Carstensen J. M., 1994. Relationship between quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47000 women followed for 25 years. *Br J cancer*; 69: 358-361.
- 103- Tortora D. J., Derrickson B., 2017. Anatomie et physiologie humaine. 2 Ed. Chapitre 23. *Boeck*. Pp: 676.
- 104- Tortora, G.J., Grabowski S.R. (2001), "Principe d'anatomie et de physiologie", Les Éditions du Renouveau Pédagogique, Saint-Laurent, CAN.
- 105- Tortora g.j, et Derrikson b, 2010. manuel d'anatomie et de physiologie humaines essentiel d'anatomie et physiologie. boeck université, 594.
- 106- Tsai Chia-L., Wu Hsien-M., Chiao-Yun L., Yi-Jun L., Chao A., Tzu-Hao W., Hsueh S., Chyong-Huey L., Hsin-Shih W., 2013. Estradiol and Tamoxifen Induce Cell Migration through GPR30 and Activation of Focal Adhesion Kinase (FAK) in Endometrial Cancers with Low or without Nuclear Estrogen Receptor α (ER α). *PLoS ONE*; 8(9):e72999).
- 107- Van Leeuwen F. E., Benraadt J., Coebergh JW. W. et al., 1994. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*; 343: 448-452.
- 108- Vivacqua A., Bonofiglio D., Recchia A. G., Musti A. M., Picard D. et al., 2006. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17 β -estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Mol Endocrinol*; 20: 631-646.
- 109- Watts C.K.W., Sweeney K.J.E., Warl-ters A., Musgrove E. A., Sutherland R. L., 1994. Antiestrogen regulation of cell cycle progression and cyclin D1 gene in MCF7 humane breast cancer cells. *Breast cancer Research and Treatment*; 31: 95-105.
- 110- Wiebe V. J., Christopher C. B., DeGregorio M. W., 1988. Clinical Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Pharmacokinetics*; 15: 180-193.

- 111- William Ch., Fyles A., Sellers E. M., McCready D. R., Joan M., Tuya P., Steven A. N., 2007. Association entre le génotype CYP3A4 et le risque de cancer de l'endomètre après l'utilisation du Tamoxifène. *Carcinogenesis*; 28: 2139-2142.
- 112- Wintson R., Kao P. C., Kiang D. T., 1994. Regulation of insulin-like growth factors by antiestrogen. *Breast Cancer Res Treat*; 31: 107-115.
- 113- Yasue A., Hasegawa K., Udagawa Y., 2011. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Hum Cell*; 24: 65-73.
- 114- Yin-Yan H., Bin C., Yi-Xia Y., Xue-Lian L., Xiao-Ping W., 2009. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Science*; 100: 1051-1061.
- 115- Zhuo W., Satoru K., Yoshiko M., Masahiro T., Masaaki T., Noriyuki Y., Taro K., Mitsuhiro., Koji K., Koji H., Masahide O., Masaki Inoue., 2002. Tamoxifen regulates human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression differently in breast and endometrial cancer cells. *Oncogène* ; 21 : 3517-3524.
- 116- Ziel H. K., Finkle W. D., 1975. Risque accru de carcinome de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes conjugués. *N Anglais J Med*; 293: 1167-1170.



Annexes

Fiche d'enquête

Des patientes ont un cancer de l'endomètre à cause de traitement par Tamoxifène

Âge de patiente : ans
Poids :.....
Etat civil : Marie Célibataire
Wilaya/région :
Mode de vie :
Âge de diagnostic de cancer du sien : ans
Âge de diagnostic de cancer de l'endomètre : ans
Le stade de cancer du sien :
Antécédents familiaux :
Antécédents gynécologiques
 Age de 1^{ier} règles :
 Age de 1^{ier} accouchement :
Nature et nombre d'accouchement :
Mode de contraception :
Antécédents infectieux (pelviens) :
Ménopause : Précoce Tardive
Utilisation de Tamoxifène : NON OUI
La durée utilisation de Tamoxifène :
La durée d'arrêt de Tamoxifène :
La dose de Tamoxifène :
Utilisation de traitement similaire avec le Tamoxifène : NON OUI
Le nom de traitement utilisé :
Administration régulière de Tamoxifène : NON OUI

Les premiers symptômes apparaissent lors de cancer de l'endomètre :

- Des saignements vaginaux après la ménopause
- Des saignements entre les règles
- Des pertes malodorantes
- Des douleurs dans le bas-ventre
- Une perte de poids inexplicquée

Le diagnostic de cancer de l'endomètre : Précoce Tardive

Le dépistage de cancer de l'endomètre :

Remarque :

.....
.....
.....
.....

