

PRISE EN CHARGE DES CONSÉQUENCES DE LA CARENCE OESTROGÉNIQUE APRÈS CANCER DU SEIN

J. DESREUX (1), V. BLERET (1), A. PINTIAUX (2), A. BÉLIARD (2), F. KRIDELKA (3), E. LIFRANGE (1),
J-R. VAN CAUWENBERGE (4)

RESUME : La prévention et le traitement des conséquences de la carence oestrogénique induite par les thérapies des cancers du sein doivent faire partie intégrante de la prise en charge des patientes cancéreuses. Les impacts de cette carence ne doivent, en effet, pas être négligés : altération de la qualité de vie pouvant induire un arrêt prématuré de l'hormonothérapie, et sur-morbidité et sur-mortalité osseuses et cardio-vasculaires, en particulier chez les femmes jeunes dont le cancer est de bon pronostic. Les stratégies de prise en charge des effets à court et à long termes de la carence oestrogénique sont revues et discutées dans cet article.

MOTS-CLÉS : Ménopause induite - Cancer du sein - Qualité de vie - Ostéoporose - Bouffées de chaleur - Troubles sexuels - Arthralgies - Morbidité cardio-vasculaire

INTRODUCTION

Tout cancer mammaire invasif exprimant des récepteurs hormonaux doit faire l'objet d'une hormonothérapie adjuvante visant à minimiser l'exposition des cellules tumorales aux oestrogènes, soit en inhibant la source des oestrogènes (agonistes de la LHRH ou ovariectomie bilatérale chez les femmes préménopausées, inhibiteur de l'aromatase chez les femmes postménopausées), soit par un antagoniste compétitif du récepteur des oestrogènes (tamoxifène) (voir article de Lifrange et al. consacré à l'hormonothérapie du cancer du sein dans ce même numéro). De plus, la chimiothérapie entraîne fréquemment, chez les femmes préménopausées, une aménorrhée transitoire ou définitive par une altération de la fonction ovarienne.

Cette carence oestrogénique induite brutalement peut altérer profondément et durablement la qualité de vie, ce qui peut entraîner un arrêt prématuré de l'hormonothérapie adjuvante, lui-même responsable d'une perte de chances en termes de survie. Ce manque de compliance n'est pas rare : une étude observationnelle de femmes habitant l'état de Caroline du Nord, à faible revenu mais bénéficiant d'une assurance

MANAGEMENT OF ESTROGEN DEFICIENCY AFTER BREAST CANCER

SUMMARY : The prevention and the treatment of oestrogen deficiency induced by breast cancer treatments are crucial in the management of patients. The impacts of this deficiency must not be neglected: quality of life impairments inducing eventually premature withdrawal of hormone therapies, and excess of bone and cardio-vascular morbidities and mortalities, especially in good prognosis young women. Management strategies of short and long term effects of this deficiency are reviewed and discussed here.

KEYWORDS : *Induced menopause - Breast cancer - Quality of life - Osteoporosis - Hot flushes - Sexual dysfunction - Arthralgias - Cardiovascular morbidity*

en soins de santé, rapporte que 46% d'entre elles ont interrompu leur traitement moins d'un an après l'avoir débuté, 40% ont cessé d'aller chercher leur médicament en pharmacie avant la fin de la durée prévue de leur hormonothérapie, et 20% l'ont interrompu pendant plus de 3 mois (1). Il est donc essentiel d'identifier les effets à court terme de la carence oestrogénique et de les combattre efficacement et précocement pour obtenir une «compliance» parfaite à l'hormonothérapie adjuvante.

Par ailleurs, les effets à long terme de la carence oestrogénique sont à présent mieux connus, notamment au niveau cardio-vasculaire et osseux, entraînant une sur-mortalité et imposant une prise en charge préventive, en particulier chez les femmes jeunes ayant présenté un cancer de bon pronostic.

La morbidité et la mortalité liées aux carences oestrogéniques sont de plus en plus préoccupantes dans la mesure où les patientes, grâce à l'amélioration des traitements, vivent heureusement de plus en plus longtemps après leur cancer du sein, et où l'incidence des cancers du sein a augmenté.

Ces aspects sont également applicables aux femmes mutées BRCA subissant une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique.

