

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



106 024039 0

Année 1995



Thèse N° 1614

**EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE
DANS LES CANCERS MAMMAIRES.
ROLE DU TAMOXIFENE DANS L'ASSOCIATION
CANCER DU SEIN ET CANCER DE L'ENDOMETRE.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Dominique GENET

Né le 28 Avril 1964 à Boulogne Billancourt (Hauts-de-Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole..... Président
M. le Professeur ROUSSEAU Jacques..... Juge
M. le Professeur TABASTE Jean-Louis..... Juge
M. le Docteur VERGNENEGRE Alain..... Juge
M. le Docteur CLAVERE Pierre..... Membre invité

Ex 2
Sib.P



4

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1995



Thèse N° 161

**EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE
DANS LES CANCERS MAMMAIRES.
ROLE DU TAMOXIFENE DANS L'ASSOCIATION
CANCER DU SEIN ET CANCER DE L'ENDOMETRE.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Dominique GENET

Né le 28 Avril 1964 à Boulogne Billancourt (Hauts-de-Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole..... Président
M. le Professeur ROUSSEAU Jacques..... Juge
M. le Professeur TABASTE Jean-Louis..... Juge
M. le Docteur VERGNENEGRE Alain..... Juge
M. le Docteur CLAVERE Pierre..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé
GAY Roger (C.S)
GERMOUTY Jean
HUGON Jacques
LABROUSSE Claude (C.S)
LABROUSSE François
LASKAR Marc (C.S)
LAUBIE Bernard (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIOZON Frédéric
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis (C.S)
TREVES Richard (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
WEINBRECK Pierre

CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
REANIMATION MEDICALE
PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE A
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANATOMIE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THERAPEUTIQUE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
MEDECINE INTERNE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Claire, avec tout mon amour.

A Clémence et Margot.

A mes parents, pour m'avoir encouragé tout au long de mes études.

A mes frères, Christophe, Pascal et Sébastien.

A mes grands-parents maternels.

A la mémoire de mes grands-parents paternels.

A Manu, Laurent, Yann et Eric.

A tous mes amis.

A toute l'équipe du service de Radiothérapie et Carcinologie.

A notre président de thèse,

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Professeur des Universités d'Oncologie Médicale

Médecin des hôpitaux

Vous nous avez confié ce travail et avez accepté la présidence de cette thèse.

Votre passion pour votre travail, votre rigueur intellectuelle et vos qualités humaines resteront pour nous un exemple.

Nous sommes particulièrement sensible et reconnaissant de la bienveillance et de la sympathie que vous nous avez témoignées.

A nos juges,

Monsieur le Professeur ROUSSEAU

Professeur des Universités de Radiologie et d'Imagerie Médicale

Electroradiologiste des hôpitaux

Chef de service

La disponibilité et le soutien que vous nous avez accordés pour la réalisation de notre cursus nous a beaucoup touché.

Vous avez accepté de juger notre travail,

Soyez en remercié et veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur TABASTE

Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique

Gynécologue accoucheur des hôpitaux

Chef de service

En acceptant aussi spontanément de juger ce travail, vous nous faites un très grand honneur.

Veuillez trouver ici toute notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur VERGNENEGRE

Maître de Conférence des Universités de Pneumologie

Praticien hospitalier

Ton accueil, tes encouragements et tes conseils tout au long de mon cursus ont été précieux.

Avec toute ma reconnaissance et mon amitié pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur CLAVERE

Radiothérapie

Praticien hospitalier

Ton aide et ton soutien dans le service et dans l'orientation de mon cursus ont été d'une grande valeur.

Trouves en cette occasion l'expression de ma reconnaissance.

PLAN

I - Introduction

II - Méthodologie en épidémiologie cancérologique

- 1 - Principes généraux de l'épidémiologie
- 2 - Historique de l'épidémiologie en cancérologie
- 3 - Buts de l'épidémiologie
- 4 - Différents types d'enquêtes épidémiologiques en cancérologie
- 5 - Sources de variabilité des enquêtes
- 6 - Critères de causalité
- 7 - Comparaison des différents types d'enquêtes en cancérologie
- 8 - Conclusion

III - Les méta-analyses

- 1 - Principes de la méta-analyse
- 2 - Buts de la méta-analyse
- 3 - Etapes successives d'une méta-analyse
- 4 - Critères de qualité d'une méta-analyse
- 5 - Avantages et inconvénients
- 6 - Conclusion

IV - Présentation de MEDLOG

- 1 - Introduction
- 2 - Gestion d'une base de données
- 3 - Fonctions statistiques
- 4 - Conclusion

V - Etude personnelle, cancer du sein et cancer de

l'endomètre: rôle du tamoxifène

- 1 - Historique de l'hormonothérapie
- 2 - Généralités sur le cancer du sein
- 3 - Généralités sur le cancer de l'endomètre
- 4 - Mécanisme d'action des antiœstrogènes
- 5 - Hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du
tamoxifène sur l'endomètre
- 6 - Etude personnelle

VI - Conclusion générale

I - Introduction

L'épidémiologie étudie les maladies en relation avec les caractéristiques des populations au sein desquelles elles se développent, et leur environnement. Une définition proposée par Schwartz peut résumer cette discipline : "l'épidémiologie est la discipline qui étudie la dynamique des phénomènes de santé dans les populations dans le but de mettre en évidence les facteurs qui les déterminent ainsi que le rôle de ces facteurs et de mettre en œuvre les mesures de correction appropriées".

A partir de cette définition, il est possible d'entrevoir les trois étapes principales qui s'appliquent à l'épidémiologie en cancérologie qui est d'abord descriptive, puis analytique, ces deux étapes ayant pour but de permettre la mise en place de mesures de prévention visant à supprimer l'exposition aux facteurs de risque du cancer.

Nous décrivons dans une première partie les différentes méthodes d'enquêtes utilisées en cancérologie. Les enquêtes descriptives permettent d'étudier la fréquence de la maladie cancéreuse. Les enquêtes analytiques peuvent être rétrospectives ou prospectives sur des malades, des témoins ou à partir de populations choisies, et vont permettre de chercher à mettre en évidence des groupes à risque (où il existe une probabilité importante de survenue de la maladie) et des facteurs de risque (facteurs associés à la survenue de la maladie).

Nous étudierons ensuite la méthodologie de la méta-analyse très utilisée en cancérologie. Cette méthode permet d'intégrer les résultats de plusieurs

études réalisées sur un même sujet afin d'obtenir des résultats quantifiés et de pouvoir vérifier la cohérence de ces différentes études.

Par la suite, nous effectuerons une présentation du logiciel MEDLOG qui permet la gestion de bases de données et qui permet d'effectuer le traitement statistique des données.

Ce logiciel a été le support d'une enquête rétrospective menée dans deux centres (Limoges et Marseille) à propos de 3976 cancers du sein. Nous y avons recensé les cas de cancer du sein associés au cancer de l'endomètre et nous avons cherché à savoir si ces cas de double localisation tumorale étaient rencontrés plus fréquemment dans la population de patientes ayant reçu un traitement anti-œstrogénique, qu'il ait été prescrit en traitement adjuvant ou en traitement métastatique du cancer du sein. Nous présenterons les résultats de cette étude dans la dernière partie de ce travail.

II - Méthodologie en épidémiologie cancérologique

1 - Principes généraux de l'épidémiologie :

L'épidémiologie se différencie principalement de la médecine clinique qui s'intéresse en premier lieu au diagnostic et au traitement pour un individu. Le raisonnement en épidémiologie est différent puisque le point de repère de cette discipline n'est plus l'individu mais plutôt la population à laquelle se rattache l'individu. Cela revient à étudier la variation des fréquences des maladies au sein d'un groupe d'une population et les facteurs qui influencent cette maladie, l'objectif étant idéalement, une fois le risque incriminé mis en cause, de pouvoir instaurer des mesures de prévention vis à vis de cette maladie.

Cette discipline intéresse tous les acteurs de santé : praticiens, chercheurs et laboratoires scientifiques. Les cliniciens seront plus particulièrement concernés par l'étude des critères diagnostiques et pronostiques et par l'évaluation des pratiques et des techniques. Ils ont l'opportunité de pouvoir se servir des données épidémiologiques pour prévenir les pathologies chez des sujets à haut risque, de collaborer aux études épidémiologiques en fournissant les informations indispensables pour la réalisation des enquêtes.

2 - Historique de l'épidémiologie en cancérologie :

Les premières observations rapportent essentiellement des données descriptives au sein d'une population qui présentaient des risques particuliers de développer des cancers spécifiques et dont le but était d'examiner cette différence pour en rechercher des agents étiologiques.

Les premières observations épidémiologiques concernant la cancérologie remontent au XVI^{ème} siècle.

En 1713, un médecin italien, Ramazzini remarque que le cancer du sein a une fréquence plus élevée chez les religieuses que chez les autres femmes. Il a alors émis l'hypothèse que le célibat constituait un facteur de risque dans le développement du cancer du sein.

En 1775, un chirurgien anglais, Sir Percival Pott, rapporte la première description de cancer professionnel du scrotum survenant chez les ramoneurs.

Au XVIII^{ème} siècle, de nombreux rapports montrent que le tabac constitue un facteur de risque important dans la survenue du cancer. Ainsi, Hill en 1761 montre que des cancers nasaux surviennent chez les personnes qui prisent le tabac, et von Soemmering décrit les cancers de la lèvre chez les fumeurs de pipe.

La première étude épidémiologique moderne fut réalisée par Rigoni-Stern en 1842 en décrivant les facteurs de risque du cancer utérin dans la ville de Vérone en comparant une population de femmes à une population des

religieuses. Il a montré que cette maladie était significativement moins élevée dans le groupe des religieuses.

Au XIX^{ème} siècle, de nombreuses observations ont étudié les cancers professionnels :

Harting et Hesse en 1879 ont décrit le cancer du poumon qui survient fréquemment chez les mineurs de fer des mines de Schneeberg et Joachimstahl. En 1895, Rehn décrit des cancers de vessie survenant chez les travailleurs de teinture qui emploient des substances contenant de l'aniline.

En 1888, Hutchinson rapporte la première observation de cancer induit par des substances chimiques avec des cancers cutanés survenant chez des patients traités par des solutions contenant de l'arsenic.

Toutes ces observations cliniques ont permis de découvrir des facteurs étiologiques des cancers. Elles ont également permis de mettre en évidence le temps de latence élevé de la cancérogénèse. En effet, Pott dans la description des cancers du scrotum chez les ramoneurs a rapporté des cas survenant chez des hommes n'ayant pas exercé ce métier depuis l'adolescence. Plus généralement, ces observations ont permis de montrer comment des causes peuvent être détectées avant la découverte d'agents spécifiques et leurs mécanismes, élucidés par des recherches plus approfondies.

3 - Les buts de l'épidémiologie :

L'épidémiologie peut s'énoncer par une définition contenant plusieurs mots clés : il s'agit de la **distribution et de la détermination de la fréquence des maladies au sein d'une population humaine.**

Le mot **humain** permet de différencier l'approche de cette discipline, en cancérologie, de la recherche fondamentale qui se base souvent sur des études animales ou sur d'autres modèles expérimentaux.

L'étude sur une **population** contraste avec la pratique clinique qui réalise ses investigations sur un patient particulier ou au niveau d'une série de cas.

Le terme de **fréquence** indique l'orientation première de l'épidémiologie à quantifier les événements d'une pathologie et à évaluer les facteurs de risque de ces différentes causes.

La phrase **distribution et détermination** constituent deux approches majeures de l'épidémiologie. En général, les études descriptives examinent la distribution de la fréquence des maladies dans une population qui peut être utilisée pour émettre des hypothèses étiologiques, ce qui contraste avec les études analytiques où il existe une hypothèse de départ à tester pour rechercher différentes caractéristiques spécifiques ou des facteurs de risques parmi certains individus.

La principale contribution de l'épidémiologie en cancérologie est la détection et la quantification de risques associés à des environnements spécifiques ou à

des facteurs de risque liés à l'hôte. Ces associations cherchant à relier une cause à un effet sont les bases nécessaires et indispensables pour mettre en œuvre les mesures de prévention qui s'imposent. Les données épidémiologiques permettent d'apporter des éléments pour conforter l'hypothèse que la cancérogénèse est la résultante d'événements multiples et de nombreux facteurs différents. Certains facteurs apparaissent comme étant initiateurs précoces, d'autres jouant un rôle plus tardif dans la promotion, et d'autres qui auraient à la fois un rôle précoce et tardif. Certains de ces facteurs peuvent agir ensemble pour accélérer le processus de la cancérogénèse comme par exemple le rôle du tabac et celui de l'amiante, facteurs de risque qui agissent conjointement dans l'apparition de cancers pulmonaires, ou l'alcool qui peut entraîner à la fois des cancers de la sphère ORL et de l'œsophage. A l'opposé, certains facteurs sont susceptibles de ralentir le processus comme par exemple certains facteurs diététiques qui peuvent réduire le risque d'apparition de certains cancers.

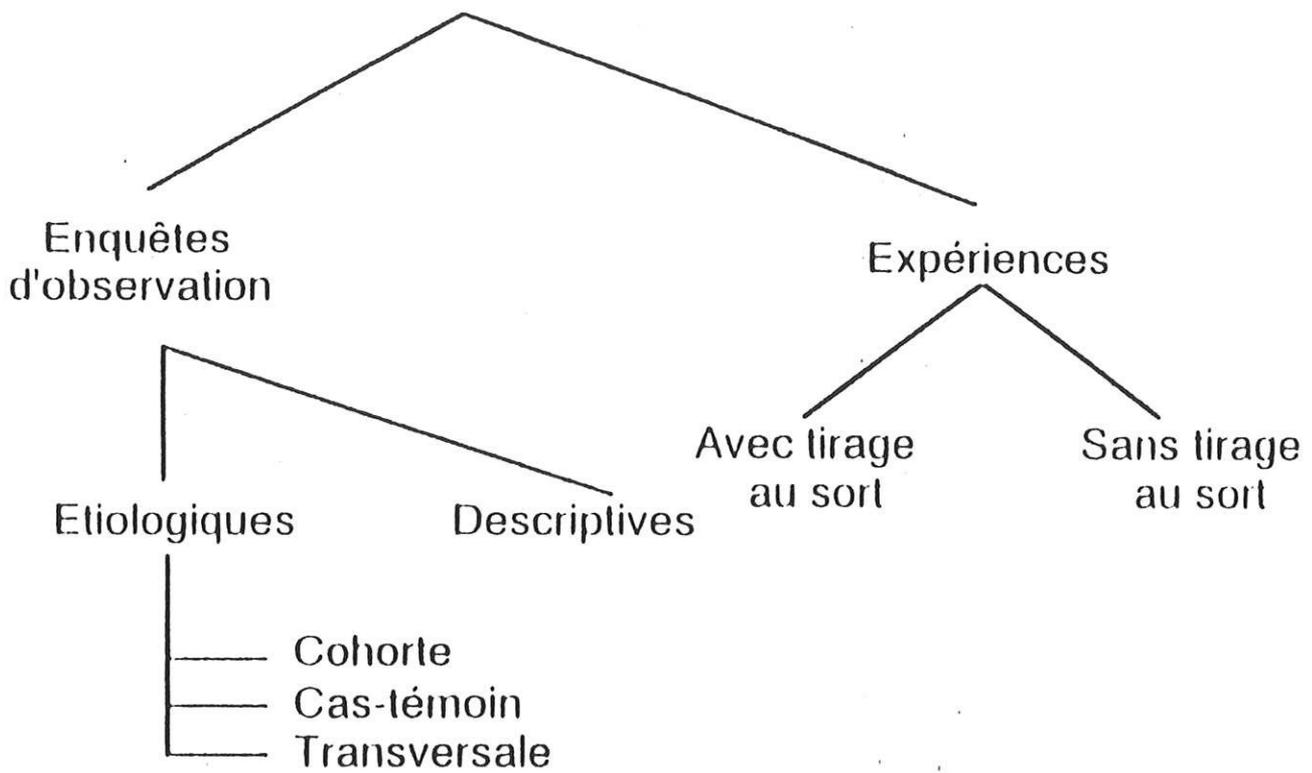
Les buts de l'épidémiologie sont de trouver de nouveaux facteurs étiologiques qui influencent la distribution des cancers, de quantifier le risque associé à ces différentes expositions, d'aller plus loin dans les mécanismes de la cancérogénèse pour pouvoir mettre en place des mesures de prévention efficaces.

4 - Les différents types d'enquêtes épidémiologiques en cancérologie:

Dans les enquêtes épidémiologiques, on souhaite généralement pouvoir donner une interprétation causale aux associations observées entre exposition et maladie. L'obstacle majeur pour atteindre cet objectif est la présence éventuelle de facteurs de confusion, qui résultent notamment de ce que les sujets exposés diffèrent des non-exposés par des facteurs autres que l'exposition elle-même. Le tirage au sort des expositions auxquelles les sujets sont soumis peut permettre d'éviter ces biais.

Il existe deux grands types d'enquêtes épidémiologiques : les enquêtes expérimentales et les enquêtes d'observation. D'une manière générale, on qualifie d'expérience toute enquête où l'attribution de l'exposition est contrôlée par l'investigateur, ce qui revient à dire que ce dernier a pu choisir quels seront les sujets exposés et quels seront les sujets non-exposés. Les enquêtes d'observations sont plus fréquentes en épidémiologie. Elles sont souvent les seules possibles car l'exposition des sujets à telle ou telle substance ne dépend pas de l'investigateur.

Figure N° 1 : les différents types d'enquêtes épidémiologiques.



4.1 - Les enquêtes expérimentales :

Les enquêtes expérimentales permettent à un investigateur de contrôler l'attribution aux sujets de l'enquête des facteurs d'expositions qu'il étudie.

La capacité à montrer que les associations trouvées sont de nature causale est meilleure que dans les situations d'observation.

Il existe des enquêtes avec ou sans tirage au sort. Le tirage au sort (randomisation) permet de répartir les sujets en deux groupes exposés et non-exposés et de les suivre pour comparer le taux d'apparition de la maladie dans les deux groupes au bout d'un intervalle choisi.

Le tirage au sort a pour but de garantir la comparabilité des deux groupes puisque chaque individu a une probabilité identique d'être affecté au groupe exposé ou au groupe non-exposé. Les enquêtes expérimentales ont donc l'avantage de refléter plus fidèlement la situation réelle des sujets de la population étudiée. Le tirage au sort permet également d'éviter de nombreux biais. C'est pourquoi ce type d'étude est souvent considéré comme le modèle de référence pour prouver une relation de causalité entre un facteur de risque et un cancer. Les essais cliniques correspondent à ces modèles.

Cependant ces enquêtes ont un coût élevé, une durée d'étude souvent longue, difficile d'utilisation pour étudier des maladies rares et surtout peuvent poser des problèmes d'éthique si le facteur de risque est potentiellement dangereux. Elles ont de plus l'inconvénient de rendre les résultats plus difficiles à interpréter.

Dans la pratique, la plupart des études épidémiologiques en cancérologie n'appartiennent pas à cette catégorie mais à celle des enquêtes d'observation.

4.2 - Les enquêtes d'observation :

Dans ce type d'enquête, l'investigateur ne contrôle pas l'affectation des sujets au facteur d'exposition. Il observe simplement la relation entre l'exposition à un facteur considéré comme un risque, et la survenue du cancer. De ce fait, les enquêtes d'observation sont sujettes à de nombreux biais mais une grande proportion de ceux-ci peut être contrôlée si l'enquête est bien conçue, bien conduite et correctement analysée.

Les enquêtes d'observation comprennent les enquêtes descriptives et les enquêtes étiologiques ou enquêtes analytiques :

- Les enquêtes descriptives consistent à étudier la fréquence et la répartition des maladies et de leurs variations en fonction de divers paramètres, par exemple dans le temps et dans l'espace.

- Les enquêtes analytiques consistent à étudier les facteurs de risque des différentes maladies.

En pratique, la frontière entre enquête descriptive et enquête analytique n'est pas toujours aussi nette. En effet, très peu d'enquêtes descriptives se contentent de donner la fréquence d'une pathologie à un moment donné. Le plus souvent, les variations temporelles ou géographiques sont décrites et peuvent même être le point de départ d'hypothèses sur l'étiologie des maladies. On se rapproche alors d'une enquête analytique. Prenons par exemple la survenue de cancer de la vessie : l'analyse d'incidence de ces tumeurs par région géographique et par période peut être considérée comme

purement descriptive ou être utilisée pour générer ou vérifier certaines hypothèses étiologiques, comme par exemple le rôle étiologique de certaines expositions professionnelles dont on connaît la variation dans le temps et dans l'espace.

4.2.1 - Les enquêtes descriptives :

L'épidémiologie descriptive consiste à étudier la distribution d'une affection dans un groupe appartenant à une ou plusieurs populations en fonction du temps, du lieu et des caractéristiques du groupe étudié.

A la différence des enquêtes analytiques, l'induction se fait du groupe vers l'individu, alors que la démarche de l'épidémiologie analytique est inverse ; le risque est étudié dans des groupes constitués à posteriori à partir de données individuelles recueillies.

4.2.1.1 - Objectifs des enquêtes descriptives :

- Le premier objectif est de fournir des éléments indispensables à la connaissance de l'importance relative des problèmes de santé et à la prise de décision sur les questions de santé. Par exemple, il est souvent demandé aux épidémiologistes combien de cas d'une maladie sont attribuables à une exposition particulière. Pour répondre à une telle question, le résultat doit pouvoir s'appuyer sur des données pertinentes concernant la proportion de sujets d'une population exposée à un certains risques. C'est ainsi que Doll et Peto (40) ont conclu que l'estimation la plus juste concernant le pourcentage de cancers attribuables à des risques professionnels dans les pays industrialisés était situé entre 2 et 8 % des cancers en 1981.

- Les résultats des études épidémiologiques descriptives fournissent des éléments essentiels à l'orientation de la recherche étiologique. Ceci est particulièrement vrai en cancérologie et permet d'ouvrir des hypothèses sur

les facteurs de risque des cancers à partir de l'observation des variations de fréquences des différentes localisations tumorales dans le temps et dans l'espace.

4.2.1.2 - Sources d'informations disponibles :

Les études descriptives utilisent de grands ensembles d'informations qui peuvent être recueillis de façon systématique ou plus ponctuelle par des enquêtes spécifiques.

Les statistiques de causes médicales de décès font partie des informations de base dans tous les pays du monde pour évaluer le type et l'importance des maladies ou des accidents mortels.

En France, le service d'information sur les causes médicales de décès de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) est chargé depuis 1968 de centraliser et d'analyser les causes médicales de décès. Les taux de décès, publiés chaque année, sont calculés à partir des données du recensement le plus proche, pour la France entière et par région ou par département. Comme dans la plupart des pays, ils sont donnés par groupe d'âge et par sexe. Cependant, ces données sont fonction de la qualité des diagnostics qui sont reportés sur les certificats de décès. En effet, de nombreux cancers ont été diagnostiqués avant le décès et ne sont pas mentionnés sur le certificat de décès. Ces certificats constituent cependant une grande source de données pour les épidémiologistes en permettant de comparer des groupes spécifiques à des études réalisées dans la population générale.

Les statistiques de morbidité sont recueillies de façon moins systématique. Elles sont établies par l'intermédiaire de registres, c'est à dire de structures capables d'établir un recensement exhaustif des malades atteints de pathologies données dans une population définie sur une base géographique.

Ces registres doivent également être capables de ne pas comptabiliser deux fois les mêmes malades. Les plus nombreux concernent la pathologie cancéreuse ; ils font l'objet d'une publication conjointe par le Centre International de Recherche sur le Cancer (le CIRC). Ils ont trois rôles essentiels : l'information sanitaire avec la connaissance du nombre de cas présents dans une région donnée à un moment donné ; l'amélioration des connaissances scientifiques en permettant l'étude des variations d'incidence en fonction de divers paramètres (sexe, âge, profession, lieu d'habitation...) constituant ainsi une base de données permettant des recherches étiologiques; enfin l'évaluation des actions entreprises pour lutter contre ces maladies en permettant de juger si les actions de prévention font diminuer le nombre de cas ou si les cas sont diagnostiqués plus précocement.