Fiche d'enquête d'une patientes atteinte d'un cancer de l'endomètre après un traitement de cancer du sein par le Tamoxifène

Fiche d'enquête*Des patientes ont un cancer d'endomètre à cause de traitement par Tamoxifène*

Âge de patiente : 78..... ans
 Poids :.....85.....Kg
 Etat civil : Marie Célibataire
 Wilaya/région :Ain De Fla.....
 Mode de vie : Haut Moyen Bas
 Diabétique : NON OUI
 Âge de diagnostic de cancer du sien :62..... ans
 Âge de diagnostic de cancer d'endomètre :77..... ans
 Le stade de cancer du sien :
 Antécédents familiaux :son frère (cancer de prostate).....
 Antécédents gynécologiques :
 Âge de 1^{ier} règles :ans
 Âge de 1^{ier} accouchement :19.....ans
 Nature et nombre d'accouchement :6 enf (Normale).....
 Mode de contraception :ACC.V.ME.....
 Antécédents infectieux (pelviens) :
 Ménopause : Précoce Tardive
 Utilisation de Tamoxifène : NON OUI
 La durée d'utilisation de Tamoxifène :6 ANS.....
 La durée d'arrêt de Tamoxifène :9 ANS.....
 La dose de Tamoxifène :20 mg.....
 Utilisation de traitement similaire avec le Tamoxifène : NON OUI
 Le nom de traitement utilisé :
 Administration régulière de Tamoxifène : NON OUI
 Les premiers symptômes d'apparition lors de cancer d'endomètre :

- Des saignements vaginaux après la ménopause
 Des saignements entre les règles
 Des pertes malodorantes
 Des douleurs dans le bas-ventre
 Une perte de poids inexpiquée

Le diagnostic de cancer d'endomètre : Précoce Tardive

Le dépistage de cancer d'endomètre :SEP 2020.....

Remarque :

.....

Notice de Tamoxifène

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé
NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé

Tamoxifène

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que NOLVADEX, comprimé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NOLVADEX, comprimé ?
3. Comment prendre NOLVADEX, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NOLVADEX, comprimé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE NOLVADEX, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : ANTIESTROGENE - code ATC : L02BA01 (L : Antinéoplasique et Immunomodulateur).

Ce médicament est indiqué dans certaines maladies de la glande mammaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE NOLVADEX, comprimé ?

Ne prenez jamais NOLVADEX, comprimé :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous êtes enceinte.
- Si vous allaitez.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NOLVADEX, comprimé.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique régulière.

Prévenir votre médecin si vous avez une hypertriglycéridémie (augmentation des triglycérides).

En cas de saignement vaginal anormal, il importe de consulter au plus vite votre médecin.

En cas de doute ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

En cas de microchirurgie reconstructive retardée (prélèvement de votre propre tissu pour modeler un nouveau sein des semaines à des années après la première opération mammaire), des complications au niveau du lambeau de reconstruction ont été décrites.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Nolvadex n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.

Autres médicaments et NOLVADEX, comprimé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier vous devez informer votre médecin si vous prenez :

- paroxétine, fluoxétine (antidépresseurs),
- bupropion (antidépresseur ou aide à l'arrêt du tabac),
- quinidine (par ex utilisé dans le traitement des arythmies cardiaques),
- cinacalcet (pour le traitement des troubles de la glande parathyroïdienne),
- terbinafine (pour le traitement de certaines infections provoquées par des champignons).

Grossesse, allaitement et fertilité

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée pendant la grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin : lui seul pourra adapter le traitement à votre état.

L'allaitement est contre-indiqué.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les risques de troubles visuels et de fatigue peuvent rendre dangereuse la conduite automobile ou l'utilisation de certaines machines.

NOLVADEX, comprimé contient du lactose.