EFFETS À COURT TERME : LA QUALITÉ DE VIE

La ménopause induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein se distingue de la ménopause naturelle spontanée par une instal-

(1) Service de Sénologie, CHU de Liège.
(2) Service de Gynécologie-Obstétrique CHU de Liège, site Citadelle.
(3) Service de Gynécologie-Obstétrique CHU de Liège, sites Sart-Tilman et NDB.
(4) Service de Gynécologie-Obstétrique et de Sénologie du CHBA, Seraing.

lation plus brutale, entraînant des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale sévère (seulement très partiellement compensée par l'utilisation du tamoxifène), une dyspareunie et une prise de poids significativement plus intenses. Les arthralgies sont aussi un effet secondaire significatif de la ménopause induite (2). Les symptômes ménopausiques sévères touchent jusqu'à 46 % des femmes durant la première année de la ménopause induite et leur incidence pendant les deux premières années reste significativement plus élevée qu'après une ménopause spontanée (3).

Par ailleurs, l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes postménopausées induit des symptômes climatiques significativement plus intenses que ceux des femmes naturellement ménopausées. Leurs arthralgies sont aggravées par les inhibiteurs de l'aromatase (ces derniers n'étant actuellement prescrits que chez les femmes ayant été ménopausées avant le diagnostic du cancer).

LES BOUFFÉES DE CHALEUR

Les traitements hormonaux sont de loin les plus efficaces, mais sont contre-indiqués après un cancer du sein hormono-dépendant. En effet l'étude LIBERATE a mis un point final au débat. Cette étude, randomisée prospective multicentrique portant sur plus de 3.000 femmes atteintes d'un cancer du sein, a dû être arrêtée prématurément après 3 ans en raison d'une augmentation de 40% du risque de récurrence, notamment métastatique, chez les femmes utilisatrices de tibolone par rapport au groupe placebo (4). L'étude des sous-groupes (dont les résultats ne permettent pas de conclusions mais seulement des tendances qui doivent être confirmées par de nouvelles études) montre l'absence d'augmentation du risque de récurrence chez les femmes âgées de plus de 60 ans sous tamoxifène, et chez les femmes atteintes d'un cancer hormono-indépendant. Même dans ces cas particuliers, la prescription d'un traitement hormonal de ménopause doit être un tout dernier recours, et doit être assorti d'une information complète de la patiente à propos des risques potentiels de récurrence. Les progestatifs à forte dose ont démontré leur efficacité à court terme chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (5), mais leur innocuité sur le risque de récurrence est loin d'être démontrée et ils restent contre-indiqués pour une utilisation de longue durée.

La clonidine (Dixarit[®], 2 à 3 x 1 à 2 cp/j) est un premier choix en raison de sa bonne tolérance (faible risque d'hypotension artérielle), mais son

efficacité, même si elle est significativement supérieure au placebo (26% de diminution de sévérité et de fréquence sous placebo), reste modérée (40% de diminution sous clonidine) (6).

La venlafaxine (Efexor[®] 75 mg/j pendant 1 semaine puis Efexor exel[®] 150 mg/j) réduit de 60% la sévérité et la fréquence des bouffées de chaleur (placebo : 27 %), mais ne s'est pas montrée significativement supérieure à la clonidine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dans une étude en cross-over (7). Il y avait un peu plus d'abandons de traitement chez les patientes sous venlafaxine en raison d'effets secondaires (sommolence, nausées, perte d'appétit, troubles de l'humeur). La venlafaxine peut néanmoins être intéressante en cas de tendance dépressive et elle est l'un des seuls antidépresseurs à ne pas interagir avec le métabolisme du tamoxifène.

La gabapentine (Neurontin[®] 2x300mg/j) a montré une efficacité équivalente à l'oestradiol transdermique 25 µg/sem dans une étude comparative (6), mais pas de différence significative avec la venlafaxine dans une étude de cross-over (8). La préférence des patientes allait à la venlafaxine dans cette dernière étude, en raison des effets secondaires plus importants de la gabapentine (principalement vertiges et augmentation de l'appétit). Cette molécule peut néanmoins être intéressante en cas de fibromyalgies ou de neuropathies sensitives associées.

Les thérapies cognitives comportementales (information, relaxation, gestion du stress, correction de comportements inadéquats) et l'activité physique (3h/semaine de sport aérobie avec entraînement personnalisé) qui libère des endorphines régulant le centre thermo-régulateur de l'hypothalamus, sont en cours d'évaluation dans un programme hollandais (9).