A l'heure actuelle, il existe une douzaine de départements dotés de registres des tumeurs, dont les plus anciens datent des années 80 (Bas Rhin, Doubs, Isère, et Calvados). Dans de nombreux autres pays existent des registres analogues dont certains couvrent l'ensemble de la population comme le registre des cancers du Danemark.

Il existe un Registre des Cancers en Limousin depuis 1984 fondé par la Fédération Régionale des Comités d'Organisation, de Prévention et d'Action

Sanitaire du Limousin (F.R.C.O.P.A.S.). La particularité de ce registre est d'être un registre régional (20).

4.2.1.3 - Les indicateurs des études descriptives :

Il existe deux types d'indicateurs intéressants en cancérologie : les indicateurs de morbidité avec essentiellement les taux d'incidence et de prévalence et les indicateurs de mortalité.

4.2.1.3.1 - Les indicateurs de morbidité :

Ils mesurent la fréquence des maladies dans une population donnée. Il convient toujours de préciser l'unité de temps, la localisation et la population concernée.

Le taux d'incidence :

Les études descriptives permettent la mesure des taux d'incidence basée sur trois types d'informations : le nombre de personnes affectées par la maladie qui constitue le numérateur, la durée du recueil des données et la population totale de laquelle le groupe étudié est extrait qui constitue le dénominateur. L'incidence mesure donc la force avec laquelle une maladie attaque une population pendant une période donnée et ne prend en compte que les nouveaux cas survenus dans une population donnée pour une période de temps.

L'expression de ces taux permet ainsi d'effectuer des comparaisons entre les différentes populations.

Cependant, le but recherché est la comparaison de ces taux. Lorsque l'on désire effectuer une comparaison des taux de morbidité ou de mortalité entre deux populations différentes, il convient de comparer ce qui est comparable, le minimum étant de tenir compte de certains facteurs comme l'âge, le sexe, la race, le niveau socio-économique des groupes, de façon à ne pas biaiser l'analyse. Pour cela, deux méthodes sont possibles : l'utilisation de taux spécifiques ou l'utilisation des méthodes de standardisation directe ou indirecte.

La standardisation directe, ou méthode de la population type, utilise une population de référence à laquelle on applique les taux spécifiques par tranche d'âge de la population étudiée. On obtient alors un nombre attendu de décès pour chaque tranche d'âge de la population de référence. La somme de ces décès attendus, divisée par la population de référence, permet de calculer un taux standardisé pour l'âge par la méthode directe. Le choix de la population de référence se porte fréquemment sur la population française au dernier recensement, ou bien sur la population mondiale.(33, 45)

La standardisation indirecte, ou méthode des taux types, utilise les taux spécifiques par tranche d'âge d'une population de référence et les applique aux effectifs des tranches d'âge de la population étudiée. On obtient alors un nombre attendu de décès pour chacune des tranches d'âge de la population étudiée. La somme des décès attendus, divisée par la population étudiée, permet d'obtenir un taux indexé. On obtient ainsi un indice comparé de

mortalité (ICM) qui est le rapport du nombre de décès observé sur le nombre de décès attendus dans la population étudiée. (33, 45)

Le taux d'incidence fournit une mesure directe de la probabilité de développer un cancer.

Il s'exprime de la façon suivante :

$$\frac{\text{Nombre de nouveaux cas de cancers survenus durant une période donnée}}{\text{Total de la population soumise au risque durant la même période}}$$

L'unité de temps la plus couramment utilisée est une année. Le taux est exprimé généralement pour 100000 habitants.

L'unité de l'incidence est le nombre de cas par personne-années. Par exemple, dans une population stable de 50000 personnes, on a observé 10 nouveaux cas de cancers en deux ans. Le taux d'incidence pour cette localisation est de $10 / 50000 \times 2 = 10$ cas pour 100000 personnes-années.

En cancérologie, l'incidence des cancers est étroitement liée à l'âge. Il est ainsi possible d'exprimer des taux spécifiques par tranche d'âge, mais aussi par cause ou par localisation tumorale ce qui fournit des informations plus précises et plus facilement comparable.

Pour les études étiologiques, il est souvent plus intéressant de se baser sur les taux d'incidence plutôt que sur les taux de mortalité car ils apportent d'avantage d'informations en ne prenant pas seulement en compte les maladies mortelles.

De plus, les informations portant sur les taux d'incidence des cancers sont fréquemment accompagnées d'informations complémentaires comme par exemple le stade ou l'histologie.

Le taux de prévalence :

Il est utilisé dans les enquêtes étiologiques sur les cancers mais est habituellement plus employé par les services de santé afin d'estimer l'état des maladies dans une population. La prévalence mesure la fréquence d'une maladie en s'intéressant à tous les cas existant dans une population (aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas). Elle peut être effectuée à un instant donné : c'est la prévalence instantanée (point prévalence) ou durant une période donnée : prévalence de période (period prevalence).

Il s'exprime de la façon suivante :

$$\frac{\text{Nombre total de cas dénombrés au cours d'une période donnée ou à l'instant}}{\text{Total de la population exposée au risque au cours de la même période.}}$$

Il est généralement exprimé pour 100000 habitants.

4.2.1.3.2 - Indicateurs de mortalité :

Le taux de mortalité :

Il reflète les causes médicales de décès attribuées à une maladie durant une période donnée.

Il est exprimé de la façon suivante :

$$\frac{\text{Nombre de personnes décédées au cours d'une période donnée}}{\text{population totale vivante à cette période}}$$

Il est généralement exprimé sur un an et pour 100000 habitants.

Pour les recherches étiologiques, le taux de mortalité reflète de façon plus claire les événements des cancers ayant un pronostic péjoratif, mais il dépend de la manière dont sont remplis les certificats de décès et plus précisément de la rigueur avec laquelle le diagnostic est reporté. Cependant, les données de mortalité sont les seules sources disponibles dans certaines localisations tumorales pour un instant donné. Elles sont très utilisées pour évaluer à long terme les tendances et les variations géographiques sur le plan national ou international. Pour certains cancers ayant une survie très courte, les taux de mortalités sont très proches des taux d'incidence. Avec l'amélioration de la survie de nombreux cancers, les taux de mortalité contribuent à clarifier les tendances des taux d'incidence de certaines localisations tumorales.

Les taux de mortalité sont également très employés pour évaluer les différentes campagnes de prévention et le résultat des traitements dans la population générale. L'analyse combinée des taux d'incidence, de mortalité et des statistiques de survie fournit des données fiables sur la répartition des cancers dans un pays.

Lorsque l'on effectue la comparaison des données d'incidence et de mortalité entre différents pays, il est souvent difficile d'effectuer des comparaisons fiables car les investigateurs effectuent des classes d'âges pouvant être tronquées en excluant les populations les plus âgées, sujettes à une plus grande variation dans le recours des soins médicaux et dans le relevé des données. C'est pourquoi il est souvent utile d'utiliser des taux spécifiques tels que le taux de létalité.

Le taux de létalité :

Le taux de létalité mesure la sévérité d'une maladie. C'est un taux spécifique de mortalité qui exprime le nombre de décès par cancer par rapport au nombre de cas de cancers déclarés au cours d'une période donnée. Il se définit de la façon suivante :

$$\frac{\text{Nombre de décès par cancer au cours d'une période donnée} \times 100 \%}{\text{Nombre de cas de cancers déclarés durant la même période}}$$

Il s'exprime généralement en pourcentage.

Il est également possible de définir un taux de létalité pour une localisation précise ; par exemple, le taux de létalité par cancer pancréatique est très élevé, proche de 100 % alors que le taux de létalité pour les tumeurs testiculaires est beaucoup plus bas.

Ces taux de létalité sont beaucoup plus intéressants dans les maladies d'évolution courte que dans les pathologies chroniques et sont généralement pondérés par des index de survie.

Exemple de comparaison des différents taux pour la maladie de Hodgkin et le cancer du pancréas (37) : les taux d'incidence et de mortalité pour la maladie de Hodgkin sont très bas par rapport à ceux du cancer du pancréas mais en revanche, le taux de prévalence pour la maladie de Hodgkin est beaucoup plus élevé du fait du plus faible taux de létalité qui reflète une survie plus longue pour les patients porteurs de maladie de Hodgkin.

Des taux proportionnels ou encore des incidences relatives sont utilisés pour détailler des populations qui produisent des séries de cas de cancers dont la cause du décès est inconnue.

Des taux proportionnels de mortalité sont parfois utilisés dans le cas d'études portant sur les facteurs de risques professionnels.

4.2.1.4 - Les études de corrélation :

Les études descriptives peuvent être utilisées avec une approche de corrélation, pour déterminer en quoi le taux d'une maladie au sein d'une population peut être attribuable à une répartition géographique particulière ou à une distribution temporelle particulière pour un facteur de risque donné (37). Ces associations sont exprimées en terme de corrélation et de régression. Souvent, une étude de corrélation est aidée par la formulation d'une hypothèse concernant un risque carcinologique précis et essaye de mettre en évidence une relation de cause à effet. Elles ont l'avantage d'être peu onéreuses et d'être rapides puisqu'elles utilisent des modèles statistiques applicables dans d'autres circonstances.

4.2.1.5 - Les critères de qualité des enquêtes descriptives :

Trois caractéristiques fondamentales et indispensables doivent faire partie d'une enquête descriptive :

- elles doivent être représentatives de la population cible de l'étude, en tenant compte en particulier des non-répondants (qui ne doivent pas excéder pour certains trois à quatre pour cent) mais également des volontaires qui peuvent constituer un biais de recrutement. Elles doivent également être représentatives de la maladie à laquelle l'enquête s'intéresse.

- elles doivent être comparables, notamment dans les méthodes statistiques et les techniques utilisées.

- elles doivent être utiles : une étude descriptive doit répondre à deux objectifs principaux : d'une part établir le portrait exact de la maladie et la formulation d'hypothèses, et d'autre part pouvoir servir de groupe de comparaison dans les études analytiques.

4.2.1.6 - Les lacunes et les défauts des enquêtes descriptives :

- Absence de critères précis de diagnostic et ignorance de leur changement éventuel d'un moment à l'autre du cours naturel de la maladie

- Absence d'information sur la méthodologie de l'étude

- Absence d'information sur le contrôle de qualité dans la production de l'étude

- Conversion injustifiée d'une étude descriptive en étude analytique conduisant à des résultats hypertrophiés ou à de fausses interprétations

4.2.2 - Les études analytiques ou enquêtes étiologiques :

La contribution majeure de l'épidémiologie en cancérologie a été de pouvoir tester des hypothèses étiologiques au travers d'études analytiques définies par les enquêtes cas-témoins et les enquêtes de cohortes. Dans ces enquêtes analytiques, il s'agit toujours de comparer des groupes de sujets pour mettre en évidence l'association entre une exposition et une maladie, ou pour connaître de façon précise les modalités de cette association. Ces deux types d'enquête se distinguent les unes des autres par le moment d'inclusion des sujets et le type d'informations recueillies.

L'investigateur ne contrôle pas l'affectation des sujets au facteur d'exposition.

De ce fait, ces enquêtes sont sujettes à de nombreux biais, mais une grande proportion de ceux-ci peut être évitée ou contrôlée au moment de la conception de l'enquête ou au moment de l'analyse de celle-ci.

4.2.2.1 - Les enquêtes de cohorte :

4.2.2.1.1 - Description :

Les enquêtes de cohorte consistent à comparer la morbidité ou la mortalité observées dans un ou plusieurs groupes d'individus initialement indemnes de la maladie et définis en fonction de leur exposition à un facteur soupçonné de risque pour cette maladie. Le facteur de risque est donc connu au départ, et l'étude va porter sur le développement de la maladie parmi les individus

exposés au facteur de risque en comparaison avec un groupe non-exposé . La constitution du groupe de sujets non-exposés est aussi importante que la constitution des sujets exposés : ce groupe de sujets non-exposés doit être en tout point comparable à la cohorte exposée pour des critères généraux comme l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle en excluant l'exposition pour le facteur de risque étudié. Il n'est pas forcément le complémentaire du groupe exposé et doit prendre en compte les expositions modérées. Enfin, ce groupe doit pouvoir être suivi dans les mêmes conditions que le groupe exposé, selon les mêmes méthodes, le même soin et pendant la même durée.

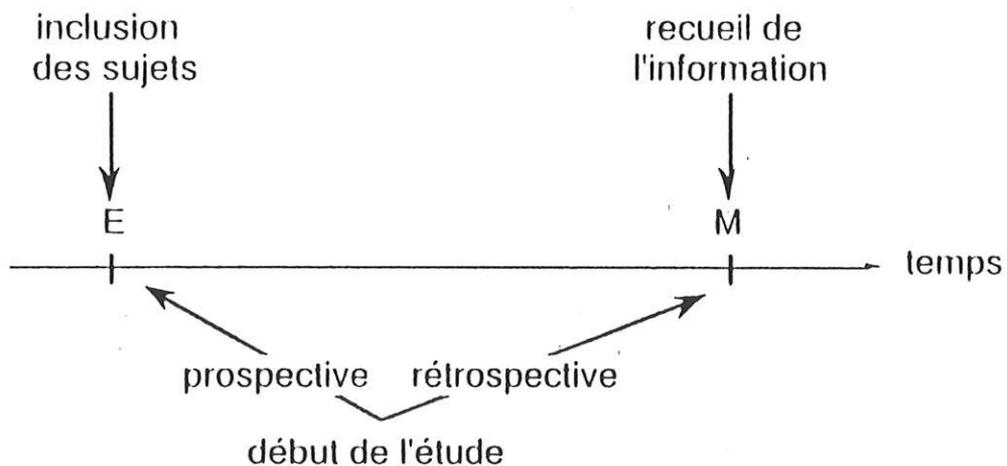
Elle nécessite une période de suivi entre l'inclusion du sujet et la mesure de l'altération de la santé. On les appelle également parfois enquêtes longitudinales. Lorsque l'exposition est dichotomique, et que l'on compare l'incidence de la maladie d'un groupe exposé à un groupe non-exposé, on parle aussi parfois d'enquêtes exposé non-exposé.

Le terme de cohorte est utilisé pour désigner le ou les groupes de sujets suivis au cours du temps. Il peut s'agir d'une génération définie par une même période de naissance, d'un corps de métier (par exemple l'ensemble des médecins d'un pays ou l'ensemble des salariés travaillant dans l'industrie du caoutchouc), de personnes ayant subi une exposition particulière (par exemple la cohorte des personnes irradiées lors de l'explosion d'Hiroshima ou de Nagasaki, ou celle des femmes traitées pour cancer du sein), de porteurs d'une caractéristique génétique particulière (comme la trisomie 21), ou encore de sujets réunis sur une base géographique particulière.

L'inclusion dans une étude, et le recueil initial des informations sur l'exposition, peuvent se faire au moment de la mise en place de l'enquête. La cohorte est alors suivie de façon prospective au cours des années qui suivent l'inclusion et on parle de cohortes prospectives.

L'inclusion peut également se faire à partir d'une date choisie du passé (comme par exemple la date de l'embauche dans une entreprise ou la date du premier cancer), suffisamment lointaine pour laisser le temps à la maladie de se développer, et que le temps de suivi de la cohorte soit écourtée. On parle alors de cohortes historiques.

- **Figure N°2** : Principe des enquêtes de cohorte



Une des premières enquêtes historiques de cette sorte a été publiée en 1954 par Case et al.(16), pour préciser le rôle respectif de certaines amines aromatiques dans la survenue du cancer de vessie ; cette enquête a été

précédée par la publication, à la fin du XIX^{ème} siècle, de plusieurs séries de cas de cancers de vessie survenus dans l'industrie du colorant et mettant en cause l'aniline comme agent cancérigène.

Puis au cours des années 1940, on a mis en évidence par expérimentation chez le chien un effet carcinogène de la bêta-naphtylamine, non retrouvé pour la benzidine. L'étude de Case et al. a prouvé que l'exposition à la benzidine, à l'alpha-naphtylamine et à la bêta-naphtylamine multipliait par 30 environ le risque de cancer de vessie alors que le risque n'était pas retrouvé pour l'aniline.

Cette vaste enquête a entraîné la mise en place de mesure de protection dès la fin des années 1950. Le temps de latence élevé du cancer de la vessie et l'importance visible du risque imposait ici une stratégie plus rapide que l'attitude prospective, et l'enquête cas-témoins dans la population générale était tout à fait inadaptée du fait de la rareté d'exposition.

Les premières enquêtes de cohortes montées avec un but prospectif pour mettre en évidence un facteur de risque de la maladie sont apparues au cours des années 1950 avec notamment la célèbre cohorte des médecins britanniques de Doll et Hill (1954, 1956)(41, 42) conçue pour évaluer le rôle de la consommation de tabac sur la mortalité par cancer. A l'époque, les enquêtes cas-témoins étaient mal maîtrisées et inspiraient de la méfiance, notamment par le fait que la connaissance du statut exposé non-exposé soit connu à posteriori du statut malade non-malade, et faisait craindre une importante source de biais. C'est aussi ce qui a poussé Doll et Hill à mener cette enquête de cohorte chez les médecins britanniques pour renforcer la

crédibilité des résultats de leur enquête cas-témoins montrant l'effet du tabac sur les risques de cancer du poumon.

Une enquête de cohorte est surtout utilisée dans deux types de situations :

- L'étude des risques associés à une exposition peu fréquente, et donc exceptionnellement rencontrés dans une enquête cas-témoins (par exemple, le risque de développer un cancer de vessie après exposition aux amines aromatiques, ou le risque de développer un second cancer après une chimiothérapie). La majeure partie des enquêtes de cohortes sont réalisées à partir de séries expérimentales où il existe une relation évidente entre un facteur de risque et une maladie, mais elles sont inapplicables lorsque la localisation tumorale étudiée est rare.

Les études de cohorte prospectives sont bien adaptées à la surveillance des travailleurs d'un secteur industriel et à la mise en évidence des effets à faible dose. Les cohortes historiques sont particulièrement intéressantes pour les maladies dont le temps d'induction est élevé ce qui est le cas des cancers et permettent d'exploiter les informations sur les expositions du passé. Les enquêtes historiques de mortalité sont d'autant plus intéressantes que le taux de mortalité de la pathologie étudiée est plus proche de son taux d'incidence (comme par exemple le cancer du pancréas).

- L'étude des risques associés à des expositions très fréquentes, pour lesquelles on veut une mesure précise, incompatible avec l'évaluation rétrospective.

Les enquêtes de cohortes consistent essentiellement à comparer des taux d'incidence de la maladie observée chez les sujets exposés à celui d'un groupe de référence, le rapport des taux déterminant le **risque relatif (RR)** associé à l'exposition.

Certaines enquêtes n'incluent pas de groupe de référence et utilisent les taux statistiques nationaux ou régionaux généralement standardisés sur l'âge et le sexe pour calculer un **rapport comparatif d'incidence (SIR : Standardized Incidence Ratio)** ou bien un **rapport comparatif de mortalité (SMR : Standardized Mortality Ratio)**.

Tableau N°1 : Schéma général d'une enquête de cohorte. Une population a été identifiée comme étant exposée à un facteur de risque suspecté d'augmenter ou de diminuer l'incidence d'un cancer. Cette population exposée et la population non-exposée seront suivies dans le temps à la recherche d'apparition de cas de cancers (153).

	Malades	Non malades
Exposés	A	B
Non exposés	C	D

Risque de développer une maladie chez les exposés = $A / A + B$

Risque de développer une maladie chez les non exposés = $C / C + D$

Risque relatif de l'exposition = $(A / A + B) / (C / C + D)$

4.2.2.1.2 - Avantages des enquêtes de cohorte :

- Ces enquêtes permettent de fournir des données sur l'incidence de la maladie dans le groupe étudié et donc d'apprécier réellement le risque de développer la maladie chez les sujets exposés.

- Elles permettent un meilleur contrôle des biais que dans les enquêtes cas-témoins.

- Elles permettent une évaluation précise des niveaux d'expositions en permettant de préciser une relation dose-effet : les enquêtes de cohorte prospectives rendent possible une estimation plus fine des expositions, voire une mesure objective de ces expositions. Par exemple, de nombreuses enquêtes à l'heure actuelle tentent de préciser le rôle de l'alimentation spécifique (vitamines, fibres, graisses...) dans la survenue de cancers et nécessitent un degré de détails incompatible avec une mémoire à long terme. Ceci est également particulièrement vrai quand il s'agit de mesurer avec précision la durée d'exposition rendu possible avec des enquêtes prospectives.

- Elles permettent une estimation des risques sur une population particulière et permettent de préciser une association déjà suspecte.

- Elles permettent la description d'autres maladies associées au facteur de risque étudié (par exemple, une étude chez les fumeurs peut permettre d'apprécier le risque du cancer du poumon mais aussi les autres pathologies liées au tabac).

4.2.2.1.3 - Inconvénients des enquêtes de cohortes :

- Il s'agit d'enquêtes qui s'effectuent sur une longue durée engendrant des coûts importants.

- La méthodologie de telles enquêtes est relativement lourde.

- Le suivi est parfois difficile avec de nombreuses possibilités de perte de vue des patients, ce d'autant que la taille de l'échantillon et la durée de l'enquête sont importantes.

- Ces enquêtes nécessitent de grandes tailles d'échantillons souvent difficiles à mettre en place.

- Ces études sont difficilement répliquables.

- Ces enquêtes sont impossibles à réaliser lorsqu'il s'agit de maladie rare.

- L'exposition au risque peut être variable au cours du déroulement de l'enquête ce qui peut fausser les résultats. Cet inconvénient peut être évité en réalisant des mesures répétées au cours de l'enquête.

4.2.2.2 - Les enquêtes cas-témoins :

4.2.2.2.1 - Description :

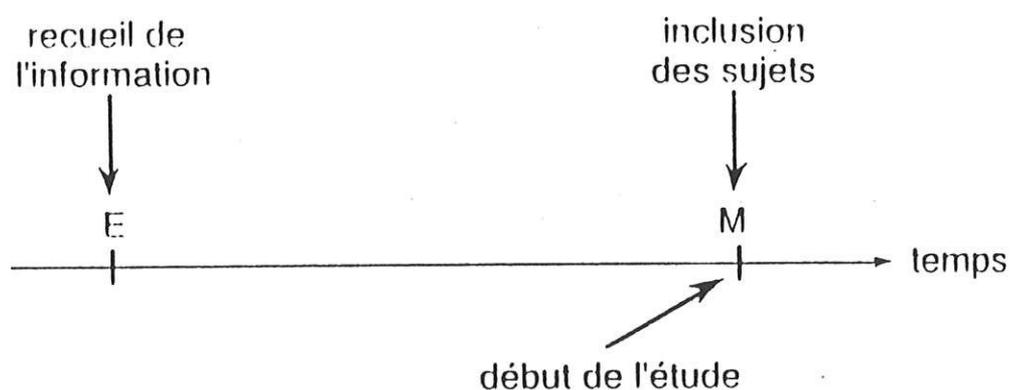
Le principe des enquêtes cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un facteur de risque dans un groupe de cas, atteint par la maladie étudiée, et dans un groupe de témoins n'ayant pas cette maladie. La maladie est donc connue au départ. Ce que l'on cherche à recueillir est l'exposition à un facteur de risque. Ce recueil est toujours rétrospectif.

Par exemple, dans une étude sur le risque de cancer associé aux herbicides, des auteurs suédois ont comparé la fréquence d'exposition aux herbicides au cours de leur vie professionnelle dans un groupe de malades atteints d'un lymphome (groupe qui constitue les cas) et dans un groupe de taille égale, tiré au sort dans la population suédoise (groupe constituant les témoins). Une fréquence plus élevée parmi les cas indique un lien possible entre herbicides et cancer. Un autre exemple se déroule à l'intérieur de l'industrie de l'aluminium au Canada : l'exposition cumulée aux goudrons parmi les cas de cancers de vessie apparus dans l'industrie est comparée à un groupe témoins constitué de travailleurs de la même entreprise non atteints de cancer de vessie.