3. COMMENT PRENDRE NOLVADEX, comprimé ?**Posologie**

Il importe de se conformer strictement à celle que vous a prescrite votre médecin.

Mode d'administration

Voie orale

Fréquence d'administration

Le traitement est administré, selon les cas, en une ou deux fois par jour.

Durée du traitement

Elle est variable d'une patiente à l'autre et est déterminée par votre médecin traitant.

Si vous oubliez de prendre NOLVADEX, comprimé :

Prévenez votre médecin et, de toute façon, continuez le traitement comme précédemment.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Chez toutes les femmes, quel que soit leur âge, peuvent survenir :

- des anomalies de l'utérus (cancer de l'utérus dont cancer de l'endomètre) pouvant se manifester par des saignements qui doivent amener à consulter rapidement,
- des accidents thrombo-emboliques (formation de caillots au niveau des vaisseaux sanguins),
- des troubles visuels,
- des affections et des lésions inflammatoires du nerf optique, et dans de très rares cas une cécité,
- des troubles du goût, des engourdissements ou des fourmillements de la peau
- des bouffées de chaleur, des démangeaisons au niveau de la vulve,
- des nausées qui cèdent en fractionnant les prises, de la diarrhée et de la constipation,
- des pertes gynécologiques peu importantes,
- des éruptions cutanées parfois sévères, des réactions allergiques, une chute des cheveux,
- des maux de tête,
- des modifications biologiques portant sur les enzymes du foie,
- en cas de microchirurgie reconstructive retardée, des complications au niveau du lambeau de reconstruction ont été décrites.

Annexe 3

- une diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie),
 - une diminution du nombre de globules blancs (leucopénie) ou une diminution spécifique d'un type de globules blancs (neutropénie et agranulocytose),
 - une diminution du nombre des globules rouges (anémie),
 - une inflammation des petits vaisseaux sanguins au niveau de la peau conduisant à des éruptions cutanées,
 - des douleurs au niveau du sein et très rarement des œdèmes, et des cas d'hypertriglycéridémie (augmentation des triglycérides) ou de pancréatite (inflammation du pancréas),
 - des modifications des tests de la fonction hépatique. Occasionnellement des troubles hépatiques plus sévères ont conduit au décès. Ces troubles hépatiques incluent inflammation du foie, cirrhose, lésions hépatocellulaires, gonflement du foie, diminution de la formation de la bile et insuffisance hépatique. Ces symptômes peuvent inclure une sensation générale de malaise, avec ou sans jaunisse (coloration jaune de la peau et de l'œil).
 - une maladie du poumon,
 - des douleurs articulaires et/ou musculaires,
 - des masses non cancéreuses au niveau de la muqueuse vaginale (appelées polypes vaginaux),
 - une inflammation de la peau caractérisée par une éruption cutanée ou un érythème très souvent au niveau des zones exposées au soleil (affection appelée lupus cutané érythémateux),
 - une affection de la peau caractérisée par des cloques au niveau des zones exposées au soleil, et liée à une augmentation de la production par le foie d'un groupe spécial de pigments cellulaires (appelés porphyrines),
 - des crampes dans les jambes,
 - faiblesse ou paralysie soudaine dans les bras ou les jambes, difficulté soudaine à parler, marcher, réfléchir ou saisir les objets en raison de la diminution de l'irrigation en sang des vaisseaux cérébraux. Ces symptômes peuvent être les signes d'une attaque,
 - des kystes de l'ovaire,
 - fatigue,
 - réactivation de réactions radiques - éruption cutanée incluant rougeur, gonflement et/ou ampoule au niveau de la peau après avoir reçu une radiothérapie.
- Si vous n'êtes pas ménopausée :
- des troubles des règles peuvent se produire dans certains cas, on peut même observer l'arrêt des règles,
 - des kystes de l'ovaire et/ou des saignements utérins qui doivent amener à consulter rapidement.

Ces troubles doivent toujours être signalés au médecin qui a en charge le traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables via le système national de déclaration : Centre nationale de Pharmacovigilance et de matérivigilance - Site internet www.cnpm@cpnm.org.dz. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER NOLVADEX comprimé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.