Enfin, il convient d'éliminer les facteurs pouvant aggraver les bouffées de chaleur (excès de poids (10), boissons et épices vasodilatatrices) et d'identifier et de traiter les facteurs générateurs de phénomènes vasomoteurs comme l'hypertension artérielle, les fluctuations glycémiques dans le diabète, l'hyperthyroïdie qui peut être iatrogène (supplémentation en thyroxine excessive), et les origines médicamenteuses (les β-bloquants, certains antidépresseurs, etc...).

Le yoga est prometteur dans le contrôle des bouffées de chaleur dans une petite étude randomisée mais non contrôlée, et est systématiquement proposé au MD Anderson et au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (11).

L'intérêt des phyto-oestrogènes est encore très discuté à l'heure actuelle dans cette indication.

Tout d'abord, leur efficacité sur les bouffées de chaleur n'est pas meilleure que celle d'un placebo, ce qui certes n'est pas négligeable (12). Ensuite, leur composition et leur métabolisation intestinale sont très variables et leurs effets sur les cancers du sein sont mal définis et complexes. *In vitro*, la daidzéine a montré un effet stimulateur de la prolifération des cellules cancéreuses mammaires en l'absence d'oestrogènes, mais un effet anti-prolifératif en présence d'oestrogènes (13). De plus, de fortes doses se sont révélées antiprolifératives, alors que de faibles doses sont prolifératives. Enfin, certains phyto-oestrogènes inhibent *in vitro* les effets du tamoxifène. Par contre, les études épidémiologiques sont rassurantes, et en particulier une grande étude observationnelle chinoise, qui a montré une mortalité moindre chez les femmes ayant continué à consommer de grandes quantités de soja alimentaire après leur cancer du sein hormono-dépendant, par rapport aux femmes qui n'en consommaient plus et ce, y compris chez les utilisatrices d'un inhibiteur de l'aromatase (14). Il semble donc qu'il ne faille pas interdire la consommation de soja alimentaire chez les femmes asiatiques qui en ont toujours eu l'habitude, mais il ne faut pas extrapoler ces résultats aux populations occidentales et, en particulier, à la consommation de phyto-oestrogènes pharmaceutiques après cancer du sein, qui dans ce contexte n'a pas encore prouvé son innocuité.

Enfin, le *black cohosh* (Bioclimal®), extrait végétal non oestrogénique, a montré une efficacité significative dans une étude observationnelle prospective non contrôlée chez des patientes sous tamoxifène, avec une excellente tolérance (15). Certains complexes d'oligo-éléments et d'acides gras (Manhae®) peuvent être utiles pour leur effet placebo dans le traitement des bouffées de chaleur modérées et, théoriquement, n'ont pas d'effet délétère sur le risque de récurrence, bien que cela n'ait pas encore été clairement démontré.

LES TROUBLES SEXUELS

Pas moins de 44 à 50% des femmes ayant survécu à un cancer du sein rapportent des troubles sexuels souvent sévères, allant de la dyspareunie sévère à de la sécheresse vaginale extrême, en passant par le dégoût de son apparence physique, le manque d'intérêt pour les rapports sexuels ou même la disparition totale de la libido. Ces troubles sont plus sévères en cas de ménopause induite que chez les femmes naturellement ménopausées saines ou cancéreuses, et durent plus longtemps (plus de 5 ans) (16). Les conséquences peuvent être graves : arrêt de

l'hormonothérapie, couples en péril, dévalorisation de soi, dépression, et un cercle vicieux s'installe rapidement, empêchant parfois toute reprise de l'activité sexuelle.

Les dysfonctions sexuelles en cas de ménopause induite chez les femmes préménopausées résultent autant de la chute de production ovarienne d'oestrogènes que de celle d'androgènes, dont les taux circulants chutent d'environ 50% au moins jusqu'à l'âge de 60 ans, voire plus, et ne sont pas compensés par le tamoxifène : la sécheresse vaginale est une plainte courante bien que le tamoxifène provoque une leucorrhée physiologique plus abondante (17). Chez des femmes saines chirurgicalement ménopausées, en l'absence d'oestrogènes, l'efficacité de la testostérone en patches de 300 µg est modeste, mais significative, sur le syndrome de faible libido (18). L'utilisation d'androgènes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein est cependant loin d'avoir fait la preuve de son innocuité : certaines études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes postménopausées présentant des taux élevés d'androgènes circulants (19).

Le bupropion (Wellbutrin®) et le sildénafil (Viagra®) ont montré une certaine efficacité sur la libido et le plaisir sexuel dans de petites études sur des femmes non cancéreuses et peuvent être associés à un antidépresseur (16).