Les sujets sont inclus dans l'étude au moment de la survenue de la maladie ; les cas peuvent être incidents (les nouveaux cas au fur et à mesure qu'ils se présentent) ou prévalents (tous les cas encore présents enregistrés dans les années précédant le début de l'enquête). Il est cependant préférable, lorsque

cela est possible de choisir des cas incidents, les anciens cas ayant une probabilité plus grande d'oublier certains faits du passé. De plus, parmi les cas prévalents, ne figurent pas les cas les plus graves qui sont décédés rapidement après le début de la maladie.

- **Figure N°3** : Principe des enquêtes cas-témoins.



Les cas peuvent provenir de différentes sources : registres hospitaliers, registres des cancers... Par définition, les cas doivent être atteints de la pathologie étudiée, c'est à dire que toutes les précautions doivent être prises pour avoir une définition précise de l'atteinte faisant l'objet de l'étude et obtenir, pour l'ensemble des cas, des mesures objectives de cette atteinte.

En cancérologie, la preuve histologique est souvent un critère d'inclusion permettant d'éviter d'introduire dans le groupe des cas des malades atteints de maladies différentes.

Les témoins sont souvent sélectionnés dans deux sources : services hospitaliers et population générale. Ils doivent cependant être rigoureusement sélectionnés de façon à être indemnes de la pathologie étudiée par définition et représentatifs de la population dont sont issus les cas (en particulier ayant les mêmes critères de sélection comme souvent l'âge et le sexe).

La sélection des cas et de témoins appariés constitue la principale difficulté des études cas-témoins. Ceci introduit des biais qui risquent de faire varier la relation que l'on cherche à mettre en évidence entre l'exposition à un facteur de risque et une maladie. Ainsi, lors d'une étude sur les liens entre le tabac et le cancer de vessie, on a utilisé comme témoins des patients consultant pour des problèmes respiratoires. Or ces patients avaient une probabilité élevée de fumer et ne constituaient pas un groupe témoin acceptable.

La mesure d'une exposition dans une étude cas-témoins dépend de la qualité des informations recueillies. La méthode la plus fréquente employée est l'utilisation de questionnaires pour rechercher, par exemple une exposition à des facteurs professionnels dans les antécédents des patients ou encore leur passé tabagique.

Le risque relatif ne peut pas être calculé directement dans les études cas-témoins mais peut être calculé de façon plus approximative par un taux appelé **odds-ratio**.

Tableau N°2 : Schéma général d'une enquête cas-témoins. Les individus sont identifiés et répartis entre les sujets malades (les cas) et les sujets non malades (les témoins). L'étude porte sur un facteur de risque suspecté d'augmenter ou de diminuer l'incidence du cancer (153).

	Malades (cas)	Non malades (témoins)
Exposés	A	B
Non exposés	C	D

Proportion d'exposition chez les cas = A / C

Proportion d'exposition chez les témoins = B / D

Odds Ratio = AD / BC

Les enquêtes cas-témoins sont plus performantes et plus rapides car elles nécessitent moins de sujets pour détecter un niveau de risque correct par rapport aux études de cohortes.

Les enquêtes cas-témoins peuvent être utilisées dans les pathologies rares puisque la maladie est connue au départ ou bien encore dans les pathologies ayant un temps de latence très long entre le moment de l'exposition et le développement du cancer.

Par contre, il existe dans les enquêtes cas-témoins de nombreux biais potentiels dans la sélection des sujets ou dans la mesure de l'exposition qu'il est plus facile d'éviter ou de détecter dans une étude de cohorte.

En dépit de ces inconvénients, les enquêtes cas-témoins sont souvent la seule possibilité pour évaluer ou pour valider dans une population humaine une affirmation concernant un facteur de risque de cancer.

4.2.2.2.2 - Avantages des enquêtes cas-témoins :

- Rapidité d'exécution.
- Coûts modérés.
- Facilement répliquables.
- Peuvent être effectuées sur des échantillons de petite taille.
- Peuvent s'appliquer à des maladies rares.
- Permettent de tester plusieurs hypothèses et d'étudier l'interaction entre plusieurs facteurs.

4.2.2.2.3 - Inconvénients des enquêtes cas-témoins :

- Absence de données sur l'incidence.
- Contrôle difficile des biais de sélection et de mémorisation.
- Evaluation difficile des niveaux d'expositions passées.
- S'applique mal si le facteur est rare chez les cas.
- Choix difficile des témoins.
- Exige de bonnes archives du fait du caractère rétrospectif, ce qui est rare.

5 - Sources de variabilité et d'erreurs en épidémiologie : les erreurs d'échantillonnage et les biais.

Comme dans toutes les enquêtes scientifiques, les résultats des enquêtes épidémiologiques peuvent être erronés par des erreurs d'échantillonnage ou par des biais qui peuvent intervenir à différents niveaux. La compréhension de ces erreurs et des effets de ces facteurs est indispensable pour fournir des résultats les plus fiables possibles.

5.1 - Les erreurs d'échantillonnage :

Les erreurs peuvent survenir dès la constitution des échantillons par rapport à leur statut vis à vis de l'exposition ou vis à vis de la maladie. L'exposition dans une cohorte ou dans une étude cas-témoins est déterminée en questionnant les sujets sur des événements survenus de nombreuses années auparavant et des inexactitudes dans la chronologie de l'exposition peuvent survenir. Le statut par rapport à la maladie est habituellement, en cancérologie, la preuve histologique et, là encore, peuvent survenir des erreurs dans la classification des individus en malade ou non-malade au moment de l'inclusion des sujets dans l'étude.

Pour éviter ces erreurs d'échantillonnage, il convient de réaliser une enquête préliminaire afin de tester et de valider les questionnaires qui vont conditionner le bon déroulement ultérieur de l'enquête et la qualité des résultats.

Ce processus entraînera une diminution des erreurs mais ne pourra jamais les éliminer totalement.

L'effet entraîné par des erreurs de ce type sur les résultats est de minorer ou de majorer certaines associations entre un facteur de risque et une maladie.

5.2 - Les biais :

Un biais se définit comme une distorsion de l'estimation de la mesure d'une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie. L'effet peut être une surestimation ou une sous-estimation de la force de l'association, voire un défaut d'appréciation du sens de l'association. Un biais résulte d'une **erreur systématique** dans la sélection des sujets d'une étude (biais de sélection) ou dans le recueil d'information concernant les sujets sélectionnés.

En épidémiologie descriptive, un biais peut conduire à une estimation fautive des fréquences. En épidémiologie analytique, un biais peut altérer, c'est à dire masquer, renforcer voire créer de toute pièce, une liaison entre un facteur de risque et une maladie.

Un biais qui entraîne également une mauvaise répartition des sujets, se distingue d'une erreur car il va entraîner systématiquement une erreur alors que l'erreur est le fait du hasard. Les erreurs donneront une vision fautive et non extrapolable des associations alors que les biais entraîneront une surestimation ou une sous-estimation des associations. L'existence de biais peut même créer une association là où il n'en existe pas, ou bien majorer ou minimiser une association.

5.2.1 - Les biais de sélection :

Ils interviennent lors de la constitution de l'échantillon d'enquête, c'est à dire au moment où sont choisis les sujets au sein de la population. Ils sont induits par une sélection préférentielle des sujets à comparer qui n'est pas indépendante de leur statut malade / témoins dans une étude cas-témoins ou de leur statut exposé / non-exposé dans une enquête de cohorte.

Il existe diverses sortes de biais de sélection :

- Les biais de surveillance et de diagnostic : ils peuvent intervenir lorsque le facteur de risque influence directement la détection de la maladie : par exemple, on veut réaliser une enquête cas-témoins concernant la relation entre la prise d'œstrogènes et la survenue de cancer de l'endomètre. Il faut envisager que les femmes venues consulter pour des métrorragies, dès lors qu'elles utilisaient des œstrogènes, ont eu plus de chance de se voir proposer des biopsies utérines que celles qui n'en utilisaient pas. Ces femmes ont donc eu plus de chance de bénéficier d'un diagnostic précoce de cancer de l'endomètre que les femmes qui ne prenaient pas d'œstrogènes. Ainsi, les critères diagnostiques d'inclusion dans les groupes cas et témoins risquent de ne pas être identiques.

Ce type de biais intervient surtout dans les études concernant les pathologies longtemps asymptomatiques ou susceptibles d'échapper à des examens médicaux de routine. Les cas ont alors d'avantage de chances d'être diagnostiqués dans une population mieux suivie sur le plan médical que chez les témoins.

- Les biais d'admission : ils surviennent le plus souvent dans les études qui se déroulent en milieu hospitalier. Ce type de biais résulte de la probabilité différente d'être admis à l'hôpital chez les cas et chez les témoins. Par exemple, si on recherche une association entre l'exposition à un facteur de risque et un cancer dans un service hospitalier de cancérologie, on risque de sélectionner les cas les plus sévères, les plus atypiques ou provenant d'une population sélectionnée. Il risque de se poser le choix, dans ce même hôpital, de témoins qui risquent de ne pas provenir de la même catégorie de population.

- Les biais de survie sélective : ils s'observent quand l'étude porte sur une maladie ayant un taux de létalité important. En effet, si l'exposition étudiée modifie la survie des cas (ou des témoins), l'observation des seuls sujets survivants risque de conduire à une mesure biaisée de la force d'association.

- Biais de non-réponse ou de perte de vue : ils sont introduits lorsque le refus de participer à l'enquête ou l'abandon au cours de l'enquête est lié au facteur d'exposition ou à la maladie. En effet, si le taux de non-réponse est différent chez les malades et chez les témoins ou si le taux de perdus de vue au cours du suivi est différent chez les exposés et les non-exposés, l'éventualité d'avoir introduit des biais de sélection sera à prendre en compte dans l'interprétation des résultats de l'étude.

Il faut, pour éviter ces biais de sélection, que l'échantillon sur lequel le risque est calculé, soit représentatif de la population de laquelle il est extrait.

On aura alors l'assurance que l'estimation de la mesure du risque obtenue à partir de l'échantillon est non biaisée par un phénomène de sélection. Il ne suffit pas que les deux groupes (exposés-non exposés, malades-non malades) soient comparables entre eux, il faut également qu'ils soient représentatifs de la population dont ils sont extraits.

La prévention de ce type de biais doit être effectuée au moment de la conception du protocole car il sera alors plus facile de les contrôler au moment de l'analyse des résultats.

Ces biais affectent essentiellement les études rétrospectives.

5.2.2 - Les biais de classement ou biais d'information :

Ils ont pour source des erreurs de mesure sur l'exposition et/ou sur la maladie. Il s'agit de différences systématiques dans la façon dont est recueillie (mesurée) l'information concernant l'exposition chez les exposés ou chez les non-exposés, ou la maladie chez les cas ou chez les témoins.

On peut effectuer une distinction plus fine en parlant d'erreurs de classement "différentielles" lorsque les erreurs sur les informations recueillies sur l'exposition affectent différemment les malades et les non-malades (ou inversement lorsque les erreurs sur les informations recueillies sur la maladie affectent différemment les exposés et les non-exposés). Si tel n'est pas le cas, on parle d'erreurs "non différentielles".

Les biais de classement peuvent être de divers types : biais de mémorisation (mémorisation différente entre les cas et les témoins de leur exposition au facteur de risque étudié), biais lié à l'enquêteur (administration différente du

questionnaire en fonction du sujet interrogé selon qu'il s'agisse d'un cas ou d'un témoin), biais liés à la qualité des données disponibles, biais de mensonge ou omission volontaire...

La prévention de ces biais d'information doit également être effectuée au moment de la planification de l'étude car ceux-ci sont difficilement corrigibles au moment de l'analyse des résultats, c'est à dire après que l'information ait été collectée. Pour prévenir ces biais, il faut choisir des instruments de mesure les plus fiables possibles, affiner le questionnaire, former les enquêteurs, définir un cadre rigoureux d'observation, utiliser des enquêtes en simple ou double insu afin de limiter au maximum la participation de l'enquêteur.

5.2.3 - Les biais de confusion :

Ils sont liés à l'influence de tiers facteurs sur l'association entre l'exposition et la maladie. Sa présence déforme la réalité de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie. La déformation de l'estimation de la force de l'association est due à une distribution différente du tiers facteur entre les groupes exposés et non-exposés, ou bien entre les cas et les témoins selon le type d'étude considérée. Pour être un facteur de confusion, une variable doit être : associée à l'exposition mais ne pas être une conséquence (tout facteur qui représente une étape intermédiaire entre l'exposition et la maladie n'est pas un facteur de confusion) et associée à la maladie indépendamment de l'exposition c'est à dire même chez le sujet non-exposé.

Par exemple, si le groupe de sujets exposés est beaucoup plus âgé que le groupe des sujets non-exposés, l'association mise en évidence entre l'observation de la maladie et l'exposition ne sera pas uniquement liée à l'effet de l'exposition mais aussi à celui de l'âge. L'âge est alors un facteur de confusion dont il faudra tenir compte au moment de l'analyse des résultats en utilisant une méthode statistique permettant de pondérer les résultats mesurant la force d'une association entre une exposition et une maladie en fonction de l'âge.

La prise en compte des biais dans l'analyse et l'interprétation des résultats d'une enquête, intervient à la suite du jugement de signification pour décider si une association significative peut être interprétée comme une association de type causal. Il s'agit du jugement de causalité.

Les trois types de biais ne jouent pas le même rôle. Les biais de sélection conduisent à une vision déformée de la population dont l'échantillon est issu, quelque soit la qualité des mesures que l'on ait pu faire sur les sujets qui la compose. En présence des biais de classement, même si l'échantillon est représentatif de la population source, son classement erroné selon l'exposition ou la maladie donne là encore une vision déformée de la réalité. En revanche, dans le cas des biais de confusion, l'échantillon est fidèle à l'image de la population source mais ne permet pas d'accéder à l'observation de la relation propre entre l'exposition et la maladie, car celle-ci n'est pas observable dans la population. Le phénomène de confusion existe dans la population elle-même et se retrouve dans l'échantillon.

Dans les enquêtes épidémiologiques, il est accordé une grande importance aux biais car ils sont très difficiles à quantifier et à maîtriser. Une grande partie de l'élaboration d'un protocole et de l'analyse des résultats doit être consacrée aux biais possibles, aux moyens d'en limiter leurs effets et à leurs conséquences sur les conclusions que l'on peut tirer de l'enquête. L'évaluation de la validité des observations faite sur une enquête consiste précisément à porter un jugement sur le rôle éventuel de biais de sélection, de classement et de confusion dans les conclusions que l'on peut porter quant aux associations au sein de la population source.

6 - Critères de causalité dans les enquêtes d'observations :

L'approche expérimentale fournit une méthode directe pour établir une relation causale entre deux variables.

Dans les enquêtes d'observation, l'interprétation doit être particulièrement prudente, en particulier quant à une éventuelle relation de causalité entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un cancer. Une association statistiquement significative n'est pas synonyme de relation causale.

Une association statistiquement significative peut être :

- un artéfact du fait d'un biais ou du hasard ;
- une association indirecte, c'est à dire une association entre un facteur de risque et la maladie, dûe à leur relation commune avec un facteur de risque commun (biais de confusion) ;
- une association causale, c'est à dire une association pour laquelle une modification de l'exposition au facteur de risque est suivie d'une modification dans la survenue de la maladie ;

Il existe différents critères simples de jugement de l'existence ou non d'une relation causale (33, 153):

- Evidence dans la plupart des enquêtes expérimentales : les études dans lesquelles les patients seraient randomisés en deux groupes recevant ou non un éventuel facteur de risque de cancer puis suivis en observant le développement du cancer, seraient le meilleur moyen d'affirmer la relation

de causalité entre le facteur étudié et le cancer. Mais, pour des raisons évidentes d'éthique, ce type d'enquête n'est même pas envisageable. A l'inverse, des études randomisées sur le potentiel protecteur de certaines substances vis à vis du cancer telles que les vitamines ou d'autres facteurs diététiques peuvent être menées.

- La cohérence de l'association : est-ce que l'on observe cette relation de façon répétée ? La probabilité qu'une relation soit causale est d'autant plus élevée qu'une telle association est retrouvée dans différentes populations, dans différentes circonstances, et dans différents types d'enquêtes. Cette répétition des résultats garantit que l'association a peu de chances d'être un artefact dû à un biais dans la méthodologie de l'enquête ou dans la sélection des sujets. Par exemple, la cohérence des résultats entre les enquêtes anglaises, américaines et françaises sur la relation entre le tabagisme et le cancer du poumon est presque parfaite malgré des approches méthodologiques différentes.

- La force de l'association : elle est décrite par le risque relatif ou l'odds-ratio. En général, un risque relatif ou un odds-ratio supérieur à 4 a peu de chance de s'expliquer par des biais de l'enquête.

- La spécificité de l'association : est-ce que le facteur de risque, et lui seul, induit la maladie ? Ce critère n'est pas aussi utile que les précédents car un facteur de risque peut jouer un rôle sur plusieurs maladies et inversement, de nombreuses maladies peuvent être d'étiologies multifactorielles.

- La relation temporelle : la maladie suit l'exposition au facteur de risque, avec une distribution du temps de latence que l'on peut prédire. Cette propriété est essentielle et doit être affirmée pour vérifier une causalité. Ce fait est établi par définition dans les enquêtes de cohorte mais n'est pas toujours facile à affirmer dans les enquêtes cas-témoins.

- La plausibilité biologique : existe-t-il un mécanisme biologique qui explique cette relation ? Par exemple, on sait que l'hyper-stimulation œstrogénique induit des hyperplasies endométriales chez l'animal, puis, si cette stimulation se poursuit, ces animaux développent des carcinomes in situ puis des cancers invasifs de l'endomètre. Ces faits biologiques établis renforcent la causalité de l'association entre la consommation d'œstrogènes et la survenue de cancer de l'endomètre chez la femme.

- La plausibilité clinique : l'hypothèse est-t-elle cohérente avec ce que l'on sait de l'histoire naturelle de la maladie ?

- La gradation biologique : a-t-on des arguments en faveur d'une relation de type dose-effet ? Une augmentation de la fréquence de la maladie lorsque l'exposition au facteur augmente est un argument de poids quant à la causalité de l'association. Ce type de relation est plus facile à mesurer dans une enquête prospective de cohorte.

7 - Comparaison d'utilisation des différents types d'enquête :

Chaque type d'enquête a ses avantages et ses inconvénients. La décision d'opter pour l'une ou l'autre des méthodologies dépend du facteur de risque et de la maladie étudiée, du jugement de l'épidémiologiste et des moyens dont il dispose.

Les études cas-témoins sont plus intéressantes pour étudier les pathologies rares, les pathologies professionnelles, et sont réalisées sur une durée plus courte et pour un coût moindre que les études de cohorte. Ce type d'étude est le plus employé. On commence souvent par une étude cas-témoin pour étudier la relation entre un facteur de risque et un certain type de cancer que l'on poursuit par une enquête de cohorte si l'on juge nécessaire ou souhaitable de confirmer les résultats de l'enquête cas-témoins.

Les avantages des enquêtes de cohorte sont leur capacité à pouvoir mesurer directement des taux d'incidence ou des taux de mortalité associés à une exposition particulière. Les biais sont réduits puisque l'information sur l'exposition est connue avant la maladie. Il est possible d'étudier plusieurs pathologies pour une exposition donnée. Il est possible d'évaluer une relation dans le temps en fonction de la période de latence et de la durée des effets. Par contre, les études de cohorte coûtent cher et sont complexes à mettre en place. Elles requièrent un nombre important de sujets exposés, particulièrement quand il s'agit de maladies peu courantes et posent de nombreux problèmes pour le suivi, avec un risque important de perdre de vue les individus, entraînant ainsi un certain nombre de biais.

8 - Conclusion :

La méthode la plus sûre pour pouvoir affirmer une relation entre un facteur de risque et une maladie reste cependant l'enquête prospective de cohorte du fait de la maîtrise de l'exposition, et du fait de la maîtrise plus aisée des biais. Cependant, en cancérologie, le temps de latence des maladies est long ce qui rend extrêmement difficile l'usage de ce type d'enquête, notamment à cause de la taille des échantillons nécessaires pour pouvoir affirmer une relation de cause à effet, des coûts qu'elle engendre et des difficultés du suivi des patients.

C'est pourquoi la méthode la plus employée pour étudier une association entre un facteur de risque et un cancer reste l'enquête cas-témoin qui est rétrospective. La réalisation de ce type d'enquête est plus aisée, par les sources de données plus facilement et plus rapidement accessibles, bien que les facteurs d'exposition recherchés ne soient pas toujours détaillés dans les dossiers. L'interprétation des résultats est rendue difficile notamment par l'existence de biais difficiles à maîtriser. Par contre, la taille réduite des échantillons nécessaires et suffisants pour retrouver une association entre facteur de risque et maladie, est un avantage majeur permettant la réduction des coûts et la réduction de la durée des enquêtes.

En dehors des enquêtes expérimentales, la mise en évidence d'une association entre un facteur de risque et une maladie ne permet pas de conclure de façon absolue à l'existence d'une relation causale. Cependant, la satisfaction de plusieurs des critères de causalité permet d'affirmer avec une grande probabilité une relation causale.

	Cas-témoins	Cohortes
Etude de maladies rares	+	-
Etude de facteurs d'exposition rares	-	+
Etudier plusieurs facteurs de risque	+	±
Etudier plus d'une maladie à la fois	-	+
Facilité pour déterminer le statut malade / non-malade	+	+ si prospective - si rétrospective
Facilité pour déterminer le statut exposé / non-exposé	± (basé sur la mémoire)	+
Calcul du taux d'incidence	-	+
Possibilité d'étudier l'histoire naturelle de la maladie	-	+
Utilisation des sources de données existantes	+	+ si rétrospectif
Trouver un groupe de sujets comparable	difficile	en général plus facile
Taille de l'échantillon	petite	grande
Coût	modéré	élevé, surtout si prospectif
Temps nécessaire	court	long
Suivi	sans objet	problème, surtout temps de latence long
Difficulté de réalisation	limité	important
Concept	difficile à expliquer	relativement intuitif
Ethique	pas de problèmes	peut être un problème

Tableau N°3 : Avantages et inconvénients des enquêtes cas-témoins et de cohortes(d'après Sclesselman) (145)

III - Les méta-analyses

Les études ponctuelles, aussi parfaites soient-elles, n'apportent pas toujours l'information désirée. Une multitude d'enquêtes sur un même sujet fournit un éventail d'informations, parfois homogènes, parfois hétérogènes et contradictoires.

Leur analyse met en lumière des problèmes qu'une étude ponctuelle ne permettrait jamais de voir ou d'expliquer. La revue générale, synthèse critique de l'information disponible, est une étape obligée de la démarche scientifique. Elle est essentielle pour tous ceux qui prennent les décisions face à un malade, pour établir une stratégie commune pour des groupes de malades similaires, ou pour formuler des hypothèses de recherche en médecine.

Les méta-analyses permettent de combiner dans une même analyse des études cliniques différentes mais posant toutes une question similaire. Leur but est d'apporter à cette question une réponse quantitative, basée sur toutes les données disponibles (123).

Les motifs et les buts de recherches sont variés et sont la source d'une hétérogénéité externe des études. D'un autre côté, les différentes approches pour tester les hypothèses (induction, déduction), l'architecture non uniforme des études cliniques (essais, observations simples, ...) et la qualité inégale des enquêtes (biais, informations manquantes...) reflètent une hétérogénéité interne de la recherche médicale. Ces deux arguments plaident en faveur

d'une analyse et d'une synthèse structurée et bien organisée de l'information en médecine (67).

Nous avons vu que les enquêtes coûtent cher, particulièrement s'il s'agit d'enquêtes prospectives multicentriques. Lorsqu'une étude de grande ampleur est réalisée, les chercheurs tentent de répondre à la question posée au départ mais, souvent, ils reviennent sur les données pour y chercher des réponses à d'autres questions sur lesquelles des études appropriées semblent difficiles à réaliser. C'est le cas pour le rôle du tamoxifène dans la survenue du cancer de l'endomètre où les principales sources de données, pour tenter d'apporter une réponse, ont été retrouvées au travers d'enquêtes réalisées initialement dans le but de savoir si le tamoxifène apportait un bénéfice dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Très peu d'enquêtes spécifiques ont été réalisées pour répondre uniquement à la question du rôle cancérogène du tamoxifène.