Tenir à l'abri de la lumière

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé

• La substance active est :

Citrate de tamoxifène 15,20 mg
Quantité correspondante en tamoxifène base 10,00 mg
Pour un comprimé pelliculé.

• Les autres composants sont :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose macrogol 300, dioxyde de titane (E 171).

Ce que contient NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé

• La substance active est :

Citrate de tamoxifène 30,4 mg
Quantité correspondante en tamoxifène base 20,0 mg
Pour un comprimé enrobé.

• Les autres composants sont :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, carboxyméthylcellulose sodique réticulée, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol 300, dioxyde de titane (E 171).

Qu'est-ce que NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîte de 30, 90 ou 100 comprimés

Qu'est-ce que NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé enrobé. Boîte de 30 comprimés.

Liste I

NOLVADEX 10 mg :

N° de Décision d'Enregistrement en Algérie: 99/09B 004/171

NOLVADEX 20 mg :

N° de Décision d'Enregistrement en Algérie: 99/09B 075/171

N° AMM Maroc : 63/DMP/21/NRQ (seul le Nolvadex 20mg est enregistré au Maroc)

Détenteur de la Décision d'Enregistrement :

ASTRAZENECA

Tour Carpe Diem
31 place des Corolles
92400 Courbevoie
France

Fabricant :

AstraZeneca Ltd

Silk road Business Park
Macclesfield Cheshire
SK10 2NA
Royaume Uni

Conditionneur et Libérateur :

Avara Reims Pharmaceuticals Services

Parc Industriel de la Pompelle,
Chemin de Vrilly,
Reims 51100
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Decembre 2017

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

[NOL10-20ANIII1217.1]

© AstraZeneca 2010-2018

Marques déposées - Propriété de AstraZeneca

Compte rendu d'une échographie pelvienne d'une patiente âgée de 68 ans, atteintes d'une hypertrophie endométrial après un traitement par le Tamoxifène



عيادة أمراض النساء والتوليد
Cabinet de gynécologie Obstétrique
Dr L.ELABBASSI Médecin spécialiste
En gynécologie obstétrique
الطبيبة الدكتورة العباسي
أخصائية في أمراض النساء والتوليد

SEISEF Le : 8-févr.-21

- Nom :
- Age : 68
- Médecin traitant :

Renseignement clinique : métrorragie . Patientes / Tamoxifène par 2 ans ?!
*Groupage : O RH- G6 P5 05 ev

Compte Rendu D'une Echographie pelvienne

Résultat :

- Vessie en réplétion de paroi fine de contenu liquidien homogène.
- Utérus : de taille normale
Structure : homogène
Contour : régulier
Position : antérieur
- Ligne de vacuité vue on place épaisse faisant 13.5mm
- Annexe gauche : d'aspect échographique normal
- annexe droite : aspect échographique normal

CONCLUSION :

L'échographie pelvienne de ce jour hypertrophie endometrial

⇒ J'ai fait de l'hystéroscopie

Dr L. ELABBASSI
Médecin Spécialiste
Gynécologie/Obstétrique
Généralisations contraternelles

Compte rendu d'une hystérocopie pelvienne d'une patiente âgée de 68 ans, atteintes d'une hypertrophie endométrial après un traitement de 2 ans par le Tamoxifène (Nolvadex)