La prévention la plus efficace est le dialogue précoce (moins de 2 semaines après le début des troubles) au sein du couple, qui est favorisé par l'information préalable de la patiente et de son conjoint par son médecin, idéalement avant l'instauration de la ménopause. Le rôle du médecin est ici capital, et il est de son devoir d'aborder la question délicatement avec sa patiente, même si au départ elle n'est pas demandeuse. Les tabous et la gêne socioculturels sont des obstacles qui devraient, dans la mesure du possible, être progressivement surmontés au fur et à mesure de la confiance qui s'installe entre la patiente et son médecin. Dans ce domaine, le silence aggrave les troubles. Les stimulations sexuelles doivent être encouragées car elles entretiennent la trophicité et la vascularisation vaginales et l'inactivité amplifie les phénomènes d'atrophie et de perte de libido. Enfin, l'utilisation de clonidine ou d'antidépresseurs peut malheureusement aggraver les troubles sexuels.

Les lubrifiants vaginaux à base de silicone (Intilub®) permettent une lubrification vaginale de plus longue durée et de meilleure qualité que les lubrifiants à base aqueuse. Des hydratants vaginaux (Replens® 2 applications/semaine) ou

des émoullissants (Cicatridina®) peuvent également contribuer à diminuer la dyspareunie. L'oestriol vaginal (Aacifemine®, Orthogynest depot®) ou le promestriène vaginal (Colpotrophine®) peuvent s'envisager chez les femmes sous tamoxifène, les taux circulants et l'affinité de l'oestriol ou du promestriène pour le récepteur aux oestrogènes étant trop faibles pour déplacer le tamoxifène du récepteur des oestrogènes. Par contre, il conviendra d'être prudent chez les femmes postménopausées sous inhibiteur de l'aromatase, une stimulation oestrogénique, même faible, pouvant théoriquement avoir un effet sur le risque de récurrence. Une étude québécoise utilisant le DHEA par voie vaginale chez des utilisatrices d'un inhibiteur de l'aromatase est en cours (Labrie F, données non publiées). Le DHEA semble avoir une certaine efficacité à court terme sur la dyspareunie chez des femmes postménopausées saines, mais un suivi à plus long terme est nécessaire avant de tirer des conclusions sur sa sécurité chez les patientes cancéreuses.

LES ARTHRALGIES

Les arthralgies accompagnant la ménopause, qu'elle soit induite ou spontanée, sont aggravées par l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase et sont parfois très invalidantes. Elles sont essentiellement localisées au niveau des épaules, des poignets, des mains et des genoux et sont la cause la plus fréquente d'arrêt prématuré de l'inhibiteur de l'aromatase (21). Leur physiopathologie n'est pas encore élucidée, les études donnant des résultats contradictoires dus à des effets dose-dépendants complexes des stéroïdes sexuels sur le cartilage, l'os et la synovie. La perception des douleurs ne semble pas être corrélée aux lésions radiologiques et est diminuée par les oestrogènes et la progestérone. En effet, la fibromyalgie est 10 fois plus fréquente chez les femmes ménopausées que chez les hommes du même âge et jusqu'à 58 % de celles-ci se plaignent d'arthralgies. De plus, la ménopause précoce induite aggrave cette symptomatologie dans la première année. Les douleurs ont toutefois tendance à s'améliorer ensuite spontanément (22). Les facteurs de risque d'arthralgies chez les femmes atteintes d'un cancer du sein sont l'obésité, la chimiothérapie et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic de cancer (23).

La vitamine D semble avoir un rôle non négligeable dans cette pathologie : jusqu'à 63% des femmes qui débutent un inhibiteur de l'aromatase sont carencées, et 83 % d'entre elles se plaignent d'arthralgies. Une supplémentation intensive (D-Cure® 2 ampoules/semaine pen-

dant 3 mois jusqu'à obtenir des taux circulants supérieurs à 66 ng/ml) réduit cette proportion de femmes symptomatiques à 48 % (24).

Outre la vitamine D, les traitements symptomatiques classiques des arthralgies (activité physique douce, maintien d'un poids idéal, massages, physiothérapie, antalgiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs, infiltrations, ...) sont utiles et une mise au point rhumatologique doit également être proposée en cas d'arthralgies récalcitrantes afin d'exclure toute autre arthropathie. Un changement d'inhibiteur de l'aromatase ou une pause de trois mois maximum peuvent aussi se révéler efficaces sans altérer l'efficacité de l'hormonothérapie sur le risque de récurrence.