En cancérologie, l'intérêt des méta-analyses est venu de la faible amplitude des différences habituellement observées entre les traitements. Bien que relativement faibles, ces différences peuvent avoir de grands retentissements en matière de santé publique compte tenu de la fréquence des affections en cause. Comme nous l'avons vu, tester de telles hypothèses dans un essai individuel nécessite l'inclusion de nombreux patients entraînant de nombreux problèmes pratiques et économiques. En combinant plusieurs essais randomisés, la méta-analyse augmente les chances de détecter une différence faible mais réelle.

Glass, en 1976 (60), a proposé que les données de recherche ou que les banques de données fassent l'objet de trois types d'analyses : analyse primaire, analyse secondaire et méta-analyse.

L'analyse primaire représente une analyse originale des données destinée à répondre aux questions en fonction desquelles l'enquête a été réalisée.

L'analyse secondaire consiste à retourner aux données originales de l'étude afin de les réanalyser, soit pour obtenir une meilleur analyse ou une meilleur interprétation du problème original, soit pour répondre à de nouvelles questions.

Idéalement, diverses études d'un même problème devraient conduire aux mêmes résultats. Or, dans la pratique, ce n'est pas le cas, pour des problèmes de méthodologie différente le plus souvent.

Il est donc indispensable, une fois l'analyse primaire et secondaire effectuées de faire la synthèse des nombreuses études réalisées sur un même sujet. Les simples revues de la littérature répondent mal aux attentes des cliniciens souvent présentées de façon narrative avec un caractère non exhaustif et avec un manque d'objectivité. Il était donc indispensable de structurer et d'organiser de façon rigoureuse l'approche analytique et synthétique d'une multitude d'études originales.

La dénomination et le concept des méta-analyses ont été proposés en 1971 par des chercheurs en psychologie et en sciences de l'éducation, Light et Smith à l'université Harvard (94), et en 1976 par Glass (60) à l'université du Colorado. Dans l'ensemble des travaux originaux et classiques des auteurs

cités ci-dessus, la méta-analyse est définie et utilisée en tant que méthode d'intégration structurée et statistique de nombreux résultats de recherche, de leur analyse et de leur synthèse.

1 - Principes de la méta-analyse :

Le principe de la méta-analyse peut s'énoncer simplement. L'ensemble des études sur un sujet donné représente une certaine quantité d'informations en rapport avec l'objectif de la recherche, chaque étude apportant sa contribution. Cette quantité d'information peut être scindée en deux parties, l'une commune qui servira à tester l'hypothèse et à quantifier l'essai (thérapeutique) étudié, l'autre spécifique de chaque étude qui traduit les multiples différences de chaque essai (11, 116). Celle-ci est elle même la somme de deux quantités d'informations, l'une générée par les fluctuations d'échantillonnage et donc redevable au simple hasard, l'autre vraiment spécifique des interactions entre l'effet étudié et les caractéristiques des sujets et de leur environnement. L'ensemble des études est un échantillon de toutes les études possibles sur le thème. La méta-analyse permet ainsi d'extraire l'information commune (et de quantifier l'effet étudié avec son degré de significativité), du bruit représenté par l'information spécifique, secondaire à des fluctuations aléatoires ou des interactions entre l'effet étudié et les patients étudiés (11).

On peut donc déjà déduire que :

- toutes les études réalisées sur le sujet doivent être prises en compte, sinon l'information est tronquée et la précision du résultat n'est pas la meilleure possible.

- les bonnes techniques de méta-analyse doivent permettre la séparation des deux types d'information.

- l'information spécifique est au moins aussi importante que l'information commune.

La méthode devrait donc permettre d'augmenter la puissance des tests des hypothèses, la précision de l'intensité de l'effet, et permettre l'obtention d'informations qui ne peuvent pas valablement être extraites de chaque étude prise isolément, grâce à l'information spécifique.

L'application la plus intéressante de la méta-analyse concerne les situations où les résultats des études semblent discordants, le plus souvent à cause d'une puissance insuffisante des études réalisées. Dans le cas où l'effet est indiscutable, la méta-analyse fournit une estimation plus précise de son intensité et représente un outil indispensable pour l'étude de l'extrapolation de l'effet, c'est à dire pour la définition de la population cible de la thérapeutique. Cette approche est particulièrement intéressante pour l'identification des répondeurs. Elle est également utile dans les situations où il y a peu d'événements, où l'intensité de l'effet est faible. C'est aussi un outil inestimable pour identifier les effets secondaires rares.

2 - Les buts de la méta-analyse :

Les deux conditions de la validité d'une méta-analyse sont la rigueur de la démarche, et l'exhaustivité des données. La réalisation d'une méta-analyse doit être faite comme celle d'un essai clinique, d'une étude épidémiologique ou de n'importe quelle recherche.

Les objectifs doivent être clairement définis, ils peuvent :

- Confirmer ou affirmer une information déjà obtenue dans les études originales.

- Découvrir les anomalies, les erreurs ou les lacunes.
- Rechercher des informations additionnelles.
- Formuler des hypothèses nouvelles.
- Poser des hypothèses pour des recherches nouvelles.

3 - Etapes successives d'une méta-analyse :

3.1 - Formulation de l'objectif principal de la méta-analyse :

Une méta-analyse ne doit avoir qu'un seul objectif principal qui doit être clairement défini au départ.

3.2 - Définition de l'effet thérapeutique étudié (critère de jugement) :

Il est préférable que le critère de jugement, comme dans les essais cliniques, soit un critère clinique, directement perceptible par le patient. En clair, il s'agit de la diminution de la mortalité totale, de la diminution d'un symptôme gênant ou de l'amélioration de la qualité de vie.

Parfois, le critère de jugement principal ne correspond pas forcément au critère primaire de chaque essai ; les auteurs de la méta-analyse auront alors à retrouver les données correspondantes dans chaque essai.

3.3 - Collecte des essais thérapeutiques disponibles :

C'est une étape capitale mais soumise au biais de publication. Le biais de publication est le principal écueil des méta-analyses. Il est dû essentiellement à la soumission et à l'acceptation sélectives des études montrant des résultats positifs (38). En effet, un certain nombre d'essais n'apparaissent pas dans la littérature rendant difficile leur collection.

Généralement, les données de ces essais thérapeutiques sont collectés par un questionnaire sur les banques de données informatisées telles que "Medline" ou "Pascal", ou manuelles comme "l'index medicus". Malheureusement, tous les essais publiés n'y sont pas. Il est parfois utile de consulter le registre d'essai clinique (11, 47), ou de se renseigner auprès des firmes pharmaceutiques pour connaître les essais non publiés ou bien encore de consulter les bibliographies des articles sur le sujet.

3.4 - Analyse qualitative, sélection des essais :

Pour évaluer une information médicale de façon intégrée au travers d'une méta-analyse, il est nécessaire d'évaluer non seulement l'effet en terme quantitatif, mais aussi la qualité de l'information.

Cette analyse qualitative est réalisée sur trois critères de sélection :

- les caractéristiques des essais.
- la méthodologie des essais.
- la qualité des essais : certains préconisent une analyse encore plus fine de la qualité des essais en utilisant des échelles de qualité (17, 36, 125, 139) avant de les inclure dans la méta-analyse ou bien encore de pondérer en

fonction de sa qualité, l'importance qu'aura chaque essai dans la méta-analyse.

Dans le cadre des essais thérapeutiques randomisés, la méthode d'évaluation par cotation de leur qualité a été proposée par Chalmers et al. (17) et tient compte de quatre points importants :

- matériel et données descriptives de la base.
- protocole de l'étude.
- analyse des données.
- utilité des données en vue d'un raccordement

avec les résultats d'autres études randomisées.

L'indice de qualité d'un essai randomisé repose sur la cotation de trois points pour arriver à un total de points maximum de 100 :

- architecture et protocole de l'essai (sur 60 points) : consiste à évaluer si les auteurs de l'essai ont respecté un quadruple anonymat : distribution au hasard des sujets dans les groupes comparés (randomisation), anonymat de traitement en regard des médecins, anonymat de traitement en regard des malades et anonymat de la mesure du résultat de l'essai thérapeutique en regard des médecins. Il convient également d'analyser dans ce premier point les critères de sélection des sujets, le calcul de la taille de l'échantillon, l'évaluation des abandons.

- analyse statistique des résultats (sur 30 points) : elle revient à évaluer la complexité de l'analyse, l'évaluation de l'erreur bêta à posteriori dans les essais négatifs, la présence des intervalles de confiance, la qualité de l'analyse inférentielle, l'attention portée aux abandons et aux effets

secondaires, l'anonymat des éléments de l'essai qui peuvent être source de biais et le biais des observations furtives et répétées.

- présentation des résultats (sur 10 points) : chronologie de l'essai, assurance de la comparabilité des sujets selon le pronostic, la saisie des variables, la mesure du résultat et les dates d'accès aux données font partie de ce dernier point.

Ce système de cotation est impossible à mettre en place en dehors des essais randomisés qui sont relativement uniformes. Un système de cotation pour les études descriptives ou pour les études analytiques reste à déterminer.

D'autres auteurs au contraire, préconisent de retenir tous les essais collectés, argumentant que l'analyse rétrospective de chaque essai est difficile et quelquefois source de biais. D'autres enfin utilisent des scores de qualité de chaque essai comme facteur de stratification ou d'exclusion dans l'analyse de sensibilité.

Quelque soit le cas, il faut que le lecteur soit informé de la liste des études retenues et des études exclues, avec les raisons de leur non-inclusion, et le nombre de patients concernés par rapport au nombre total de patients inclus dans la méta-analyse.

3.5 - Demande d'informations complémentaires :

Les auteurs des méta-analyses doivent se mettre en rapport avec les investigateurs de chaque essai individuel. En effet, le lecteur n'a pas toujours

accès directement à la totalité des malades inclus ou bien aux patients jugés inéligibles, au nombre de patients décédés ou bien encore à la façon dont les calculs ont été effectués selon l'intention de les traiter.

Il faut également connaître les instruments de mesure que les différentes études ont pris en considération : ces différents paramètres peuvent être un paramètre statistique (t de Student, chi carré, coefficient de corrélation...), une mesure épidémiologique (risque relatif, sensibilité, spécificité d'un test, prévalence et incidence d'une maladie, taux de survie...), ou un critère économique (coût d'une intervention, coût-efficacité d'un traitement...).

3.6 - Analyse quantitative (analyse statistique) :

Les techniques utilisées reposent sur l'hypothèse suivante : chaque essai réalise une estimation de l'effet réel du traitement à partir d'échantillon de patients. D'un essai à l'autre, cette estimation est soumise à des variations aléatoires. La méta-analyse utilise un échantillon d'essais pour estimer l'effet global du traitement tout en atténuant les fluctuations aléatoires. Les méthodes statistiques doivent permettre de tester deux points importants :

- L'association : le test d'association cherche à déterminer s'il existe une association entre le traitement étudié et son effet, pour l'ensemble des essais inclus dans la méta-analyse ;

- L'homogénéité : ce test permet de savoir si les effets du traitement divergent d'un essai à l'autre (on parle alors d'hétérogénéité des effets du traitement).

Plusieurs méthodes statistiques sont disponibles. La méthode statistique la plus employée en cancérologie est celle utilisée par Peto à Oxford (46, 139).

Cette méthode n'est pas propre à la méta-analyse et correspond à une méthode de chi 2 stratifié sur l'essai. Cette méthode donne aux résultats un poids à chaque essai dans le résultat global fonction de la taille de chaque essai (122, 123).

Les malades traités dans une étude ne sont jamais mélangés avec les malades traités dans une autre étude. Pour chaque essai considéré d'abord séparément, on estime la différence (O - E) entre le nombre d'événements observés "O" (décès par exemple) et le nombre d'événements auxquels on s'attendrait "E" si les deux traitements comparés (par exemple un traitement de référence par rapport à un traitement expérimental) étaient équivalents, et la variance "V" de cette différence. Si les deux traitements sont équivalents, cette valeur (O - E) est égale à zéro.

Pour chaque essai est calculé un Odds Ratio qui est égal à $\exp((O - E) / V)$. Si les deux traitements sont équivalents, l'Odds Ratio est égal à 1 (puisque (O - E) est égal à zéro). Au contraire, si le traitement expérimental est meilleur, (O-E) est inférieur à zéro et l'Odds Ratio est inférieur à 1.

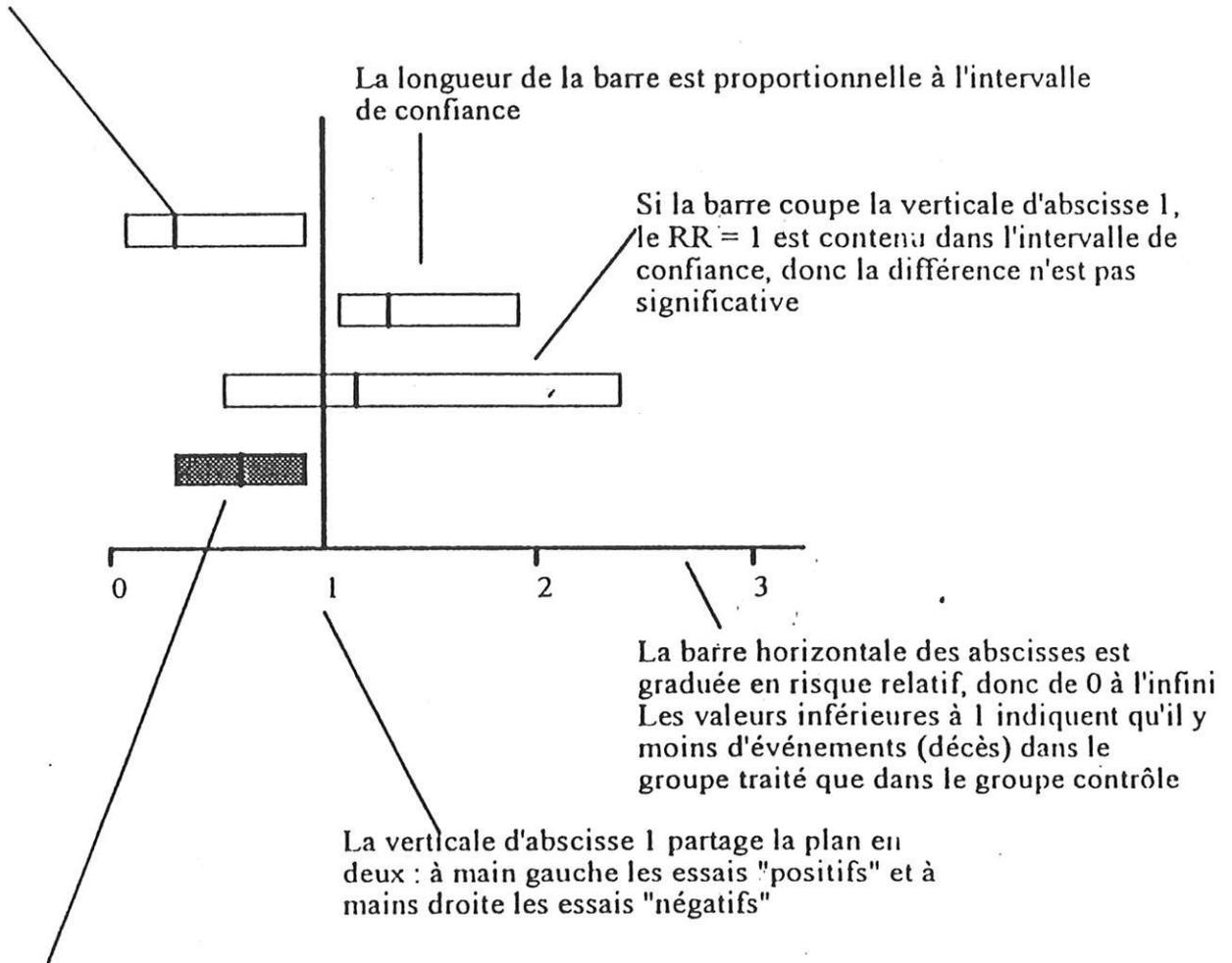
On peut alors calculer un intervalle de confiance à 95 % de l'Odds Ratio. Si cet intervalle de confiance ne contient pas l'unité, la différence entre le traitement expérimental et le traitement standard est statistiquement significative (avec alpha égal à 0,05). Les mêmes calculs sont effectués pour chaque essai, puis est calculé un Odds Ratio global et son intervalle de confiance prenant en compte la somme des valeurs de (O - E) de chaque essai, et la somme des variances.

La représentation graphique de chaque Odds Ratio est représentée par un carré dont la surface est proportionnelle à la variance de l'essai (donc à son poids), et par un trait horizontal représentant l'intervalle de confiance. Un trait vertical correspondant à la valeur 1 matérialise le seuil de non-efficacité. Si un intervalle de confiance englobe ce repère, l'effet thérapeutique n'est pas statistiquement significatif. A la partie inférieure, figure l'effet global du traitement.

Les essais sont généralement classés par ordre chronologique. Ce type de représentation a l'avantage de permettre d'appréhender visuellement à la fois l'association et l'hétérogénéité : en matière d'association, la visualisation d'un rapport de risque global dont l'intervalle de confiance ne contient pas 1, est synonyme d'une association significative pour un intervalle de confiance choisi (95 % ou 99 %) ; et en matière d'hétérogénéité, la représentation graphique permet de positionner chaque essai par rapport au résultat global de la méta-analyse (assorti de son intervalle de confiance). L'existence d'un ou plusieurs essais dont la totalité de l'intervalle de confiance se trouve en dehors de cette zone suggère une hétérogénéité.

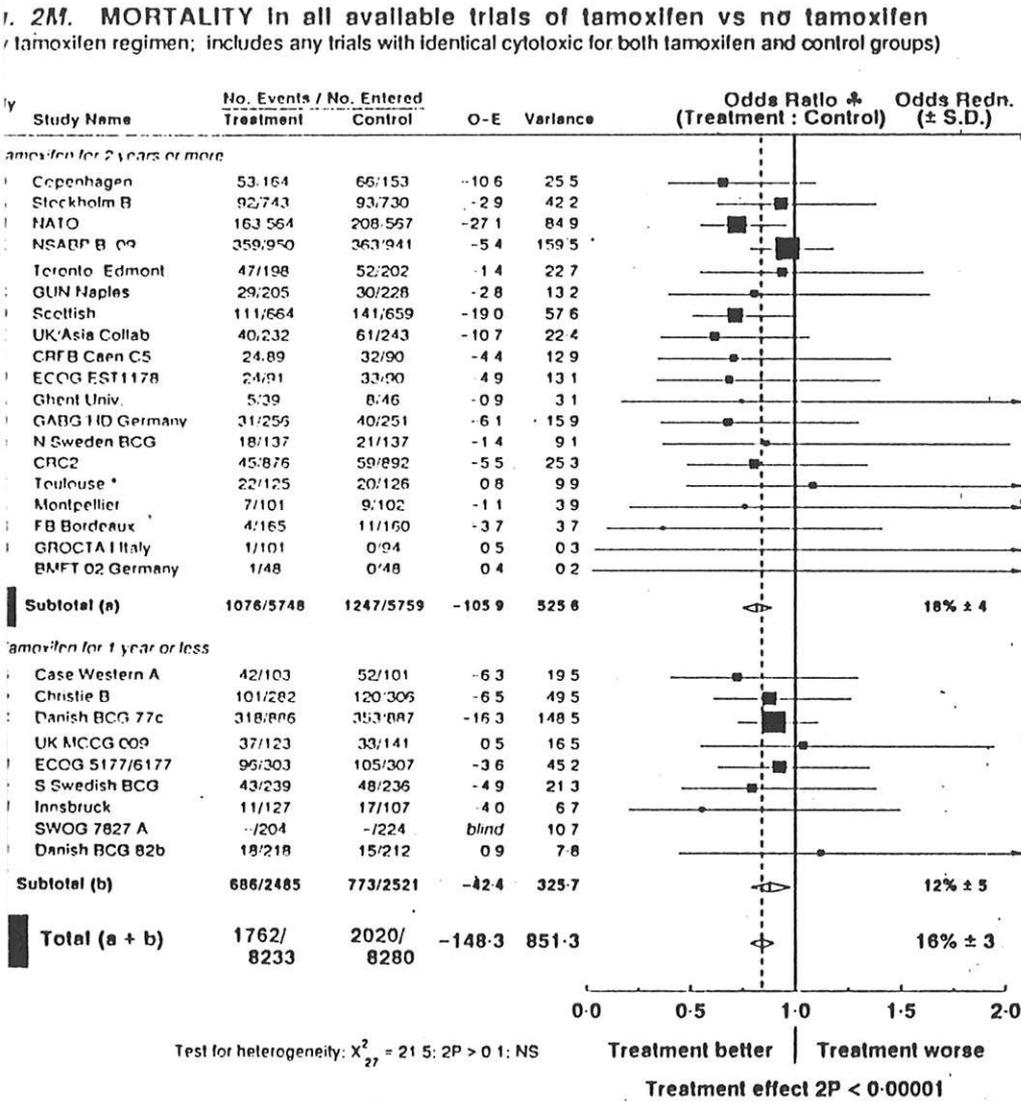
Figure N°4 : Représentation graphique de la méta-analyse :

Le trait vertical a pour abscisse la valeur observée du risque relatif, RR ; si le trait est à main gauche de la verticale d'abscisse 1, l'incidence des décès a été plus petite dans le groupe traité ($RR < 1$)



Le trait vertical a pour abscisse la valeur du RR estimée sur l'ensemble des essais inclus dans la méta-analyse ; de même la longueur de barre horizontale est proportionnelle à l'intervalle de confiance calculé sur l'ensemble des essais, c'est-à-dire sur le total des patients, ce qui explique que la barre est la plus petite de toutes ; dans le cas ci-dessus elle ne coupe pas la verticale d'abscisse 1 car la différence est significative.

Figure N°5 : Exemple de représentation graphique extraite de la méta-analyse d'Oxford (46) :



MORTALITY ANALYSES
M[all ages]

BELOW, LEFT:
M[<50]
MORTALITY
In women
UNDER 50
years old
at entry

BELOW, RIGHT:
M[≥50]
MORTALITY
In women
50 OR MORE
years old
at entry

3.7 - Interprétation des résultats :

Dans une méta-analyse, la réalisation systématique d'une analyse de sensibilité permet de vérifier la cohérence et la robustesse des résultats par :

- l'utilisation de plusieurs techniques statistiques ou de plusieurs modèles d'effets différents ;
- la réalisation d'une méta-analyse cumulative ;
- la réalisation de plusieurs méta-analyses avec inclusion et exclusion de différents essais sélectionnés en fonction de leur qualité par exemple ;
- la représentation graphique des résultats de la méta-analyse en prenant en compte la qualité des essais (regroupements successifs des essais de bonne puis de moins bonne qualité) ;
- l'utilisation de plusieurs critères de jugement dans une même méta-analyse ;
- le calcul du nombre d'essais à rajouter à une méta-analyse pour en modifier les résultats.

4 - Critères de qualité d'une méta-analyse :

Toute méta-analyse doit avoir des objectifs clairs et une structure définie, organisée et qui ne prête pas à confusion. Le but principal n'est pas d'affiner l'analyse en fonction de la subtilité du problème abordé, mais plutôt de vérifier ou de confirmer une hypothèse ou une conclusion.

Les différents critères de qualité d'une méta-analyse sont les suivants :

- Identification claire et précise et pertinence du problème à méta-analyser.

- Identification claire des buts : hypothèses précises et généralisables (approche déductive), et exploration des données pour rechercher des hypothèses nouvelles (approche inductive).

- Précision des objectifs concrets : recherche explicative, recherche pragmatique en vue de la prise de décision (diagnostic, traitement...), recherche évaluative des résultats.

- Identification des sources utilisées pour la méta-analyse.

- Identification des critères opérationnels de la sélection et du tri des études (critères d'exclusion et critères d'inclusion). Identification de la liste des essais analysés et des essais exclus pour vérifier l'exhaustivité de l'étude. Un recensement aussi complet que possible des essais réalisés doit être fait pour éviter les biais de sélection et les biais de publication.

- Analyse du biais de publication : problème des résultats nuls ou négatifs qui ne sont pas publiés.