09 FEV. 2021

NB: patiente s/Nolvadex 20 mg 02 ans

- Motif: Menopausé

- Hystérocopie

- Indication: Hypertrophie endométriale

- col = d'après Mammographie

- cathéter cervical: Tenax

- cathéter de col: Jael

- cathéter cervical: Tenax Jael avec accès stérile

- isthme: large

- cavité: Utérus de volume normal

d' - hypertrophie endométriale avec

hyperplasie: coupes de Biopsie dirigées

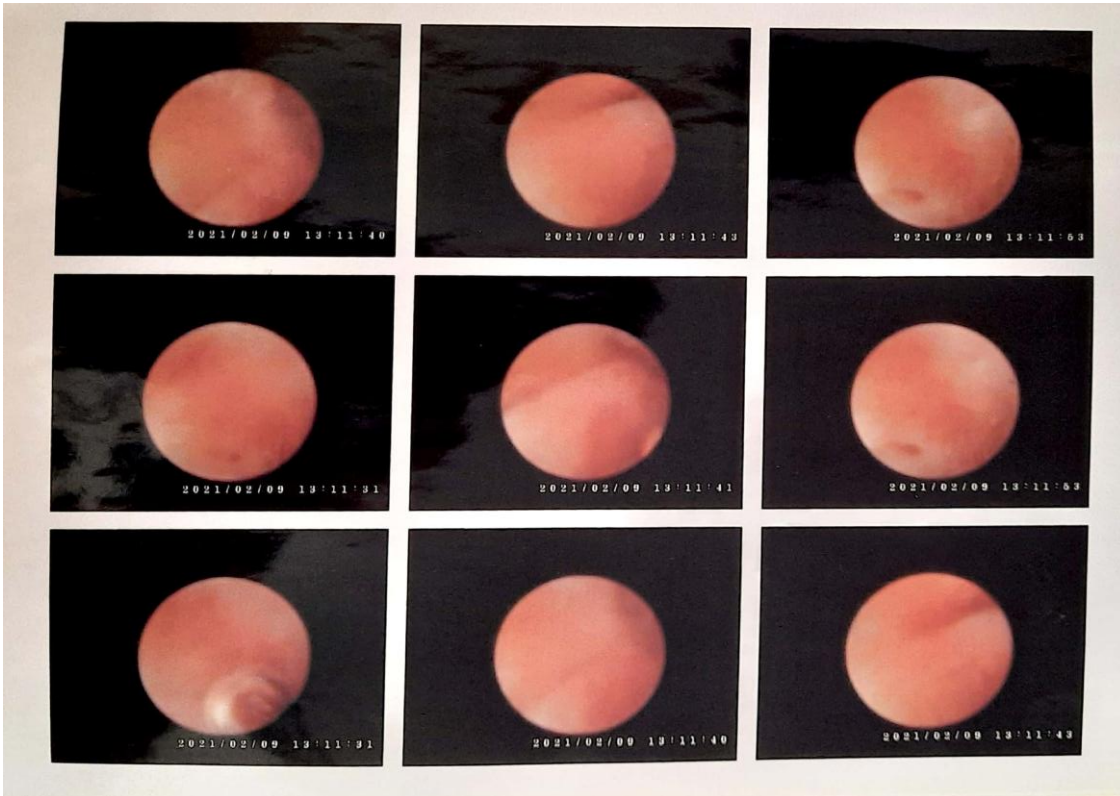
- Mammographie: normale

- affections Tubaires Normales

DR. E. ABBASI - I
Médecin Spécialiste en
Gynécologie-Obstétrique

Annexe 5

Des images d'hystérocopie de la patiente après avoir une hypertrophie endométrial



Annexe 6

Tableau (1) : Le matériel utilisé dans différents techniques dans le cadre du diagnostic des lésions touchant l'endomètre.

Techniques	Matériel utilisé
L'échographie	<ul style="list-style-type: none"> -Échographe. - La sonde. - Gel d'échographie. -Moniteur (système de visualisation). - Console de commande. - Système informatique. - Système d'enregistrement des données. - Imprimantes pour échographies. - Consommable pour échographie. -Appareils liés. Dopplers. Accessoires dopplers. Scanner vésical.
Hystérocopie	<ul style="list-style-type: none"> -Optiques : rigides, avec un diamètre variant de 2,7 à 4 mm et une distance de mise au point variant de 2 mm à 50 nm. -Sources lumineuses : lumière Halogène ou les sources au xénon. -Vidéo : caméra vidéo. -Matériel d'insufflation ou de perfusion utérine : soit du gaz soit du liquide. -Le petit matériel: Un spéculum, une pince à asepsie, des compresses stériles, un désinfectant (Betadine, Hibidil...), une pince de Pozzi, une tubulure de perfusion.
Le curetage biopsique de l'endomètre	<ul style="list-style-type: none"> - Un spéculum de Kogan. - Dilatateurs métalliques. - Curette de Kevorkian. - Anesthésie. -Microscope optique. -Colposcopes optiques. - Pincés.
L'IRM pelvienne	<ul style="list-style-type: none"> -Une machine à IRM. -Un ordinateur puissant. -Des antennes. -Une chaise attirée par l'IRM. - Produit de contraste. - Le gadolinium - Un cathéter.