LA PRISE DE POIDS

Les modifications du métabolisme, et en particulier l'augmentation de la résistance à l'insuline liée à la ménopause spontanée ou induite, sont bien connues et peuvent mener au syndrome métabolique. Une prise de poids est extrêmement fréquente en cas de ménopause induite surtout si elle s'accompagne de la prise de tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase.

Pour chaque tranche de 5 kg gagnés depuis le diagnostic de cancer du sein, il existe une augmentation de la mortalité spécifique par cancer du sein de 13% et de la mortalité cardio-vasculaire de 19 % (25), ce qui, dans certains cas, peut annuler les gains apportés par la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Il semble que cet effet soit lié à l'insulinorésistance, entraînant une augmentation de la production hépatique d'IGF-1, puissant facteur de croissance des cellules tumorales (voir article de Scheen et al. dans ce même numéro).

Le régime alimentaire joue un rôle primordial, ainsi que l'insulinorésistance, dans la prise de poids provoquée par la ménopause induite. La prescription d'une activité physique aérobie régulière, éventuellement associée à la metformine, est donc capitale, d'autant que ces deux stratégies ont montré leur efficacité dans la prévention du cancer du sein (26) et sur le risque de récurrence des cancers hormono-dépendants (27).

LES TROUBLES COGNITIFS À COURT TERME

Beaucoup de femmes en ménopause induite pour un cancer du sein se plaignent de troubles cognitifs, mais une étude récente semble rassurante : un test de mémoire, de réflexion et de rapidité («letter fluency with switch of letter»), effectué avant la chimiothérapie, avant la dernière cure et 1 an après celle-ci, a montré de meilleures performances chez les femmes en

ménopause induite par cette chimiothérapie que chez celles qui ont maintenu leurs cycles menstruels ou celles qui étaient déjà ménopausées avant la chimiothérapie (28). Il s'agit cependant d'une étude portant sur un petit nombre de patientes, durant un suivi assez court, et dont le statut ménopausique n'a pas été vérifié par une biologie sanguine. De plus, la variabilité inter-individuelle de l'évolution temporelle des performances cognitives était importante : certaines femmes en ménopause clinique chimio-induite ont vu leurs performances baisser. Ces résultats sont donc à vérifier par d'autres études.

EFFETS À LONG TERME : LA MORTALITÉ

Les effets à long terme de la ménopause induite sont principalement osseux, cardio-vasculaires et neurologiques. Puisqu'ils sont de mieux en mieux caractérisés et de plus en plus fréquents au fur et à mesure des progrès thérapeutiques, ils nécessitent une prise en charge préventive très précoce et efficace. Le seuil d'intervention doit être plus bas que chez une femme naturellement ménopausée à la cinquantaine.

OSTÉOPOROSE

La perte osseuse systématiquement provoquée par la ménopause induite et par les inhibiteurs de l'aromatase est plus rapide et plus profonde que celle qui suit la ménopause naturelle. Elle est partiellement compensée par la prise de tamoxifène. En général, les femmes postménopausées ayant au départ un bon capital minéral osseux avant de débiter un inhibiteur de l'aromatase ne développent pas de fracture pendant la prise de ce traitement, mais leur risque d'en présenter à plus long terme est substantiellement augmenté. La perte osseuse induite par un agoniste de la LHRH est plus importante que celle provoquée par une chimiothérapie selon le schéma CMF (29).

L'étude ABCSG-12 a montré que l'administration d'acide zolédronique par voie intraveineuse 2x/an pendant 3 ans permet de prévenir efficacement la perte osseuse lombaire et fémorale chez les femmes préménopausées sous goseréline associée à un inhibiteur de l'aromatase ou au tamoxifène (30). Il est important de débiter la prévention de l'ostéoporose en même temps que l'élément inducteur, sans attendre le seuil fatidique du T-score inférieur à -2,5 qui pourtant conditionne actuellement le remboursement des bisphosphonates (31). Les bisphosphonates utilisés par voie orale en prévention des fractures ostéoporotiques augmentent cependant le risque de cancer de l'œsophage de 1/1.000 patients par

5 ans d'utilisation (32). Utilisés à hautes doses intraveineuses en cas de métastases osseuses, ils augmentent le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, principalement en cas d'extraction dentaire.