- Qualité suffisante d'information sur l'architecture de la méta-analyse et raisons du choix d'une telle approche : type de la méta-analyse (qualitative ou quantitative), stratification, séquence des étapes de travail, anticipation des problèmes de parcours et des moyens pour les neutraliser.

- Spécification des instruments méthodologiques : analyse d'homogénéité statistique des données et d'homogénéité clinique des essais (combinaison), analyse de la qualité des instruments et des méthodes, analyse de l'ampleur des effets.

- Identification du type de la variabilité par rapport auquel on désire vérifier la constance d'un phénomène à travers diverses études : différentes caractéristiques des sujets (population cible), du moment ou du lieu dans le sens épidémiologique, variabilité de l'action d'un facteur ou des facteurs d'intérêt (variables indépendantes), variabilité des résultats.

- Attention portée aux données homogènes et aux données hétérogènes ainsi qu'à l'hétérogénéité des résultats et de leur interprétation (preuve ou génération des hypothèses).

- Formulation de réponses pratiques que fournit l'information numérique de la méta-analyse.

- Conclusions relatives à l'atteinte des buts et des objectifs de départ.

- Analyse critique de la pertinence et de la portée de la méta-analyse, examen des problèmes rencontrés et de leurs lacunes de découverte.

- Bibliographie complète des études choisies.

- Bibliographie sur la méthodologie méta-analytique employée.

Critères de qualité d'une méta-analyse (124, 139)
Caractéristiques générales de la méta-analyse 1- Protocole préalable 2- Recherche bibliographique exhaustive 3- Liste des essais publiés 4- Liste des essais non inclus et raisons de l'exclusion 5- Limitation de l'étude aux essais randomisés 6- Description des caractéristiques des patients inclus dans chaque essai 7- Description des traitements utilisés dans chaque essai 8- Description des formes cliniques de la maladie étudiée incluse dans chaque essai
"Combinalité" 9- Hétérogénéité clinique 10- Hétérogénéité statistique
Prise en compte et discussion des biais potentiels 11- Biais de sélection 12- Biais d'extraction 13- Concordance interinvestigateurs 14- Existence d'une aide financière
Analyse statistique 15- Méthode statistique idéale 16- Description des risques statistiques 17- Utilisation des intervalles de confiance 18- Analyse des sous-groupes
Robustesse de l'analyse 19- Evaluation de la qualité des essais 20- Analyses multiples en fonction des critères d'inclusion, des méthodes d'analyse, et des critères de jugement 21- Discussion du biais de publication
Implication des résultats 22- Impact clinique 23- Impact économique

Tableau N°4 : Critères de qualité d'une méta-analyse.

5 - Avantages et inconvénients des méta-analyses :

5.1 - Avantages :

- Simple et facile à comprendre, même pour des non-statisticiens.

- Démarche systématique, structurée, reproductible : la méta-analyse est une méthode scientifique qui suit une méthodologie rigoureuse.

- Possibilité d'inclure des études comprenant des défauts mineurs.

- Gain de puissance statistique en combinant plusieurs études : dans le cas où le bénéfice thérapeutique est de faible amplitude, la démonstration de son existence exige un très grand nombre de sujets. Cependant, le plus souvent, seuls des essais de faible amplitude sont réalisés. La réunion de ces essais dans une méta-analyse permet une recherche plus puissante de l'effet du traitement en tirant profit de l'ensemble des sujets inclus. L'estimation de l'effet global du traitement peut alors permettre un calcul du nombre de sujets nécessaire à inclure dans un essai thérapeutique de grande taille, pour démontrer l'effet du traitement.

- Quantification de l'effet d'un traitement par le calcul de certains paramètres (comme le calcul des rapports des cotes par exemple) et permet d'obtenir une mesure de l'effet d'un traitement qui est, à un moment donné, la plus précise possible car établie sur l'ensemble des données disponibles. Cette prise en compte simultanée de groupes de patients différents et traités

selon des stratégies thérapeutiques variables, apporte une connaissance plus exacte du retentissement du traitement à l'échelle de toute une population.

- Méthode utilisable pour évaluer les résultats des essais multicentriques (essais thérapeutiques).

- Synthèse de résultats contradictoires : souvent, les essais thérapeutiques ont des résultats contradictoires avec un résultat significatif dans certaines études. La méta-analyse permet d'identifier l'existence d'un effet commun à l'ensemble des études, ce que ne permet pas la revue de la littérature. La prise en considération simultanée de tous les essais permet donc d'apprécier si l'effet du traitement est réel ou si les résultats positifs obtenus sont uniquement le fait de circonstances spécifiques à ces essais.

- Homogénéité de l'effet du traitement.

- Analyse en sous-groupe : elle peut être utilisée pour savoir si un sous-groupe de patients peut bénéficier plus qu'un autre d'une thérapeutique. Là encore, la prise en compte simultanée de plusieurs essais permet d'obtenir un gain de puissance par l'augmentation des effectifs.

- Collaboration entre les médecins investigateurs.

- Obtention d'informations qu'une étude isolée ne peut fournir dans la majorité des cas.

- Aide importante pour une meilleure recherche (études primaires et secondaires).

- Possibilité d'identification et analyse des études hors-champ, sources d'hypothèses nouvelles et d'identification des erreurs.

5.2 - Les inconvénients et les limites :

- Possibilité de biais (49) :

- Biais de publication : toutes les études de la population ne sont pas publiées montrent souvent des résultats négatifs ou nuls en terme d'effet thérapeutique par exemple (38).

- Biais de détection : toutes les études publiées ne sont pas retrouvées, ou bien les études publiées plusieurs fois sont considérées comme des études différentes.

- Biais de sélection : utilisation d'un critère de sélection inapproprié, comme la langue de publication ou le type de publication.

- Risques de biais par inclusion de toutes les études disponibles, indépendamment de leur qualité.

- Biais d'extraction : erreur dans l'extraction des données à partir du rapport d'étude.

- Biais de justesse : erreur dans les chiffres fournis par le rapport.

- Biais de transparence : le rapport cache, volontairement ou non, des informations utiles à la méta-analyse.

- Démarche rétrospective qui expose aux difficultés suivantes : ne pas avoir connaissance de toutes les informations dont on a besoin, et disposer de critères de jugement définis de façon hétérogène.

- Disparité entre les essais : de nombreux paramètres diffèrent entre les études : critères d'exclusion ou d'inclusion des patients ; critère de jugement principal dans chaque essai ; durée de l'étude ; caractéristiques des traitements utilisés...

- Attention prépondérante à l'effet étudié avec risque d'omission des autres effets.

- Problèmes méthodologiques non encore résolus.

- Difficulté d'interprétation des résultats d'une méta-analyse qui réunissent plusieurs variables dépendantes différentes et difficulté de la lecture critique d'une méta-analyse.

- Problème d'inclusion des études trop hétérogènes quant aux caractéristiques des études, des malades, des traitements, des issues, et des mesures du résultat.

- Difficulté à établir des critères de méta-analyse qui éviterait les extrêmes telles que la sélection d'un nombre trop petit ou trop grand d'études; le juste milieu varie d'une méta-analyse à l'autre.

6 - Conclusion :

La méta-analyse est un outil statistique très employé actuellement en cancérologie permettant de gagner de la puissance sur les études individuelles en mettant en évidence des avantages de moyenne ou faible amplitude, et de quantifier des avantages plus grands. C'est un outil très performant qui est devenu un outil de routine. Comme tous les outils performants, on ne doit pas l'utiliser n'importe comment et ses conclusions ne doivent pas être considérées comme des recommandations définitives.

Elles ne peuvent cependant pas se substituer aux essais cliniques bien menés sur une grande échelle.

IV - Présentation de MEDLOG

1 - Introduction :

L'évaluation en cancérologie est, comme nous l'avons vu, extrêmement compliquée à réaliser lorsqu'il s'agit d'études prospectives. Pour la réalisation d'études rétrospectives, il est nécessaire de disposer de bases de données fiables, évolutives dans le temps et facilement accessibles.

Actuellement, la gestion de bases de données passe par l'outil informatique.

Pour réaliser l'étude que nous présenterons dans le chapitre suivant, nous avons utilisé le logiciel MEDLOG qui permet une gestion de bases de données, et est particulièrement bien adapté à la cancérologie, discipline nécessitant une manipulation de données importantes en volume, réactualisable régulièrement et d'accès rapide. Ce logiciel permet aussi bien la réalisation d'enquêtes rétrospectives que prospectives.

Le logiciel :

MEDLOG est un logiciel de gestion de bases de données et d'analyses statistiques médicales. Il fonctionne sous MsDos sur micro PC et compatibles, en mon utilisation ou en réseau. MEDLOG est écrit en langage "C". Le programme utilise 6 Méga-octets (Mo) environ, sur un disque dur de préférence, et il est recommandé d'avoir un minimum de 2 Mo de mémoire vive.

Il a été développé à l'origine par l'université de Stanford aux Etats-Unis et est diffusé depuis 1983. La majorité des utilisateurs se trouve aux Etats-Unis.

MEDLOG est un logiciel qui présente deux versants distincts : un versant de gestion de base de données et un versant d'exploitation statistique des données.

2 - Gestion de base de données :

L'intérêt principal de ce logiciel est de permettre une **gestion temporelle** des données. En effet, la gestion des données s'effectue par un système de **mise à jour** permettant de saisir les données au fur et à mesure de la survenue des différents événements. Il permet de retrouver facilement au milieu de toutes les fiches datées, la première fois qu'un événement se produit, l'état aux dernières nouvelles, la dose totale pour un médicament, le délai entre deux rechutes ou entre deux traitements pour un patient ou pour un groupe de patients .

2.1 - Création d'une base de données :

Il faut avant tout sélectionner les données que l'on veut prendre en compte ; il est donc indispensable, avant de créer la base :

- de faire un schéma des principaux événements qui vont survenir et de les définir dans un ordre chronologique : bilan initial, premier traitement, rechute, surveillance...

- de décrire succinctement ce que l'on voudra analyser en bout de chaîne : différents groupes de malades ou événements que l'on voudra étudier ou différentes analyses statistiques en particulier au niveau de la survie.

Ces deux étapes vont conditionner la façon dont la base sera construite.

2.2 - Construction du dictionnaire :

C'est une étape fondamentale qui va conditionner la saisie des données et leur analyse statistique.

Il s'agit donc de la définition des variables. Pour cela, il faut déjà avoir en tête le plan général de la base, c'est à dire savoir quelles sont les variables qui vont aller dans la première mise à jour, et les variables utilisées dans les mises à jour successives ainsi que le choix du moment où elles seront utilisées.

variable invariante dans le temps aura une valeur unique et définitive (date de la première consultation ou stade de la maladie par exemple).

Toutes ces informations sont stockées dans le dictionnaire qui n'est pas construit de façon figée. Il est possible de créer de nouvelles variables ou bien de modifier les variables existantes ou encore de supprimer des variables inutiles.

2.3 - Création d'écrans :

L'organisation doit être faite de façon à leur attribuer un ordre logique de saisie des variables. Cette organisation s'effectue par l'intermédiaire d'écrans de saisies qui s'enchaînent en fonction des variables à rentrer. Par exemple, un écran peut être la définition initiale de la maladie, un autre écran peut être une description de la chirurgie ou d'un traitement particulier, ou bien encore un écran de surveillance...

2.4 - Saisie des données :

Lorsqu'un nouveau dossier "patient" est créé, le premier écran consiste en la saisie de l'identité du patient avec son numéro de dossier médical et sa date de naissance. Cet écran est identique pour tous les patients quelle que soit la base de donnée et est prédéfini par le logiciel.

La saisie des variables concernant un patient peut se faire en de multiples occasions. Ces occasions sont appelées "mises à jour" et peuvent être diverses : consultation, hospitalisation, intervention chirurgicale, tests

biologiques... Ces mises à jour peuvent survenir dans le temps à intervalle régulier ou irrégulier et le nombre de mises à jour peut varier d'un patient à l'autre. Au moment de la saisie, chaque mise à jour correspond à une date pour un événement particulier.

A chaque mise à jour, des valeurs peuvent être enregistrées pour quelques unes des variables prévues ou pour toutes les variables, en fonction de l'écran appelé au moment de la saisie de la mise à jour.

Un point intéressant du logiciel est que les données non enregistrées au moment de la saisie d'une mise à jour seront notées comme manquantes. Ces variables manquantes peuvent avoir plusieurs interprétations : elles peuvent ne pas avoir été notées, ne pas être disponibles... MEDLOG est capable de stocker et d'analyser les données en prenant en compte ces données manquantes. Ainsi, lors d'une analyse de résultats, les données manquantes seront écartées et l'analyse ne portera que sur les variables saisies.

Une fonction particulière (calcul) permet, à ce stade de la saisie, la formation de nouvelles variables en combinant ou en manipulant les variables saisies dans le dictionnaire des données. Une variable couramment calculée est l'âge qui correspond à la date de la mise à jour retranchée à la date de naissance, le tout divisé par 365,25 pour obtenir l'âge en années. Il est également possible d'utiliser toutes les fonctions mathématiques usuelles.

2.5 - Constitution de groupes de patients :

C'est ce qui fait l'originalité et la puissance de ce logiciel. Cette fonction est destinée à la formation de sous-groupes de patients répondant à des critères de sélection définis (par exemple, il est possible de définir un sous-groupe de patients présentant une rechute d'une maladie au bout de 6 mois de traitement).

Un groupe peut ne comprendre aucun malade, ou peut comprendre tous les malades de la base selon leur réponse aux conditions ou selon la caractéristique définie recherchée.

Il est possible de retrouver n'importe quelle séquence d'événements au milieu des fiches, parmi tous les malades de la base ou uniquement au sein d'un groupe de patients défini auparavant.

Un groupe peut être constitué de malades ou de fiches marquées pour ces malades. Il est en effet possible d'effectuer un marquage de certaines mises à jour pour chaque malade. Ainsi, plusieurs groupes peuvent correspondre aux mêmes malades, mais comporter des fiches différentes si le marquage est différent.

Au sein d'un groupe de patients, il est possible d'effectuer un marquage sur certaines mises à jour comme par exemple, le taux sérique d'un marqueur tumoral avant et après un traitement ou bien encore le marquage de la mise à jour où le taux sérique est le plus élevé... Il sera alors

possible d'extraire un sous-groupe de patients selon ce marquage des mises à jour.

3 - Les fonctions statistiques :

Une fois le fichier de données composé et les groupes formés, il est possible de réaliser une exploitation statistique de toutes les variables extraites aussi bien sur l'ensemble des patients enregistrés que sur les différents groupes de malades qui ont pu être constitués.

De nombreuses fonctions statistiques peuvent être utilisées :

- études des moyennes, des médianes, comparaison des fréquences, comparaison des pourcentages, déviations standard, minima, maxima...

- étude de la survie : analyse de survie (Kaplan-Meier), représentation graphique des courbes de survie, comparaison de ces courbes par la méthode du Log Rank (Mantel-Haenszel)...

- tests non paramétriques : test de Wilcoxon, test de Kruskal-Wallis, étude des corrélations (test du Rhô de Spearman et du Tau de Kendall).

- courbes de dispersion et régression linéaire.

- analyse de corrélation.

- analyse des tableaux de contingence.

- modèle de Cox.

- régression logistique et régression multiple.

Toutes ces fonctions statistiques sont utilisables directement à partir des variables saisies.

4 - Conclusion sur la présentation de MEDLOG :

Ce logiciel présente donc plusieurs intérêts qui le rendent particulièrement bien adapté au suivi médical des patients, surtout en cancérologie où l'on est amené à effectuer un suivi fréquent des patients et souvent sur une période de longue durée. En effet, son intérêt principal réside dans le fait que le suivi est effectué de façon **temporelle**. Il est possible de saisir les événements dans le temps, en fonction des événements qui surviennent.

Le deuxième intérêt de ce logiciel est le fait que les **données manquantes sont prises en considération** permettant d'obtenir des analyses fiables.

Le troisième intérêt, et, sans doute le plus intéressant dans la pratique en cancérologie, est la possibilité de **former des sous-groupes de patients** et de pouvoir les analyser directement sur le plan statistique.

Enfin, le fait qu'il existe un **programme d'analyse statistique intégré** permet d'effectuer une évaluation instantanée, actualisée et fiable.

**V - Etude personnelle :
association cancer du sein
et cancer de l'endomètre :
rôle du tamoxifène**

Nous avons réalisé une enquête rétrospective de cohorte dans deux centres différents (le CHU de Marseille et le CHU de Limoges) en reprenant tous les cas de cancer du sein pris en charge dans les deux services.

Nous avons recherché les cas de cancer du sein associés à un cancer de l'endomètre et nous avons cherché à définir le rôle du tamoxifène dans la cancérogénèse de l'endomètre, que ce traitement soit utilisé en traitement adjuvant ou en traitement métastatique. Cette étude se justifie car on cherche actuellement à définir l'intérêt d'une chimioprévention par le tamoxifène chez les patientes ayant un haut risque de développer un cancer du sein, mais indemnes de tout cancer, alors que les effets cancérogènes de cette molécule sur le foie et sur l'utérus ne sont pas encore clairement établis.

Toutes les données ont été saisies et analysées sur le plan statistique dans le logiciel MEDLOG.

1 - Historique de l'hormonothérapie :

Le caractère hormonodépendant du cancer du sein est apparu depuis près de cent ans.

C'est en 1889 que Schinzinger (143) propose pour la première fois une castration chirurgicale comme thérapeutique des cancers du sein avant ou lors de la mammectomie. On attribuait alors à cette castration, un pouvoir d'involution mammaire avec encapsulation de la tumeur. Quelques années plus tard, le même auteur précise que cette méthode ne semble intéressante que chez les femmes non ménopausées. (144)

En 1896, Beatson (8) réalise une ovariectomie bilatérale chez trois patientes porteuses d'une tumeur mammaire très évoluée entraînant une amélioration clinique des ces patientes. Il s'agissait de la première tentative de traitement systémique d'une tumeur et plus précisément d'un traitement néoadjuvant, puisque le but était de rendre opérable une tumeur qui ne l'était pas initialement.

L'irradiation ovarienne fut ensuite utilisée en France par Courmelles dès 1922 (30) dans le cancer du sein inopérable.

C'est en 1948 que les premières castrations à visée adjuvante ont été réalisées en post-opératoire dans le but d'améliorer la survie des patientes. Elles ont été effectuées dans le cadre d'un essai thérapeutique qui s'est poursuivi jusqu'en 1955 et dont les résultats ont été publiés en 1964 et réactualisés en 1970 par Cole et al. du Christies Hospital en Grande Bretagne (26, 27).

En 1951, Perrault propose une hypophysectomie visant à supprimer la sécrétion de gonadotrophines et d'ACTH empêchant la sécrétion d'œstrogènes ovariens et surrénaliens.

En 1952, Huggins et Bergenstal proposent une surrénalectomie bilatérale .

Par la suite, l'hormonothérapie additive s'est développée. Les androgènes ont été utilisés pour neutraliser les œstrogènes circulants mais ont été rapidement abandonnés du fait de leurs effets secondaires importants (raucité de la voix, hirsutisme, acné, prise de poids, perte ou exacerbation de la libido ...). Les œstrogènes ont également été utilisés mais là encore, les effets secondaires (cardiovasculaires essentiellement) en ont limité leur utilisation.

Lerner, en 1958, décrit le premier antiœstrogène non stéroïdien, analogue du DISTILBENE, (un œstrogène de synthèse) : le MER 25 (92). Il fut utilisé dans un premier temps comme agent contraceptif. Mais les propriétés d'inhibition des effets de l'œstradiol circulant chez les rongeurs lui firent lancer un premier essai thérapeutique chez la femme ce qui permit d'obtenir quelques signes de rémission. Il fut rapidement abandonné du fait de ses effets secondaires. Le CLOMIFENE fut par la suite étudié (148) comme antiœstrogène par induction de la synthèse de la LH ; il est un inducteur de l'ovulation et n'est actuellement utilisé que dans cette seule indication pour le traitement de certaines stérilités.

C'est en 1966 que furent découverts d'autres analogues œstrogéniques : la nafoxidine et le tamoxifène. Ils ont été synthétisés comme agents

contraceptifs possibles. En fait, ces composés étaient aussi des inducteurs de l'ovulation. Leur utilisation dans les tumeurs mammaires n'a été proposée que secondairement, après que des études menées par des fundamentalistes, spécialistes des récepteurs hormonaux, n'aient mis en évidence le rôle inhibiteur compétitif d'œstrogènes (68, 69, 86, 130, 131, 154). Par la suite, les travaux de Jordan (71, 72, 75) et de Lippman (95) sur les tumeurs mammaires expérimentales et les lignées de cancer du sein, ont montré une activité antiproliférative et antitumorale de ces inhibiteurs compétitifs. Les premières études cliniques furent démarrées en Europe, par Cole et ses collaborateurs en 1971 à Manchester (28), puis se sont étendues aux USA, montrant une efficacité du tamoxifène dans les tumeurs mammaires avancées chez la femme ménopausée.

Le tamoxifène est actuellement le seul antiœstrogène utilisé de façon courante dans le traitement hormonal du cancer du sein.

Le tamoxifène est un antiœstrogène de synthèse dérivé du diéthyl-stilbœstrol qui possède également une action agoniste partielle. Ces 2 actions, du fait de l'effet systémique du produit, sont susceptibles d'intéresser tous les tissus dotés de récepteurs œstrogéniques et en particulier les organes génitaux.

Son efficacité a été largement démontrée dans le traitement adjuvant du cancer mammaire chez la femme ménopausée et non ménopausée. De nombreux essais ont comparé un traitement adjuvant par Tamoxifène à une simple surveillance. Pris séparément, peu d'essais montrent une amélioration significative sur la survie (115, 147, 152). Un nombre plus important d'essais montre une réduction significative des rechutes locales et

controlatérales, notamment chez les patientes utilisant le tamoxifène pendant une durée supérieure à un an.

Aux Etats-Unis, la FDA (Foods and Drugs Administration) a approuvé l'utilisation du tamoxifène dans de multiples indications concernant le cancer du sein. Ainsi, en 1977, l'utilisation du tamoxifène a été approuvée dans le traitement des cancers du sein évolués chez la femme ménopausée. En 1986, son utilisation s'est étendue au traitement adjuvant du cancer du sein chez les patientes ménopausées ayant des ganglions positifs au curage axillaire. En 1989, son utilisation s'est étendue aux patientes ménopausées en traitement métastatique, et en 1990, elle s'est élargie aux patientes ménopausées ou non, en traitement adjuvant, qu'il y ait ou non des ganglions positifs.

Un méta-analyse réalisée par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group à OXFORD conduite par R. PETO (46) dans les années 90, a permis de regrouper 133 essais comprenant 75000 patientes à partir de différentes études réalisées dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Sur ces 133 essais, 40 essais regroupant 30000 patientes ont comparé deux bras ayant le même traitement avec ou sans tamoxifène. Les principales conclusions permettent de dégager une réduction significative de la mortalité globale (16%) et du risque de rechute (25%) chez les patientes ménopausées traitées par tamoxifène. Chez les patientes non ménopausées, il existe une diminution du taux de rechute mais sans bénéfice sur la survie.

Parmi les cibles potentielles des effets agonistes dits "paradoxaux" du tamoxifène, l'utérus s'avère la cible la plus préoccupante. De façon certaine, il existe une fréquence accrue d'hyperplasie de la muqueuse endométriale

(112, 113, 114) et le tamoxifène peut également entraîner l'apparition de polypes ou d'autres lésions bénignes telles qu'une adénomyose, une endométriose, un endométriome, ou bien encore des myomes utérins qui peuvent être volumineux (85, 105). De nombreux travaux dont les conclusions ont été contradictoires, ont été effectués afin de déterminer le risque d'induire un cancer de l'endomètre chez les patientes traitées par tamoxifène.

Par ailleurs, des essais actuellement en cours de réalisation cherchent à évaluer l'intérêt d'une chimioprévention par tamoxifène chez les femmes à haut risque de cancer du sein. Ces études sont réalisées aux Etats-Unis par le NSABP ainsi que par des équipes anglaises. Une autre étude est également en cours en Italie. Ces études sont très controversées dans le monde. Elles sont basées sur le fait que le tamoxifène réduit de façon significative le risque de survenue d'une deuxième localisation chez des patientes à haut risque potentiel, ayant développé auparavant un cancer du sein (31, 46, 147). Ces études ne permettent pas d'affirmer que cette prévention ne sélectionne pas certains types de tumeurs qui deviendraient alors résistantes à toute thérapeutique hormonale.

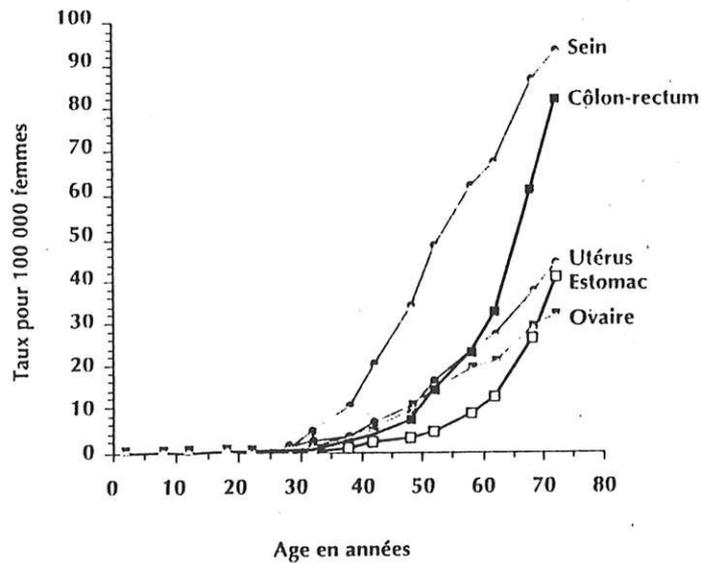
Nous avons réalisé une étude rétrospective sur deux centres : le service de Radiothérapie et Carcinologie du CHRU de Limoges et le service de Gynécologie du CHRU de Marseille afin de rechercher les cas de cancer du sein associés à un cancer de l'endomètre et d'y rechercher un éventuel rôle du tamoxifène dans l'apparition de ces seconds cancers. 3976 dossiers de cancer du sein ont ainsi été examinés permettant de retrouver 16 cas de cancer de l'endomètre associés à une tumeur mammaire.

2 - Généralités sur le cancer du sein, épidémiologie et principaux facteurs de risques :

2.1 - Epidémiologie :

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. C'est en effet, pour la plupart de ces pays, la localisation cancéreuse la plus fréquente chez la femme, loin devant les cancers colorectaux, les cancers utérins, les cancers gastriques et les cancers de l'ovaire.

Figure N° 6 : Mortalité par cancer en France en fonction de l'âge pour certaines localisations (1979-1984).



Boyle (14) a estimé que plus d'un demi-million de nouveaux cas apparaissent chaque année dans le monde ce qui représente 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés, et 14 % dans les pays en voie de développement.

L'incidence du cancer du sein est en constante augmentation dans tous les pays occidentaux. Aux Etats-Unis, l'augmentation de l'incidence sur une période de quinze ans (1973-1987) a été de 20 %. Cette augmentation d'incidence annule le gain apporté par les progrès thérapeutiques puisque, dans le même temps, la mortalité a augmenté de 2 %. (127)

En France, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 21500, estimation réalisée à partir des principaux registres des cancers et à partir des données de mortalité, ce qui donne un taux brut de 77,4 pour 100000 femmes. Le taux standardisé sur la population mondiale est de 56,2. Cette pathologie touchera une femme sur treize au cours de sa vie (119).

En France, le cancer du sein représente 30 % des cancers de la femme mais cette proportion varie en fonction de l'âge ; elle est pratiquement de 50 % avant 50 ans et inférieure à 20 % après 75 ans bien que l'incidence augmente avec l'âge, comme toutes les localisations cancéreuses (140).

En France, le nombre de décès par cancer du sein est environ de 10000 décès par an. Ce nombre correspond à un taux brut de 33,7 % pour 100000 femmes et représente 18 % de la mortalité par cancer. La proportion la plus élevée est observée entre 35 et 55 ans ou elle représente près d'un tiers de la mortalité par cancer (140).

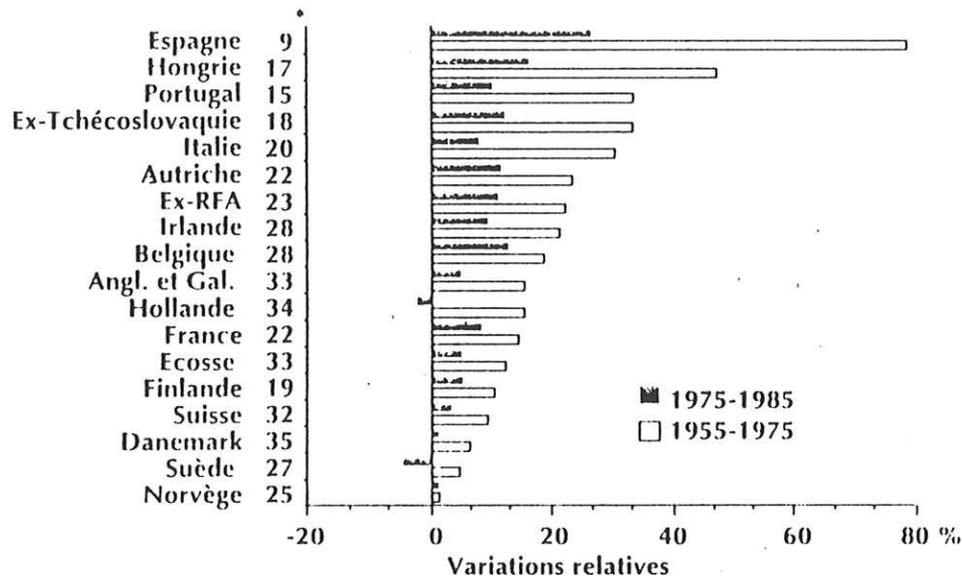
La mortalité par cancer du sein est la première cause de mortalité chez la femme avant 70 ans.

Il existe également d'importantes variations géographiques de l'incidence. Les plus forts taux d'incidence sont observés chez la population blanche des Etats-Unis (75 à 80 pour 100000, taux standardisé sur la population mondiale) et le taux le plus bas est observé au Japon où il atteint à peine 16 pour 100000 (157). En Europe, les taux se situent aux alentours de 55 à 60 pour 100000.

Les taux de mortalité sont également soumis à une grande variation géographique. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans les îles Britanniques avec un taux de 50 pour 100000 et le taux le plus bas se retrouve au Japon. En Europe, comme aux Etats-Unis, le taux de mortalité se situe aux alentours de 30 pour 100000.

Il est à souligner que, chez les populations de migrantes venant de pays à faible incidence vers des pays à forte incidence (femmes japonaises émigrant aux Etats-Unis par exemple), une nette augmentation de l'incidence a été observée dans cette population, ce qui tend à prouver qu'il existe des facteurs environnementaux pouvant contribuer au développement du cancer du sein (14).

Figure N° 7 : Variation de la mortalité féminine par cancer du sein en Europe, 1955-1985 (taux standardisés, population Europe)



2.2 - Les principaux facteurs de risque :

Les facteurs hormonaux :

Ils sont essentiellement marqués par la durée d'exposition du parenchyme mammaire à l'imprégnation œstrogénique.

Ainsi, les premières règles précoces, la ménopause tardive et l'âge tardif de la première grossesse après 30 ans (la grossesse est un facteur de maturation de la glande mammaire) constituent les facteurs de risque principaux du cancer du sein.

La nulliparité ou la pauciparité jouent également un rôle très important.

Par contre, l'allaitement décrit auparavant comme facteur "protecteur" du cancer du sein semble ne pas avoir été confirmé par les principales études des années 70 (15).

Le rôle des contraceptifs oraux n'est toujours pas clairement établi. De nombreuses études épidémiologiques réalisées depuis plus de vingt ans offrent des résultats contradictoires. Cependant, la littérature actuelle ne considère pas les contraceptifs oraux comme responsables d'un accroissement du risque du cancer du sein, sauf, peut être, dans une sous-population de femmes nullipares, âgées de 20 à 44 ans, ayant eu leurs premières règles avant treize ans et ayant consommé pendant plus de douze ans les contraceptifs oraux (151).

De même, les études réalisées sur le rôle du traitement substitutif de la ménopause semblent montrer qu'il n'augmente pas le risque de cancer du sein, à condition que ce traitement soit effectué par une association œstro-progestative et non réalisé par des œstrogènes seuls.

Autres facteurs de risque :

De nombreux autres facteurs de risque sont incriminés dans la survenue du cancer du sein tels que les facteurs génétiques, les radiations ionisantes, les mastopathies proliférantes surtout s'il existe des antécédents familiaux, ou bien les facteurs alimentaires (dont l'innocuité reste à démontrer : consommation excessive de graisses animales, l'alcool ou les vitamines).

2.3 - Les facteurs pronostiques du cancer du sein :

Plusieurs paramètres anatomocliniques pronostiques sont reconnus de longue date. Il existe des paramètres classiques comme le degré d'envahissement ganglionnaire axillaire, la taille de la tumeur, le grade histologique qui sont les plus caractéristiques. De nombreux autres facteurs pronostiques existent, tels que le rythme de croissance tumorale, l'extension à la peau ou en profondeur, la présence d'embols lymphatiques, la présence de foyers de nécrose intra-tumorale, ou bien des paramètres biologiques (index de marquage, taux de cellules en phase S, la ploïdie, présence de protéases comme la cathepsine D, l'amplification de certains oncogènes).

L'analyse des résultats des essais de traitements adjuvants ont confirmé leur importance.

A coté de tous ces facteurs pronostiques, il existe les récepteurs hormonaux.

Les récepteurs hormonaux :

Le dosage des récepteurs hormonaux a un double intérêt, pronostique et thérapeutique.

Intérêt pronostique :

La plupart des études prospectives ont démontré que la présence ou l'absence des récepteurs œstrogéniques a une grande valeur pronostique (108, 50) indépendamment de toute thérapeutique hormonale.

Ainsi selon Clarck, le rôle prédictif de la présence de récepteurs progestatifs est équivalent à la valeur pronostique du N (24).

Il est également démontré dans cette étude que la valeur prédictive de la concentration des récepteurs progestatifs est supérieure à celle des récepteurs œstrogéniques. L'explication apportée à l'importance de ce facteur pronostic lié à la concentration des récepteurs hormonaux, semble liée à la vitesse de la croissance tumorale selon la relation : **RH - = croissance rapide** (109)

Il est établi que les tumeurs RE + (récepteurs œstrogéniques positifs) et RP + (récepteurs progestatifs positifs) ont une cinétique de croissance tumorale plus lente que les tumeurs RE - et RP -, et beaucoup plus lente que les tumeurs RE - et RP -. (96)

Intérêt thérapeutique :

Les études cliniques montrent que quand le RE n'est pas détecté dans la tumeur, les chances de réponse thérapeutique objective aux antiœstrogènes sont seulement de 10 % tandis qu'en présence de RE, la probabilité de réponse est d'environ 60 %.(107)

	RE+ RP+	RE+ RP-	RE- RP+	RE- RP-
Répartition des récepteurs	56 %	12 %	8 %	24 %
Réponse à l'hormonothérapie	74 %	34 %	33 %	10 %

Tableau N°5 : Distribution des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires et relation avec la réponse à l'hormonothérapie (101)

Il existe une bonne corrélation quantitative entre la réponse à l'hormonothérapie et la concentration en RP. Les taux passeraient de 20 à 80 % en fonction de cette concentration.

2.4 - Anatomie pathologique du cancer du sein :

La très grande majorité des cancers du sein se développent aux dépens de l'épithélium des galactophores ou des lobules glandulaires (98 % des cas). Il s'agit ainsi d'adénocarcinomes plus ou moins différenciés parmi lesquels on distingue :

- Les carcinomes non infiltrants :
 - Les carcinomes canaux in situ ou intra-canaux (2 à 3 % des cas).
 - Les carcinomes lobulaires in situ (0,5 à 1 % des cas).

- Les carcinomes infiltrants :
 - Les carcinomes canaux infiltrants de loin les plus fréquents (85 % des cas).
 - Les carcinomes lobulaires infiltrants (4 % des cas).
 - Les carcinomes de forme particulière : carcinomes médullaires (1 % des cas), carcinomes colloïdes purs (0,6 % des cas).
 - Maladie de Paget du mamelon.

En dehors des adénocarcinomes, il faut distinguer :

- Les tumeurs phyllodes.
- Les sarcomes du tissu conjonctif et les hématosarcomes qui sont très rares.
- Les métastases qui sont exceptionnelles (otéosarcomes, mélanomes).

Classification T.N.M. du cancer du sein :

T-Tumeur primitive	
TX	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de moins de 2 cm T1a : ≤ 0,5 cm T1b : > 0,5 cm et ≤ 1 cm T1c : > 1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur avec extension à la paroi thoracique ou à la peau T4a : Extension à la paroi thoracique T4b : Oedème (y compris peau d'orange), ulcération cutanée, ou nodules de perméation cutanée limités au même sein T4c : T4a et T4b à la fois T4d : Carcinome inflammatoire
N-Adénopathies régionales	
NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires cliniquement suspects homolatéraux, mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
M-Métastases à distance	
MX	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance, y compris métastases ganglionnaires sus-claviculaires

Tableau N° 6 : Classification TNM du cancer du sein.

3 - Généralités sur le cancer de l'endomètre :

Le cancer de l'endomètre survient dans près de 80 % des cas après la ménopause et le plus souvent après 60 ans avec un pic maximal entre 60 et 70 ans. Il a une incidence de 55 pour 100000 femmes après 60 ans.

Il a une fréquence de 13 à 24 pour 100000 femmes par an en France et représente 8 % des cancers féminins.

3.1 - Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre :

A coté des facteurs hormonaux, de nombreux facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre ont été décrits. Il s'agit essentiellement du nombre de grossesses (la nulliparité ou pauciparité) et de l'âge tardif de la première grossesse (après 25 ans), l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, l'irradiation pelvienne et certaines pathologies utérines tels que les polypes et l'hyperplasie endométriale.

Les facteurs hormonaux semblent jouer un rôle prépondérant :

La ménopause tardive est un facteur déterminant. Comme pour le cancer du sein, une ménopause tardive est fréquente chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre. Parmi les femmes ménopausées après 52 ans, le risque de développer un cancer de l'endomètre est multiplié par 2 par rapport à celles ménopausées avant 52 ans (48).

Hyperœstrogénie endogène :

L'hyperœstrogénie endogène est également incriminée. Elle existe dans les tumeurs sécrétantes de l'ovaire (syndrome de Stein-Leventhal, tumeurs de l'ovaire développées aux dépens de la thèque ou de la granulosa)

Le terrain hyperœstrogénique de la ménopause ou de l'obésité sont également des facteurs de risque.

Hyperœstrogénie exogène :

Les traitements œstrogéniques seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre chez la femme ménopausée. Les premières observations ont été rapportées en 1975 (159). Le risque de cancer de l'endomètre serait multiplié par 4 à 8 selon la dose journalière, la durée d'exposition et la nature des œstrogènes utilisés. Le traitement de la ménopause par les œstrogènes seuls a été rendu responsable de l'augmentation de la fréquence du cancer de l'endomètre. Aux Etats-Unis, la progression parallèle à la consommation d'œstrogènes tend à diminuer depuis l'arrêt de prescription des traitements œstrogéniques isolés.

Il faut noter que les cancers observés après traitement œstrogénique semblent plus différenciés, moins pénétrants dans le myomètre et ont souvent un meilleur pronostic que ceux observés chez les femmes qui ne prennent pas d'œstrogènes (19, 48).

Les associations œstro-progestatives :

Le rôle néfaste des traitement œstro-progestatifs séquentiels qui induiraient l'apparition de cancer de l'endomètre chez la femme jeune a été rapporté en 1975 (158) entraînant le retrait de certaines associations par la F.D.A. en 1976.

A l'inverse, il existe un effet protecteur des œstro-progestatifs combinés contenant de faibles doses d'œstrogènes pendant la durée de leur administration et pendant les années qui suivent leur utilisation (135).

3.2 - Anatomie pathologique des cancers de l'endomètre :

Il s'agit, dans 60 % des cas, d'adénocarcinomes qui peuvent être plus ou moins bien différenciés (grading de I à III selon qu'il sont bien , moyennement, ou peu différenciés).

Plus rarement, on peut retrouver des adéno-acanthomes et des cancers adéno-squameux.

Enfin, il existe des sarcomes utérins dont le pronostic est péjoratif.

Stade 0	Carcinome in situ
Stade I	Cancer limité au corps utérin Stade Ia : Cavité utérine inférieure à 8 cm Stade Ib : Cavité utérine supérieure à 8 cm
Stade II	Extension au col utérin
Stade III	Extension pelvienne sans envahissement de la vessie ou du rectum
Stade IVa	Atteinte de la vessie ou du rectum
Stade IVb	Métastases à distance.

Tableau N° 7 : Classification des cancers de l'endomètre :

4 - Mécanismes d'action des antiœstrogènes :

4.1 - Définition d'un antiœstrogène :

Un antiœstrogène est un composé qui s'oppose, dans les cellules cibles, à l'action de l'hormone considérée (22). Cette action est spécifique pour les tissus cibles des œstrogènes (glande mammaire, utérus, vagin, hypothalamus et hypophyse). Cette action est réalisée en bloquant l'action des œstrogènes sur les récepteurs œstrogéniques (RE) mais n'agissent pas sur les tissus non cibles, ce qui explique leur grande sélectivité et la rareté de leurs effets secondaires indésirables.

Ces antiœstrogènes peuvent être naturels, comme la progestérone, les androgènes, mais aussi des composés de synthèse comme le tamoxifène.

4.2 - Structure des principaux antiœstrogènes de synthèse :

Ils dérivent tous des œstrogènes de synthèse développés par Doods dès 1938 (43) et en particulier du diéthylstilbœstrol, qui est un puissant œstrogène. Sur cette structure, qui a une analogie avec le 17 β -œstradiol, divers substituants ont été greffés et, en particulier, un troisième cycle aromatique et une chaîne latérale dans une position correspondant à la position 11 β d'un noyau stéroïde naturel.

Ces composés dérivent du triphényléthylène et possèdent par rapport aux diéthylstilbœstrol, deux particularités qui leur confèrent leur activité antiœstrogénique :

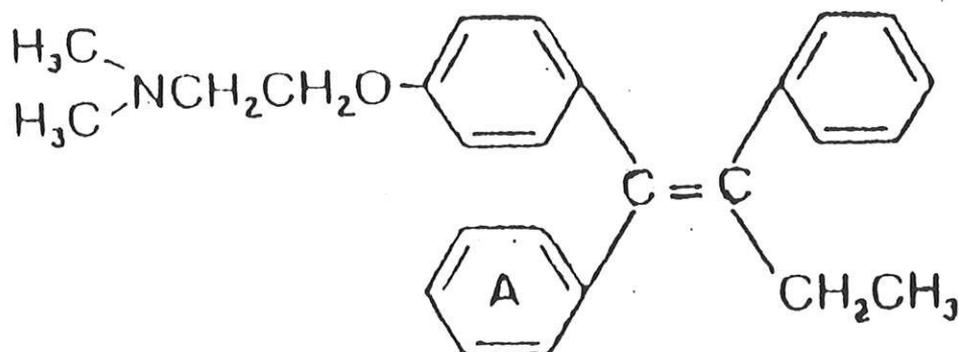
- une structure "trans" : le substituant éthylénique (C_2H_5 , $C_2H_4^-$, Cl , NO_2) et le troisième noyau aromatique substitué sont en position trans sur la liaison éthylénique.

- un substituant aromatique constitué en général par une chaîne latérale du type : $O-CH_2-CH_2-N$.

Les composés tels que le tamoxifène, le clomifène, et le trioxifène sont dépourvus de fonction phénol sur le premier noyau benzénique.

La formule brute du tamoxifène peut s'écrire : $C_{26}H_{29}NO$.

Figure N° 8 : Formule du tamoxifène.



4.3 - Métabolisme des antiœstrogènes :

Les antiœstrogènes ont une grande puissance thérapeutique du fait, d'une part de leur sélectivité d'action sur les récepteurs hormonaux et, d'autre part, grâce à une grande stabilité métabolique du fait de leur structure qui les protègent d'une dégradation rapide.

Le tamoxifène est un dérivé non hydroxylé et peu polaire ; il ne peut donc être conjugué directement avec les enzymes hépatiques engendrant une élimination lente par l'organisme.

Après administration orale de tamoxifène, les pics sériques sont obtenus en 4 à 6 heures.

Leur demi-vie plasmatique est de sept jours environ.

Après la mise en route d'un traitement par tamoxifène, il faut attendre quatre à six semaines pour avoir un effet thérapeutique et voir une concentration plasmatique élevée et stabilisée de l'ordre de $1 \mu\text{M}$ (1).

Lorsque les concentrations plasmatiques initiales sont basses, on assiste à un phénomène de "flare up", phénomène correspondant à une majoration temporaire des signes cliniques.

Les antiœstrogènes sont métabolisés au niveau du foie principalement. Il existe également un métabolisme périphérique dans les tissus cibles.

Les métabolites du tamoxifène ont été identifiés au niveau du plasma et des urines chez l'homme. Deux sortes de métabolites ont été mis en évidence : les métabolites conjugués, probablement inactifs destinés à l'élimination urinaire et les métabolites non conjugués qui ont une grande affinité pour les récepteurs œstrogéniques et qui ont donc la capacité de se comporter comme des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes (34, 57, 84).

Le principal métabolite non conjugué retrouvé à de fortes concentrations plasmatiques est le N-desméthyltamoxifène, qui résulte de la déméthylation de l'amine tertiaire. Cependant, in vitro, il semble que ce composé soit beaucoup moins actif que le tamoxifène. Ce métabolite se transforme ensuite en métabolite Y qui lui-même aboutit à la formation du métabolite E.

Par contre, le 4-hydroxytamoxifène, composé hydroxylé du tamoxifène est retrouvé de façon moins abondante dans le plasma mais semble avoir, in vitro, une action beaucoup plus intense et une affinité très grande pour les récepteurs œstrogéniques (23).

Ces deux métabolites ont beaucoup plus d'affinité pour les récepteurs que le tamoxifène et sont retenus plus longtemps dans le noyau des cellules cibles, ce qui suggère fortement leur responsabilité dans le blocage des sites récepteurs. Le rôle respectif de ces métabolites dans l'efficacité thérapeutique du tamoxifène n'est pas encore élucidé, de même que la nature des composés actifs liés aux RE dans les tissus cibles. Cependant, les taux plasmatique et tissulaire de tamoxifène et de ses deux métabolites, sont largement suffisants pour saturer les récepteurs œstrogéniques des tissus cibles (23).

Il existe également un métabolite Y retrouvé à de fortes concentrations dans les tissus et le plasma.

L'hydroxylation du tamoxifène semble donc être la principale voie métabolique de ce composé, aboutissant à la formation de métabolites plus actifs. Il a cependant été démontré, *in vitro*, sur des cultures cellulaires MCF 7, que le tamoxifène non métabolisé possède une action antiœstrogène propre, et antiproliférative intrinsèque nécessitant, toutefois, l'utilisation de doses bien supérieures du fait de son affinité moindre avec les récepteurs œstrogéniques (25).