La supplémentation en vitamine D et calcium devrait être systématique en cas d'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase. La figure 1 décrit un organigramme pratique de prise en charge de la perte osseuse après cancer du sein.

Une molécule prometteuse dans la prévention de la perte osseuse induite par les inhibiteurs de l'aromatase est le dénosumab, anticorps anti-RANK ligand, inhibant la formation, la survie et le fonctionnement des ostéoclastes, et au profil de tolérance favorable. Son effet sur la densité osseuse est très puissant puisqu'il permet un gain significatif, même en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'aromatase (34). Il n'y a cependant pas encore de données comparatives directes entre dénosumab et bisphosphonates en termes de prévention de l'ostéoporose, ni de données sur les fractures, qui demandent un recul beaucoup plus long.

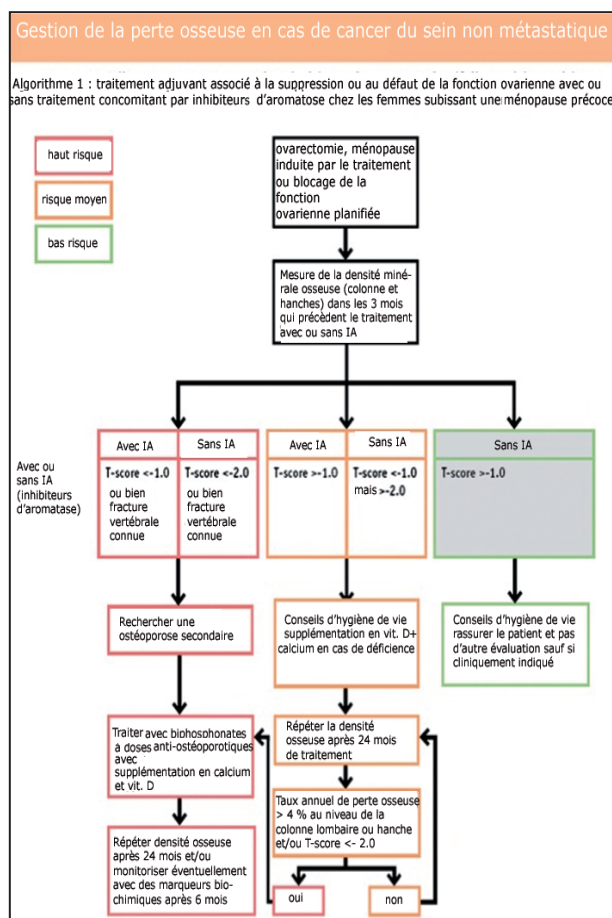


Figure 1. Organigramme de la prise en charge de la perte osseuse après cancer du sein selon un groupe d'experts anglais (33).

Maladies cardio-vasculaires

Les études observationnelles de femmes subissant une ovariectomie bilatérale avant l'âge de 40 ans ont montré une aggravation significative des facteurs de risque cardio-vasculaire (hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, prise de poids, hypertension artérielle). En réalité, les lésions cardio-vasculaires s'installent chez ces femmes selon la même évolution temporelle que chez des femmes normalement ménopausées à la cinquantaine, ajustées au nombre d'années depuis la perte de la fonction ovarienne. Elles deviennent détectables dès 10 ans après celle-ci, et ont des conséquences cliniques après 15 ans.

Il en résulte un risque d'infarctus multiplié par 4 ($p < 0,001$) 10 à 40 ans après la ménopause induite et une mortalité cardio-vasculaire augmentée de 44 % chez les femmes ovariectomisées avant l'âge de 45 ans après un suivi de plus de 40 ans ($p < 0,004$) (35).

La prévention de ces maladies cardio-vasculaires chez ces femmes jeunes en ménopause induite pour un cancer du sein ne diffère pas de celle de tout patient à risque : activité physique, maintien d'un poids idéal, arrêt du tabagisme, contrôle de la pression artérielle et du taux de cholestérol, équilibre glycémique et antidiabétiques oraux si nécessaire.

MALADIES NEUROLOGIQUES

Le suivi à très long terme de la cohorte de patientes ovariectomisées avant l'âge de 48 ans de la Mayo Clinic a montré une augmentation significative des troubles cognitifs et de démence (risque relatif 1,70; IC 95 % 1,15 – 2,71; $p < 0,08$), entièrement compensée par la prise d'oestrogènes (36), malheureusement contre-indiqués chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Une ovariectomie avant la ménopause a été liée à une augmentation du risque de parkinsonisme dans une étude épidémiologique (37).

Peu de moyens de prévention ont fait leurs preuves. Une bonne prévention des maladies cardio-vasculaires va ralentir l'évolution des déficits vasculaires cérébraux, et il semble que des exercices réguliers des fonctions cognitives, mnésiques et autres, améliorent leurs performances.

GESTION DE LA FERTILITÉ

La perte de la fonction ovarienne s'accompagne d'infertilité, qui, dans la plupart des cas, pose un grave problème chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Différentes solutions peuvent leur être proposées, dont la plus

répandue est actuellement la cryopréservation ovarienne avant la première cure de chimiothérapie. Plusieurs grossesses après cryopréservation ovarienne ont été décrites dans la littérature. Nous proposons cette technique à une femme jeune, soucieuse de préserver toute possibilité de grossesse ultérieure. D'autres moyens sont en cours d'évaluation : cryopréservation d'ovules ou d'embryons (nécessitant toutefois la stimulation ovarienne avant la chimiothérapie, ce qui peut théoriquement stimuler la croissance tumorale, sans que cela n'ait été démontré par des études cliniques), préservation de la fonction ovarienne par l'administration d'un agoniste de la LHRH pendant la chimiothérapie (étude POEMS, en cours au CHU de Liège), etc.

A contrario, la contraception doit être assurée chez les femmes jeunes après cancer du sein, jusqu'à un désir d'enfant dûment assumé et ce, même en cas de disparition des cycles menstruels induite par la chimiothérapie. En effet, il n'existe actuellement aucun moyen fiable d'estimer la réserve ovarienne. Un diagnostic de stérilité définitive ne peut être affirmé dans ces conditions. Les cycles menstruels peuvent réapparaître même 3 ans après la fin d'une chimiothérapie, même avec des dosages hormonaux compatibles avec une ménopause quelques semaines avant. Plusieurs grossesses involontaires ont été publiées chez des femmes en «ménopause» chimio-induite. Même l'administration d'un agoniste de la LHRH n'est pas une garantie dans la mesure où la compliance à ce traitement n'est pas toujours parfaite, surtout s'il s'accompagne d'effets secondaires.

Tous les contraceptifs hormonaux sont contre-indiqués après cancer du sein. Dans ce contexte, seuls les stérilets au cuivre peuvent être utilisés sans risque d'aggraver le pronostic. L'innocuité du MIRENA n'est pas établie, même s'il semble avoir un effet protecteur de l'endomètre exposé au tamoxifène dans une étude restreinte (38).

LE CAS PARTICULIER DES PATIENTES MUTÉES BRCA

La salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 réduit leur mortalité globale de manière très significative pour autant qu'elle ait lieu à un jeune âge (vers l'âge de 35 à 40 ans). Il est cependant nécessaire de leur proposer cette prévention, certes efficace, d'un cancer ovarien et/ou mammaire potentiel, avec une information complète et une prise en charge précoce et efficace de la morbidité et de la mortalité liées à la carence oestrogénique (39).

Assez paradoxalement, une étude rétrospective observationnelle montre que l'administration d'oestrogènes seuls ne réduit pas le bénéfice de cette chirurgie prophylactique sur le risque de cancer du sein avant l'âge de 50 ans. Les oestro-progestatifs semblent toutefois moins favorables, ce qui peut être considéré lorsqu'une indication d'hystérectomie associée se discute avec la patiente. Cette étude n'est cependant pas randomisée et le nombre de patientes sous traitement hormonal était relativement faible. Ces réserves émises, il paraît toutefois raisonnable de proposer un œstrogène à ces femmes jeunes ovariectomisées, et en tous cas de ne pas le leur refuser si elles se plaignent de symptômes climatiques.

CONCLUSION

Une prise en charge efficace et précoce des effets immédiats et tardifs de la carence oestrogénique accompagnant la ménopause induite et/ou l'hormonothérapie adjuvante revêt un intérêt de plus en plus important parce qu'une observance parfaite à l'hormonothérapie est un élément qui apparaît de plus en plus essentiel à la survie, et parce que cette survie est de plus en plus longue à mesure que les traitements s'améliorent.

Cette prise en charge est pourtant loin d'être aisée puisque les oestrogènes sont contre-indiqués, amenant une gestion individuelle de chaque symptôme par des moyens bien souvent moins efficaces que ceux admis chez les femmes postménopausées saines (40).