Figure N°9 : Métabolisme du tamoxifène *in vivo* (57)

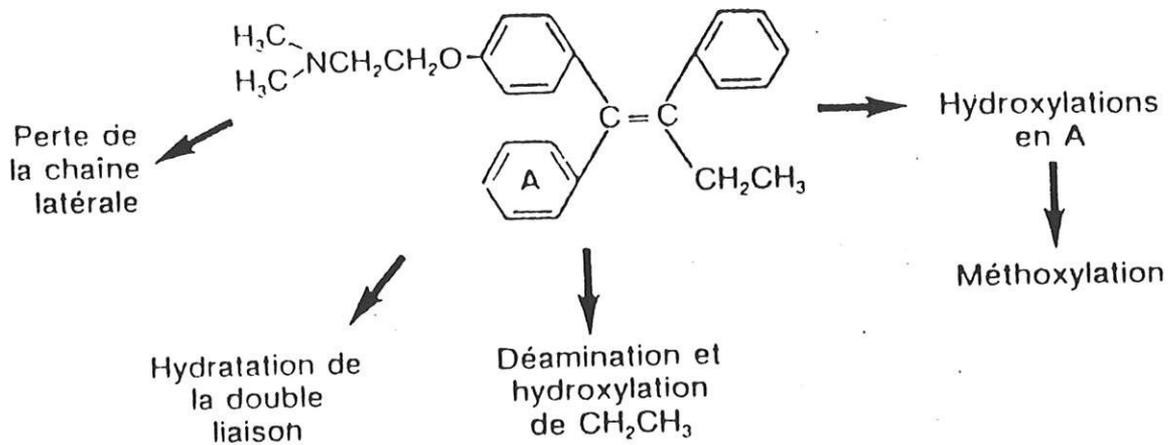
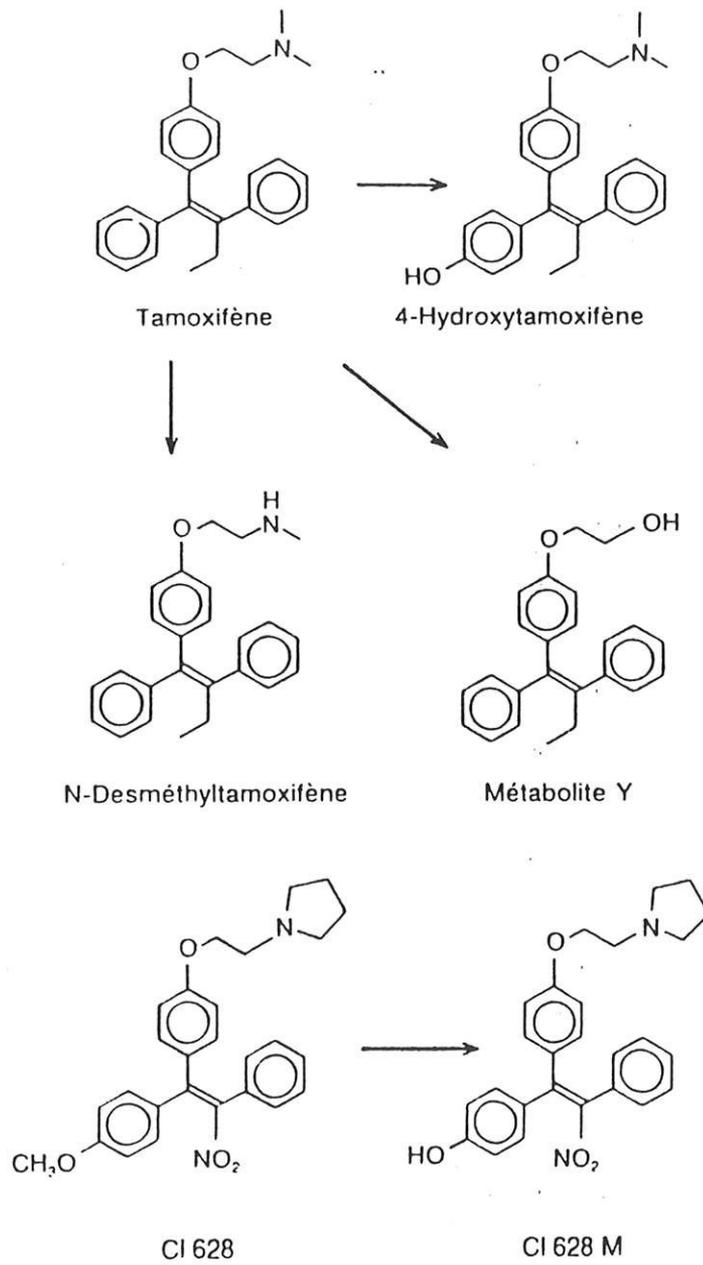


Figure N°9: Métabolites du tamoxifène



4.4 - Mécanismes d'action des antiœstrogènes :

4.4.1 - Mécanisme d'action général des antiœstrogènes :

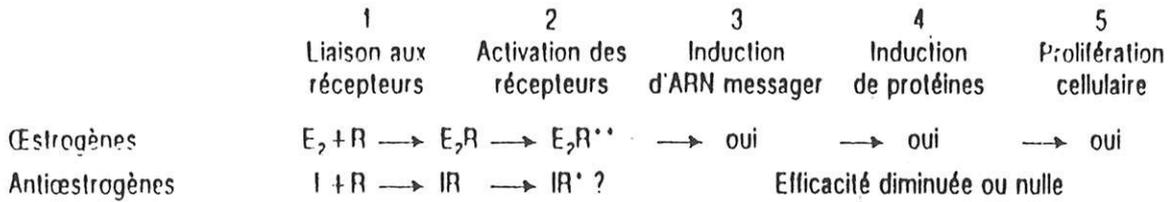
Le mécanisme d'action des antiœstrogènes repose sur les théories pharmacologiques des agonistes et antagonistes sur leur récepteurs spécifiques. Selon Clark et Gaddum (21, 58), la réponse biologique à un composé pharmacologique est proportionnelle au nombre de sites récepteurs occupés par ce composé.

Pour les hormones stéroïdes et les œstrogènes en particulier, l'effet biologique est proportionnel à la concentration cellulaire des complexes œstrogènes-récepteurs.

Il faut toutefois distinguer les complexes formés d'agonistes dont l'efficacité est maximale, de ceux formés d'antagonistes dont l'efficacité est nulle ou des récepteurs agonistes-antagonistes partiels dont l'efficacité est intermédiaire.

Dans le cas des hormones stéroïdiennes, les différentes étapes du mécanisme d'action peuvent être résumées de façon schématique en cinq étapes différentes : le point de départ est une liaison des œstrogènes aux récepteurs formant un complexe hormone-récepteur qui doit être activé pour interagir avec les structures nucléaires et conduire à la stimulation de la transcription de gènes spécifiques et à la stabilisation de leurs messagers.

Figure N°11 : Etapes du mécanisme d'action des antiœstrogènes



E_2 : œstradiol, I : antiœstrogènes, R : récepteur des œstrogènes totalement activé par les œstrogènes (R^{**}) ou partiellement activé par les antiœstrogènes (R'). L'étape 2 (activation) est imparfaitement comprise au niveau moléculaire.

En présence d'antiœstrogènes de synthèse, la réponse biologique, qui est proportionnelle au nombre de complexes œstrogènes-récepteurs, est réduite du fait de la compétition entre œstrogènes et antiœstrogènes pour les mêmes sites récepteurs. Les antiœstrogènes de synthèse agissent donc comme des inhibiteurs compétitifs en diminuant l'affinité des œstrogènes pour leurs récepteurs. Cependant, les antiœstrogènes n'ont aucune action sur le nombre total de sites récepteurs.

Il existe des antiœstrogènes stéroïdiens naturels, les œstrogènes faiblement agonistes comme l'œstriol ou le 2-OH œstrone qui agissent comme des inhibiteurs compétitifs en se dissociant rapidement de leurs récepteurs (146).

Les progestatifs, agissent par deux phénomènes synergiques différents : diminution du taux d'hormones libres par induction enzymatique qui transforme l'œstriol en œstrone, beaucoup moins affine pour les récepteurs et réduction de la concentration des récepteurs des œstrogènes (106).

Les androgènes d'origine surrénalienne peuvent agir de deux manières : interaction avec leurs propres récepteurs se comportant comme des antiœstrogènes, ou bien interaction avec les récepteurs des œstrogènes se comportant comme des œstrogènes (132).

4.4.2 - Mécanisme d'action cellulaire des antiœstrogènes :

Les différentes étapes du mécanisme cellulaire ont été étudiées grâce aux antiœstrogènes marqués par le tritium (72, 73).

Les antiœstrogènes sont très hydrophobes. Ils se lient donc facilement aux protéines et aux lipides. Dans le plasma humain, ils interagissent avec l'albumine et les LDL (lipoprotéines de faible densité).

Il est probable, mais encore mal connu, que le passage à travers la bicouche lipidique des antiœstrogènes s'effectue de façon passive du fait de leur forte composante hydrophobe.

Dans la cellule, les antiœstrogènes interagissent avec une affinité élevée avec deux sortes de protéines : les récepteurs œstrogéniques entraînant une inhibition compétitive de la liaison des œstrogènes avec leurs récepteurs et une protéine de liaison non encore définie.

Les conséquences de l'interaction des antiœstrogènes avec les RE entraînent différentes étapes :

- interaction avec les récepteurs des œstrogènes : les antiœstrogènes de synthèse inhibent de façon compétitive la liaison des œstrogènes sur leur récepteurs. Il s'agit d'une inhibition réversible et totale. Ceci indique que l'interaction de deux ligands sur les RE est exclusive.

- activation de l'interaction avec l'ADN : interaction du RE avec la chromatine ou l'ADN entraînant un "transfert nucléaire" du RE.

Ce changement de propriété des RE le rend non extractible du noyau. Les œstrogènes induisent également ce transfert.

- activation de la transcription de gènes spécifiques.
- effet biologique observé y compris effet antiprolifératif.

4.5 - Effets pharmacologiques et biologiques du tamoxifène :

Ce sont sur des cultures de cellules mammaires humaines produites à partir d'un épanchement pleural métastatique d'un carcinome mammaire contenant des cellules œstrogéno-dépendantes que l'action des œstrogènes et des antiœstrogènes a pu être étudiée. Cette culture de cellules a été baptisée MCF-7 (149).

Nous avons vu auparavant que le mécanisme principal d'action des antiœstrogènes passe par une inhibition compétitive spécifique au niveau des RE dans le noyau. L'effet antiprolifératif du tamoxifène en culture cellulaire nécessite donc une interaction avec les RE.

Il existe un deuxième effet plus complexe qui est suggéré par le fait qu'une tumeur mammaire métastatique, RE négatifs est sensible aux antiœstrogènes, puisqu'il existe des réponses objectives dans 10 à 15 % des cas (76). Cette hormonosensibilité, en l'absence de RE laisse supposer qu'il existe d'autres voies d'action indépendante faisant intervenir l'induction de mitogènes tels que les facteurs de croissance autocrines.

Certaines de ces voies sont basées sur l'inhibition de la protéine kinase C, (117), sur l'inhibition de la fixation à la colmudine (récepteur intra-cellulaire

du calcium impliqué dans le contrôle de la prolifération tissulaire) (87), sur l'association à un récepteur spécifique des antiœstrogènes. Il a été noté également une augmentation du taux de cellules tueuses (Natural Killer Cells) et une diminution du taux de lymphocytes T suppresseurs (104).

Plus récemment ont été mises en évidence d'autres voies d'action, avec en particulier des effets anti-facteurs de croissance. C'est ainsi que le tamoxifène diminue la sécrétion du TGF qui est un facteur de stimulation des cellules adénocarcinomeuses mammaires en culture et stimule la sécrétion du TGF β qui est au contraire un facteur inhibiteur (97).

Il a été également mis en évidence sur les cultures de la lignée MCF-7 que les antiœstrogènes ont une action antagoniste pour des protéines œstrogéno-induites comme la Cathepsine D et la protéine PS2.

Un autre effet spécifique particulièrement intéressant du tamoxifène est son action de stimulation sur la concentration des récepteurs à la progestérone.

Le tamoxifène a également une action de stimulation du taux circulant d'IGF1 qui a un rôle dans la régulation hormonale des cellules des cancers du sein.

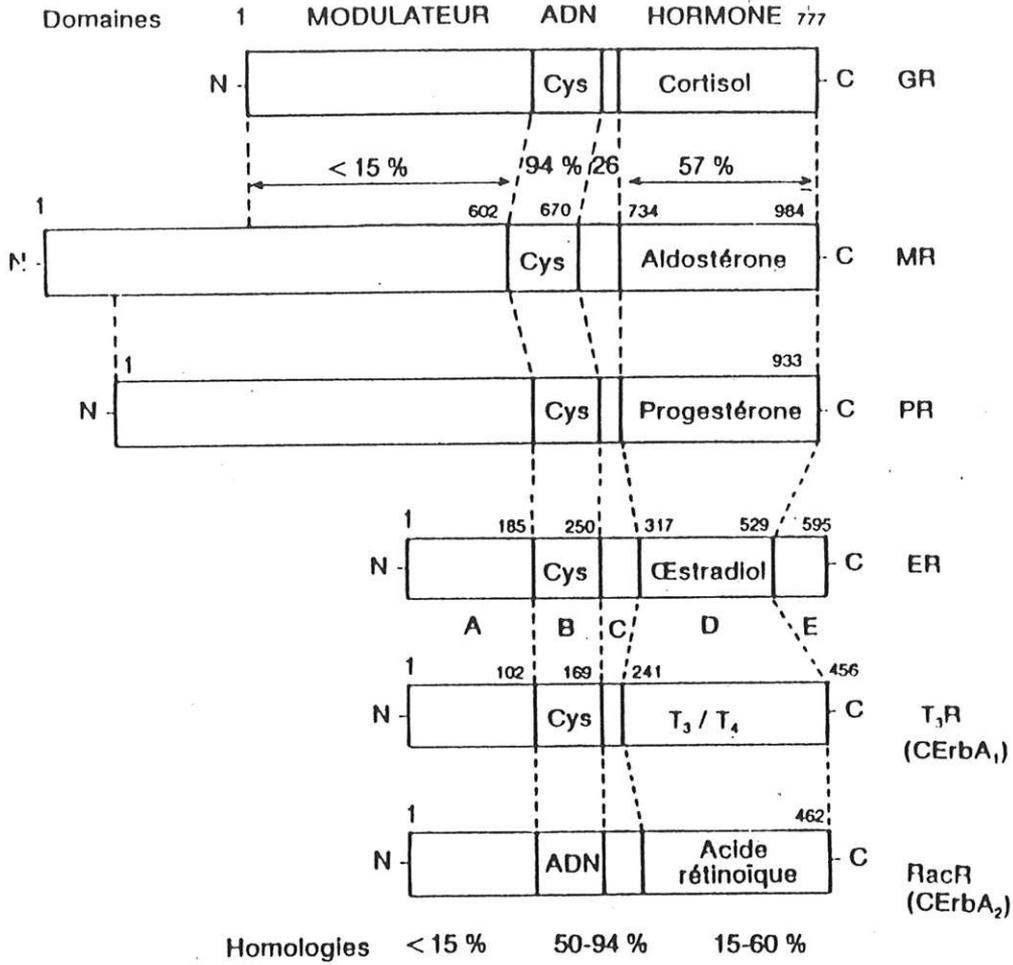
Enfin, le tamoxifène aurait un rôle au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire en diminuant la sécrétion des gonadotrophines et de la prolactine.

4.6 - Structure des récepteurs des hormones stéroïdes :

Les antiœstrogènes, qu'ils soient naturels ou synthétiques, agissent sur des récepteurs hormonaux différents. Ainsi, les antiœstrogènes de synthèse agissent sur les récepteurs des œstrogènes, alors que les androgènes et les progestatifs agissent sur leurs récepteurs spécifiques.

Les récepteurs des hormones stéroïdes sont constitués par une seule chaîne peptidique de longueur variable, sur laquelle se trouve cinq domaines (A, B, C, D, E). Le domaine D (région hydrophobe) est responsable de la liaison de l'hormone stéroïde et de l'activation de la transcription. Le domaine B (riche en cystéine) est responsable de l'interaction avec des séquences régulatrices spécifiques de l'ADN localisée à proximité des gènes induits. Il comporte une structure avec deux doigts qui vont s'appliquer sur les deux brins d'ADN. La fonction des autres domaines n'est pas précisée. Cependant, le domaine A module l'activité des récepteurs activés (62).

Figure N°12 : Structure linéaire des récepteurs des hormones stéroïdes (133)



4.7 - Notion de régulation des récepteurs des antiœstrogènes :

Les œstrogènes sont mitogènes. Dans le cancer du sein, la concentration des récepteurs en œstrogènes est particulièrement importante car elle peut élever ou abaisser la concentration d'œstrogènes nécessaire et suffisante pour déclencher des effets mitogènes.

Certains médicaments ou certaines hormones augmentent la concentration des récepteurs ; c'est le cas de la prolactine par exemple (156), qui pourrait avoir un effet néfaste sur la cancérogénèse.

A l'inverse les progestatifs auraient plutôt un effet bénéfique puisqu'ils diminuent cette concentration (65).

Les œstrogènes ont également une action sur la concentration de leurs propres récepteurs en stimulant la synthèse des récepteurs œstrogéniques et des récepteurs à la progestérone.

Rappelons que les antiœstrogènes n'ont pas d'action sur la concentration des récepteurs œstrogéniques.

4.8 - Autres effets biologiques chez l'être humain :

Effets endocriniens :

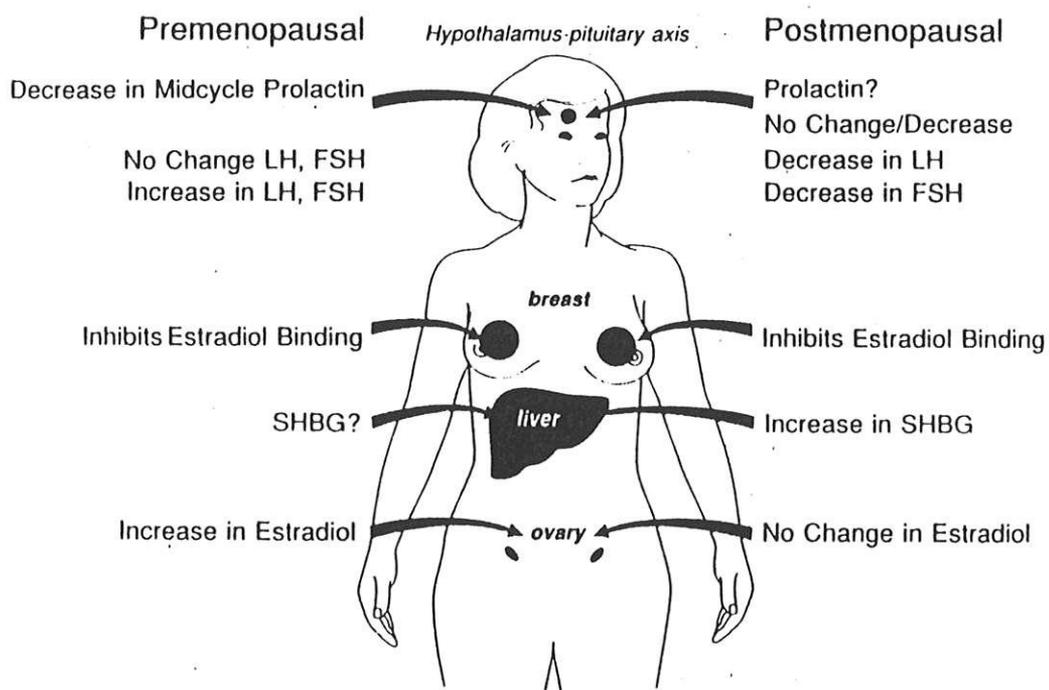
Les effets endocriniens sont extrêmement variables et dépendent de l'âge, du statut hormonal de la patiente (ménopausée ou non), du sexe, de la dose utilisée et de la durée du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale traitée par tamoxifène, le taux de d'œstrogène plasmatique et le taux de progestérone sont multipliés par un facteur de 1 à 4 et les taux de FSH et LH sont inchangés (ces taux inchangés de gonadotrophines malgré l'augmentation du taux d'œstrogènes s'expliquent par un effet antiœstrogène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire). Le tamoxifène n'inhibe pas totalement la fonction ovarienne et de nombreuses patientes continuent à avoir des cycles normaux, même après un traitement de longue durée nécessitant l'utilisation d'une contraception efficace (79). Le taux de prolactine est inchangé ou diminué par une action antiœstrogénique du tamoxifène sur l'hypophyse mise en évidence in vitro.

Chez la femme ménopausée, le tamoxifène semble exercer une action œstrogénique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire puisque les taux élevés de FSH et LH ont tendance à diminuer. Par contre, il n'existe pas de modification du taux de progestérone et du taux d'œstrogènes chez les patientes traitées par tamoxifène (9).

Le taux de prolactine est abaissé au cours d'un traitement par tamoxifène, aussi bien chez la femme ménopausée que chez la femme non ménopausée mais ceci ne fait pas l'unanimité (129).

Figure N° 13 : Modifications endocrinologiques chez les femmes ménopausées ou non recevant un traitement par tamoxifène (74).



Les effets hépatiques du tamoxifène :

Le tamoxifène diminue la synthèse du cholestérol total et diminue la synthèse des lipoprotéines plasmatiques de faible densité sans modification des lipoprotéines de densité élevée (98). Par contre, les triglycérides sont augmentés.

Il augmente la synthèse des protéines plasmatiques de transport des stéroïdes, transcortines et SHBG (steroid hormone-binding globulin). Les SHBG sont des protéines synthétisées par le foie qui ont un rôle dans le transport des hormones stéroïdiennes et sont surtout élevées chez la femme non ménopausée. Ceci pourrait expliquer le faible taux d'œstradiol libre plasmatique (138).

Le tamoxifène diminue de façon sensible la synthèse d'antithrombine III chez les femmes ménopausées (44, 137).

Retentissement osseux :

Le tamoxifène inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes et se comporte comme un agoniste œstrogénique vis à vis des ostéoblastes. Tout ceci aurait pour conséquence de diminuer l'ostéoporose liée à la carence œstrogénique chez la femme ménopausée ayant pour conséquence un potentiel fracturaire diminué chez les femmes ménopausées recevant du tamoxifène (53, 99).

4.9 - Effets cliniques et effets secondaires du tamoxifène :

Le tamoxifène est en général bien toléré par les patientes. Les effets secondaires sont peu nombreux et rarement sévères. Le plus grand nombre d'informations concernant les effets secondaires du tamoxifène a été tiré de deux séries principales de patientes ayant reçu un traitement adjuvant : la série écossaise et la série du Christies Hospital (128, 147). Seulement 5 % des patientes ont été concernées par ces effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement. A l'inverse, la série du Wisconsin dont le principal but était l'évaluation de la toxicité du tamoxifène, montre que 10 % des patientes ménopausées traitées ont été obligées d'interrompre le traitement avant un an à cause des effets secondaires.

Les effets secondaires attribués le plus fréquemment au tamoxifène sont des bouffées de chaleur, particulièrement chez les femmes ménopausées (121).

Des nausées, des pertes et des saignements vaginaux sont retrouvés chez quelques patientes, ainsi que des irrégularités du cycle menstruel chez les femmes non ménopausées.

D'autres effets indésirables ont été attribués au tamoxifène mais sans différence significative avec une population témoin : il s'agit de syndromes dépressifs, irritabilité, nervosité, céphalées, perturbation du sommeil, malaises, difficulté de concentration, fatigabilité, vertiges.

Il existerait des effets secondaires oculaires du tamoxifène. En effet, il a été rapporté des cas de modification cornéenne, des névrites optiques, des rétinopathies et des œdèmes maculaires. Ces troubles ont été essentiellement observés chez des patientes prenant de très fortes doses de tamoxifène, supérieures à 180 mg par jour (83), mais beaucoup plus rarement à des doses de 30 mg par jour. Cependant, dans les données de la littérature, il n'a pas été rapporté de cas de toxicité oculaire du tamoxifène lorsque la posologie quotidienne est de 20 mg par jour. Il est toutefois utile de pratiquer une surveillance régulière ophtalmologique chez les patientes recevant du tamoxifène au long cours et de ne pas donner ce traitement à des patientes ayant des antécédents de rétinopathie ou de dégénérescence maculaire.

Des troubles thromboemboliques ont été rapportés au cours d'un traitement de longue durée par tamoxifène (32) mais la relation de cause à effet n'est pas clairement établie. Certaines études suggèrent une diminution du taux de l'antithrombine III sous tamoxifène. Ces troubles thromboemboliques mis en évidence dans certaines séries représentent 1 à 3 % des cas. Il existe également des thrombopénies et des leucopénies passagères qui apparaissent lors de la première semaine d'administration du tamoxifène mais celles-ci rentrent dans l'ordre rapidement sans qu'un arrêt du traitement ne s'impose (31, 54, 115, 147).