La prévention systématique et précoce des effets tardifs de cette carence (ostéoporose, maladies cardio-vasculaires et troubles neurologiques) est très souvent négligée au profit des traitements anticancéreux, mais est pourtant essentielle, en particulier en cas de bon pronostic, car elle permet d'éviter une sur-mortalité à présent bien caractérisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al.— I. Early discontinuation and non adherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Neut J Clin Oncol*, 2010, **28**, 4120-4128.
2. Leining MG, Gelber S, Rosenberg R, et al.— Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 983-987.
3. Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Chemerynsky I, et al.— Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause : a prospective controlled study. *Oncol*, 2010, **21**, 983-987.
4. Kenemans P, J Bundred N, Foidart JM, et al.— Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms : a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 135-146.
5. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, et al.— Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer : Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5147-5152.
6. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I.— Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flushes. *Gynecol Endocrinol*, 2010, **26**, 333-337.
7. Buijs C, Mom CH, Willemse PH, et al.— Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients : a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, **115**, 573-580.
8. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, et al.— Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol*, 2010, **26**, 333-337.
9. Duijts SF, Oldenburg HS, van Beurden M, Aaronson NK.— Cognitive behavioral therapy and physical exercise for climacteric symptoms in breast cancer patients experiencing treatment-induced menopause : design of a multicenter trial. *Support Care Cancer*, 2009, **17**, 1301-1309.
10. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al.— An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Investigators. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1161-1167.
11. Carson JW, Carson KM, Porter LS, et al.— Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors : results from a randomized trial. *Pharmacology*, 2009, **84**, 68-73.
12. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T.— Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet*, 2007, **276**, 463-469.
13. Rajah TT, Du N, Drews N, Cohn R.— Genistein in the presence of 17beta-estradiol inhibits proliferation of ERbeta breast cancer cells. *Pharmacol*, 2010, **84**, 68-73.
14. Kang X, Zhang Q, Wang S, et al.— Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ*, 2010, **182**, 1857-1862.
15. Rostock M, Fischer J, Mumm A, et al.— Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*, 2011, janv 13 (Epub ahead of print).
16. Fobair P, Spiegel D.— Concerns about sexuality after breast cancer. *Cancer J*, 2009, **15**, 19-26.
17. Baum M, Cassileth BR, Daniel R, et al.— The role of complementary and alternative medicine in the management of early breast cancer: recommendations of the European Society of Mastology (EUSOMA). *Eur J Cancer*, 2006, **42**, 1711-1714.
18. Davis SA, Moreau M, Kroll R, et al.— Testosterone for Low Libido in Postmenopausal Women Not Taking Estrogen. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2005-2017.

19. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al.— Postmenopausal serum androgens, estrogens and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Endocr Related Cancer*, 2005, **12**, 1071-1082.
20. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al.— Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric*, 2011, **14**, 282-288.
21. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al.— Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *Hershman J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3877-3883.
22. Magliano M.— Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas*, 2010, **67**, 29-33.
23. Sehdev S, Martin G, Sideris L, et al.— Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Current Oncol*, 2009, **16**, S14-23.
24. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al.— Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **119**, 111-118.
25. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al.— Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, **18**, 1403-1409.
26. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, et al.— Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1758-1764.
27. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al.— Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, **17**, 379-386.
28. Hermelink K, Henschel V, Untch M, et al.— Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients : results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer*, 2008, **113**, 2431-2439.
29. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al.— Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer*, 2003, **39**, 1711-1717.
30. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al.— Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol*, 2008, **9**, 840-849.
31. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al.— Z-FAST and ZO-FAST Study Groups. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*, 2008, **13**, 503-514.
32. Green J, Czanner G, Reeves G, et al.— Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum : case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*, 2010, **341**, c4444.
33. Reid DM.— Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas*, 2009, **64**, 4-8.
34. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al.— Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4875-4882.
35. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al.— Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*, 2009, **16**, 15-23.
36. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al.— Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Women's health*, 2009, **5**, 39-48.
37. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al.— Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 2008, **70**, 200-209.
38. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, et al.— Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, **356**, 1711-1717.
39. Bleret V, Desreux J, Cusumano P, et al.— Prévention primaire et secondaire chez les femmes à haut risque de cancer mammaire. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 245-249.
40. Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, Neven P.— Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*, 2011, **68**, 148-154.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à
 Pr E. Lifrang, Service de Sénologie, CHU de Liège,
 4000 Liège, Belgique
 E-mail : elifrango@chu.ulg.ac.be