Des modifications lipidiques sont également mises en évidence lors d'un traitement par tamoxifène, similaires à celles observées lors des traitements par les œstrogènes. Il s'agit d'une diminution des lipoprotéines plasmatiques de faible densité, du cholestérol total, et d'une augmentation des HDL-cholestérol. Cette modification du profil lipidique a été étudiée dans la série

écossaise (147) et entraînerait une diminution de la mortalité par infarctus myocardique chez les patientes ménopausées. Ceci a été mis en évidence par rapport à une population témoin. La série de Stockholm (55) a également retrouvé une diminution de l'incidence des admissions hospitalières pour des troubles cardiaques chez les patientes ménopausées.

L'inquiétude majeure quant aux effets secondaires du tamoxifène réside dans la cancérogenèse possible du tamoxifène. Deux sphères sont concernées: le foie et la sphère génitale.

En ce qui concerne le foie, les études expérimentales sont contradictoires. En effet, certains auteurs ont trouvé des effets stimulants de la cancérogenèse chez le rat (59) par l'intermédiaire de métabolites mineurs du tamoxifène capables d'interagir avec les cytochromes P450 dans les microsomes hépatiques. D'autres auteurs ont, au contraire, retrouvé un effet protecteur (56). En clinique, le risque réel apparaît faible. Aucune augmentation spectaculaire de l'incidence des hépatocarcinomes n'est apparue pour cette affection qui demeure rare en Europe (5 pour 100000 habitants). Seuls deux cas dans la littérature ont été rapportés, tous deux extraits de la même série de Stockholm. Dans cette étude, deux hépatocarcinomes, dont l'origine est incertaine, ont été rapportés sur 5450 malades traitées avec des doses élevées de 40 mg par jour (55).

5 - Les hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du tamoxifène sur l'endomètre :

Il est admis par tous que la notion de terrain hormonal est analogue dans le cancer du sein et le cancer de l'endomètre. Le facteur commun favorisant de ces deux localisations tumorales est le climat hyperœstrogénique qu'il soit relatif ou absolu, endogène ou exogène (7).

En 1981 et 1984, Boccardo (9, 10) précise l'existence d'effets agonistes et antagonistes du tamoxifène selon la cible étudiée. Notamment la stimulation par un effet pseudo-œstrogénique de l'épithélium vaginal était souligné. Gottardis (61) dans une étude sur la souris publiée en 1988 montrait l'inhibition de la croissance tumorale au niveau mammaire mais l'absence d'une telle action sur la croissance tumorale endométriale.

Cet effet œstrogène-like a été étudié par Jordan (77) qui montre que chez la souris l'existence d'une telle action est présente en début de traitement avec épuisement de l'effet après 6 mois de traitement.

L'action du tamoxifène sur les cellules cibles du tractus génital passe par une activation incomplète des récepteurs aux œstrogènes. Le complexe anti-œstrogène-récepteur s'avère biologiquement moins actif que le complexe œstrogène physiologique-récepteur. Cette activité biologique n'est cependant pas nulle : les effets agonistes variables résultent de l'interaction du ligand récepteur-antiœstrogène avec les sites accepteurs de chromatine (13). Le tamoxifène se comporte finalement, après la ménopause comme un œstrogène faible.

Les métabolites actifs du tamoxifène pourraient jouer également un grand rôle. En effet, certains métabolites tels que le 4-hydroxytamoxifène qui multiplie par 100 l'affinité de la liaison du tamoxifène avec le récepteur (29) (métabolite E particulièrement étudié chez les rongeurs) pourraient exercer une action purement agoniste. (100)

In vitro, des études retrouvent une inhibition par le tamoxifène de la croissance tumorale d'adénocarcinomes endométriaux (142) conduisant à l'utiliser comme agent thérapeutique. Cette action antiœstrogénique bénéfique serait liée à la stimulation de la synthèse de récepteurs à la progestérone, favorisant ainsi l'action des progestatifs.

D'autres auteurs ont montré in vitro que le tamoxifène peut stimuler la culture de cellules de carcinomes endométriaux (4, 61).

Les circonstances de survenue du cancer de l'endomètre ne sont pas connues; l'effet œstrogen-like précisé par Boccardo (9) peut privilégier le développement d'un cancer de l'endomètre puisque le climat hyperœstrogénique est un facteur de risque reconnu du cancer de l'endomètre.

Jordan (77) privilégie l'hypothèse de l'activation d'un cancer de l'endomètre préexistant ou d'une hyperplasie atypique.

6 - Etude personnelle :

6.1 Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une enquête rétrospective en reprenant tous les dossiers de cancer du sein traités dans deux centres hospitaliers : le CHRU de Marseille (service du Pr Piana) et le CHRU de Limoges. Ainsi, 3976 dossiers de cancer du sein ont été étudiés. Toutes les données ont été saisies et analysées dans le logiciel MEDLOG.

Notre travail avait pour but de rechercher, les associations de cancer du sein et de cancer de l'endomètre.

Dans les 3976 dossiers étudiés, plusieurs caractéristiques étaient recherchées: Les antécédents de la patiente avec notamment son statut hormonal (ménopausée ou non) et, ses antécédents chirurgicaux, (recherche d'une hystérectomie avec, quand elle existe, la date et l'étiologie de l'intervention). La date du diagnostic du cancer du sein et l'âge de la patiente au moment du diagnostic.

La mise en route d'un traitement par tamoxifène. Quand ce traitement existe, nous en recherchions le motif de prescription (traitement adjuvant ou traitement métastatique), la posologie quotidienne, et la durée du traitement. Enfin, nous avons noté la date et l'état de la patiente aux dernières nouvelles.

Pour les patientes porteuses d'une double localisation tumorale, mammaire et endométriale, étaient étudiés les caractéristiques cliniques et

anatomopathologiques du cancer du sein et du cancer de l'endomètre ainsi que le traitement reçu pour chacune des deux localisations.

Critères d'inclusion :

Les critères retenus pour les patientes porteuses d'une double localisation tumorale étaient les suivants :

- Patientes traitées pour un cancer du sein ayant présenté auparavant, simultanément ou ultérieurement un cancer de l'endomètre ou un adénocarcinome du col utérin.

- Preuve anatomopathologique de la malignité, l'identité du type histologique n'étant retenue que si l'éventualité que l'une des tumeurs soit la métastase de l'autre, ait été éliminée.

- Absence d'évènement néoplasique intercalaire entre l'apparition des deux localisations mammaires et utérines.

Les critères d'exclusion :

- Doute sur la nature primitive et indépendante de chacune des deux tumeurs.

A noter que les patientes ayant subi une hystérectomie ont été exclues de la population initiale pour les calculs d'incidence de survenue du cancer de l'endomètre.

Les données ont été enregistrées dans la base de données sur le cancer du sein qui est actuellement en place dans le service d'Oncologie de Limoges et dans le service de Gynécologie de Marseille, sous le logiciel MEDLOG. Les traitements statistiques ont également été réalisés avec le logiciel MEDLOG par des tests de Chi deux.

6.2 - Résultats :

6.2.1 - Sur la population totale :

3976 dossiers ont été repris (2157 à Marseille et 1819 à Limoges) en recherchant les associations cancer du sein et cancer de l'endomètre.

Entre 1976 et 1995, il a été mis en évidence 17 cas de cancer du sein associés à un cancer de l'endomètre dans les deux centres. 1 cancer de l'endomètre était un mulléroblastome utérin qui a été exclu. 16 cas ont été analysés.

La durée de suivi de l'ensemble des patientes porteuses d'un cancer du sein est de 59 mois en moyenne, avec une médiane se situant à 44 mois.

Parmi les 3976 dossiers, plusieurs données ont été mises en évidence :

L'état hormonal des patientes : 64.9 % des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic du cancer du sein.

30.8 % des patientes étaient non ménopausées.

4.3 % des patientes avaient un statut hormonal inconnu.

Le pourcentage de femmes ayant subi une hystérectomie s'élève à 13 %. Ces patientes ont été, par la suite, extraites de la population initiale pour les calculs d'incidence du cancer de l'endomètre.

Le pourcentage de patientes ayant reçu du tamoxifène représente 35 % de l'ensemble de la population. Ce traitement a été instauré à titre adjuvant dans 70.2 % des cas et en traitement métastatique dans 29.8 % des cas.

La posologie moyenne quotidienne de tamoxifène administrée est de 31 mg (20 - 60 mg).

La durée moyenne de traitement par tamoxifène est de 38 mois.

6.2.2 - Résultats sur les cas de cancer du sein associé au cancer de l'endomètre :

6.2.2.1 - Caractéristiques du cancer du sein :

Les patientes étaient âgées de 39 à 78 ans au moment du diagnostic du cancer du sein (la moyenne étant de 60,2 ans).

L'anatomopathologie des tumeurs mammaires fait ressortir un grand nombre de carcinomes lobulaires infiltrants. En effet, dans la littérature, cette variété histologique représente un faible pourcentage de l'ensemble des tumeurs mammaires (5 à 8 %). Dans cette étude, 6 carcinomes lobulaires ont été retrouvés soit pratiquement plus d'un tiers des cas (37,5 %). Les autres cas sont majoritairement des carcinomes canaux infiltrants (8 cas), un carcinome infiltrant tubuleux et un carcinome atypique.

La classification TNM retrouve deux T4 (dont un inflammatoire et un T4b), aucun T3, six T2, huit T1 et un T0. Il y avait trois N1, les autres cas étant tous NO. Tous les cas étaient M0 au départ.

Sur le plan histologique, l'anatomopathologie des ganglions n'a été retrouvée que dans 11 cas. Parmi ceux-ci, cinq patientes avaient un ou plusieurs ganglions envahis histologiquement.

Les récepteurs hormonaux ne sont connus que dans très peu de cas ne nous permettant aucune analyse de ceux-ci.

Le traitement du cancer du sein a été chirurgical d'emblée dans 13 cas.

Trois patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les traitements complémentaires ont fait appel à la radiothérapie dans 15 cas, une chimiothérapie dans 5 cas et une hormonothérapie dans 6 cas.

Les patientes ayant eu une hormonothérapie ont reçu du tamoxifène à raison d'une posologie quotidienne moyenne de 25 mg par jour (10 mg - 30 mg).

L'hormonothérapie a été administrée seule dans 3 cas et associée à une chimiothérapie adjuvante dans 1 cas (ALKERAN) et néo-adjuvante dans 2 cas (AVCMF puis FEC, AVCF). En dehors de la radiothérapie complémentaire, parmi les patientes n'ayant pas reçu de tamoxifène, 8 d'entre elles n'ont pas reçu d'autre traitement complémentaire pour le cancer du sein, 2 d'entre elles ont reçu une chimiothérapie, adjuvante dans un cas (CMF) et néo-adjuvante dans l'autre (AVCF).

La durée médiane de traitement par tamoxifène est de 36 mois. Les extrêmes étant de 9 mois et 71 mois.

Les doses totales de tamoxifène reçues varient de 5,5 grammes à 43,8 grammes.

Une patiente était hystérectomisée au moment de la mise en route du traitement par tamoxifène. Les cinq autres patientes ont présenté un carcinome endométrial à la suite ou au cours du traitement par tamoxifène.

Caractéristiques des cancers du sein

N°	Age	TNM	Anapath	Chimiotht	Dose TAM par jour	Durée (mois)	Dose totale TAM
1	53	inflam. clinique	CCI	AVCFX6	0		
2	70	T1N0M0	CCI	N	0		
3	50	T2N1M0	CLI	N	0		
4	59	T1N0M0	CCI	N	0		
5	55	T2N0M0	CLI	CMFX6	0		
6	63	T1N0M0	CCI	N	0		
7	59	T2N0M0	Carci. Atyp.	N	0		
8	39	T1N0M0	CLI	N	0		
9	78	T2N0MX	CCI	Alkérax6	20 mg	14	8,5 g
10	67	T1N0M0	Tubuleux	N	0		
11	66	T1N0M0	CCI	N	0		
12	69	T2N0M0	CLI	N	20 mg	48	28,8 g
13	49	T0N0M0	CLI	AVCFX6	30 mg	48	43,2 g
14	65	T4N1M0	CCI	AVCMFX3 FEC50X14	20 mg	9	5,4 g
15	50	T1N0M0	CCI	N	10 mg	14	38,4 g
16	66	T1N0M0	CLI	N	20 mg	57	

Tableau N°8 : Caractéristiques des cancers du sein.

6.2.2.2 - Caractéristiques du cancer de l'endomètre :

Les patientes étaient âgées de 48 à 78 ans au moment du diagnostic du cancer de l'endomètre. Le statut hormonal n'était connu que chez 14 patientes toutes ménopausées, 13 spontanément, 1 suite à une irradiation ovarienne thérapeutique à raison de 12 Gray sur le pelvis.

Le diagnostic de cancer de l'endomètre a été porté avant le diagnostic de cancer du sein dans 2 cas, et pendant le traitement dans 2 cas chez des patientes qui avaient reçu le tamoxifène pendant 12 mois et 48 mois. Chez les 3 autres patientes ayant reçu un traitement par tamoxifène, le diagnostic de cancer de l'endomètre a été porté dans un délai de 4 mois, 14 mois et 50 mois après la mise en route du traitement.

Le délai médian d'apparition entre le cancer de l'endomètre et le cancer du sein est de 46,5 mois (le délai moyen est de 55,3 mois) et de 44 mois chez les patientes traitées par tamoxifène.

Ces 5 cancers de l'endomètre apparus à la suite du traitement par tamoxifène n'avaient pas de caractéristiques particulières. Le diagnostic a été fait par des examens complémentaires classiques : échographie, hystérographie, hystérocopie et a été motivé par l'apparition de métrorragies dans la majorité des cas.

Le traitement du cancer de l'endomètre a été chirurgical dans tous les cas .

Le traitement complémentaire a été réalisé par une radiothérapie externe dans 3 cas et par une curiethérapie dans 3 cas. Une curiethérapie première a été réalisée chez deux patientes.

L'étude des formes histologiques fait apparaître un adénocarcinome infiltrant dans tous les cas. A noter qu'un mulléroblastome a été mis en évidence et a été exclu de l'étude car la sensibilité hormonale de ces variétés anatomopathologiques n'est pas clairement établie.

L'étude des stades de ces cancers de l'endomètre fait ressortir majoritairement des stades I dans 11 cas, et des stades II pour 4 cas (dont 2 chez des patientes traitées par tamoxifène). Aucun stade III n'a été retrouvé. Nous avons retenu dans notre étude 1 adénocarcinome de l'endocol.

L'étude histologique retrouve des formes bien différenciées dans la majorité des cas (8 cas) et moyennement différenciées dans 5 cas. Le degré de différenciation n'a pu être retrouvé chez 3 patientes. Chez les patientes traitées par tamoxifène, la majorité des formes est également bien différenciée.

Le suivi des ces patientes fait apparaître un recul moyen de 21 mois avec une médiane de suivi de 15,5 mois (1 mois - 109 mois). 9 patientes sont indemnes de tout cancer avec un recul de 1 à 36 mois (1 patiente a été perdue de vue après 36 mois de recul. Elle était alors vivante sans cancer), 2 sont décédées des suites de carcinose péritonéale sans que la preuve histologique n'ait pu rattacher cette carcinose à l'une ou à l'autre des tumeurs. Aucune patiente n'est décédée de façon certaine des suites de l'évolution du cancer de l'endomètre. 2 patientes sont décédées des suites du cancer du sein et 2 patientes sont métastatiques en évolution du carcinome mammaire initial. 1 patiente est décédée des suites d'un lymphome.

Le taux global d'incidence de cancer de l'endomètre dans notre population de patientes porteuses d'un cancer du sein représente un taux d'incidence de 0,4%.

N°	Age	Délai apparition	FIGO	TTT	Recul	Devenir
1	64	145 mois	I	Chir	2 mois	Vivante
2	71	4 mois	I	Curiett + Chir	29 mois	Vivante
3	55	57 mois	I	Chir	3 mois	Vivante
4	59	0 mois	I	Chir	21 mois	Vivante
5	63	96 mois	ADK	Chir + Radiott	24 mois	Vivante
			Endocol			
6	65	23 mois	I	Curiett + Chir	109 mois	DCD
7	63	45 mois	I	Chir + Radiott	33 mois	DCD
8	48	99 mois	I	Chir + Curiett	1 mois	Vivante
9	78	0 mois	II	Chir	28 mois	DCD
10	73	64 mois	I	Chir	2 mois	Vivante
11	75	108	II	Chir + RTE	1 mois	Vivante
10	73	48 mois	II	Chir	16 mois	DCD
11	53	52 mois	I	Curiett + Chir	36 mois	Vivante
12	67	23 mois	II	Chir + Radiott	5 mois	DCD
13	60	123 mois	I	Chir + Curiett	15 mois	Vivante
16	67	12 mois	I	Chir + Curiett	12 mois	Vivante
Moy	69, 2	55, 3mois			21 mois	

Tableau N°9 : Caractéristiques des cancers de l'endomètre.

6.3 - Discussion :

De nombreuses études ont été publiées sur l'association du cancer du sein et du cancer de l'endomètre et le rôle préventif que pouvait jouer le tamoxifène dans l'apparition d'une deuxième localisation tumorale primitive.

Les données épidémiologiques sur la possibilité de voir apparaître un deuxième cancer primitif en dehors de toute thérapeutique montrent que ce risque est d'autant plus élevé que la survie des malades est allongée. Cet allongement de la survie est rendu possible grâce aux progrès thérapeutiques, au perfectionnement du suivi clinique et paraclinique expliquant l'augmentation générale de la survenue de cancers multiples (89, 91)

De nombreuses études "cas-témoins" ont permis de calculer, à partir de registres hospitaliers ou de registres des cancers, le risque relatif (RR) de voir apparaître une nouvelle localisation tumorale après un premier cancer donné, en divisant le nombre de cas observés par le nombre de cas attendus.

Il a ainsi été démontré que l'association cancer du sein et cancer de l'endomètre était retrouvée de façon fréquente, et que la fréquence de cette double localisation tumorale était plus élevée que ne le voudrait le simple hasard. Le risque encouru de développer un cancer du sein après un cancer de l'endomètre est multiplié par 1,2 à 2 (91).

A l'inverse, le risque encouru de développer un cancer de l'endomètre après un cancer du sein est multiplié par 1,4 à 2 (91). Il est à noter que les études

ne retrouvant pas ce risque accentué mentionnaient un fort pourcentage de femmes préalablement hystérectomisées.

Revue de la littérature :

Il existe dans la littérature de nombreuses observations de cas isolés ou de séries plus ou moins importantes de cas. A ce jour, une centaine de cas au total ont été publiés.

Une augmentation de fréquence du cancer de l'endomètre a été retrouvée de façon significative dans trois études randomisées :

- La première étude a été publiée par Hardell et al. en 1988 (63, 64) qui rapporte une série de 23 cas de cancer du sein associé à un cancer de l'endomètre. Cette étude sera complétée quelques temps plus tard par une étude cas-témoins, une des deux études de ce type publiées à ce jour sur le sujet. Ces cas ont été rapportés à partir du registre suédois des tumeurs. Sur les 23 patientes, 11 avaient reçu un traitement par tamoxifène à raison de 40 mg par jour. A partir de l'enquête cas-témoins, le risque accru de cancer de l'endomètre a été mis en évidence avec un risque relatif de 4,7.

- La deuxième étude est une étude scandinave qui a été publiée par Fornander et al. en 1989 et réactualisée en 1991 (55). Cette étude a porté sur 1850 patientes qui ont été randomisées en deux bras : un groupe de patientes

ménopausées et opérées (931 femmes) ayant reçu 40 mg de tamoxifène par jour en traitement adjuvant pendant 2 ans, avec une nouvelle randomisation au terme de ces deux ans : la moitié ne recevant plus de tamoxifène et l'autre moitié poursuivant le tamoxifène pour une durée supplémentaire de trois ans, soit une durée de traitement totale de cinq ans. A ce groupe de patientes traitées était opposé un groupe témoin de 915 patientes ne recevant pas de tamoxifène. Cette étude a rapporté 17 cas de cancer de l'endomètre dans le groupe de patientes traitées alors que 5 cas ont été mis en évidence dans le groupe de patientes non traitées. Le risque relatif a été estimé à 6,7. En outre, cette étude s'est intéressée à la durée du traitement et retrouve un risque significativement augmenté pour une durée de traitement supérieure à 2 ans (13 des 17 patientes ont reçu du tamoxifène pendant une période supérieure à 2 ans).

- Une étude danoise, réalisée en 1991 et réactualisée en 1992 (2, 3) a été menée par Anderson et al. et a également retrouvé ce risque accru. 3558 femmes ménopausées ont été étudiées et randomisées en trois bras selon le risque évolutif supposé : un groupe de patientes à faible risque n'ayant reçu aucun traitement (1828 femmes), un groupe de patientes à haut risque qui était randomisé entre un traitement par radiothérapie thoracique et axillaire complémentaire exclusive (846 femmes) et un autre groupe de patientes recevant une radiothérapie thoracique et axillaire et un traitement par 30 mg par jour de tamoxifène pendant 48 semaines (864 femmes). La médiane de suivi est de 8 ans. 7 cas de cancer de l'endomètre ont été mis en évidence dans le groupe des patientes ayant reçu du tamoxifène contre deux cas dans l'autre groupe n'ayant reçu que de la radiothérapie. 11 cas ont été retrouvés

dans le groupe de femmes de faible risque. L'odds ratio a été estimé à 3,3 (0,6 - 32)

- Une étude publiée à partir du registre des cancers hollandais en 1994 par VanLeewen et al. (155) a étudié 98 cas de cancer mammaire traités par tamoxifène et 285 témoins non traités appariés sur l'âge, la date du diagnostic, le stade du cancer du sein, le statut hormonal et les traitements suivis. L'étude a recherché le nombre de cas de cancer de l'endomètre qui pourraient apparaître dans l'un ou l'autre des deux groupes en fonction de la durée du traitement. Les conclusions de cette étude retrouvent un risque relatif plus important mais non significatif en fonction de la dose utilisée (RR = 0,7 à 0,8 pour une dose inférieure à 14 grammes et un RR = 2,5 environ pour une dose supérieure à 14 grammes). En revanche, le RR est significatif pour la durée d'administration puisqu'en dessous de 12 mois, le RR est de 0,6 (0,2 - 1,7), de 13 à 24 mois RR = 1,9 (0,6 - 5,8), de 25 à 60 mois RR = 2,2 (0,8 - 6,5), et au delà de 60 mois le RR est de 3 (0,6 - 15,8).

- Enfin, l'étude de Magriples et al. publiée en 1993 (102), réalisée à partir du registre hospitalier des tumeurs du Yale New Haven Hospital entre 1980 et 1990, a porté sur 53 patientes atteintes à la fois d'un cancer du sein et d'un cancer de l'endomètre. 15 d'entre elles ont reçu un traitement par tamoxifène (40 mg par jour) et 38 n'ont pas reçu de traitement antiœstrogénique. Le total des patientes étudiées se porte à 3457 mais la proportion de patientes ayant bénéficié d'un traitement par tamoxifène n'est pas précisée.

Les résultats de cette étude ont retrouvé des cancers de l'endomètre particulièrement agressifs. 5 patientes dans le groupe de femmes traitées par

tamoxifène sont décédées du fait du cancer de l'endomètre. Les auteurs ont conclu leur étude ainsi : les patientes porteuses d'un cancer du sein traitées par tamoxifène qui développent un cancer de l'endomètre, semblent développer des tumeurs endométriales de haut grade avec un mauvais pronostic.

En revanche, il existe de nombreuses autres études qui contestent les résultats de ces travaux. De nombreuses séries de cas ont été publiées ainsi que nombreuses études randomisées.

- La première étude randomisée qui n'a pas retrouvé de différence significative entre le groupe traité par tamoxifène et le groupe non traité est une étude portant sur 1070 femmes ménopausées, incluses dans le Scottish Cancer Trial Office publiée en 1989 par Stewart et al. (147, 152) avec un recul de 4 à 10 ans. Le tamoxifène était administré à une dose quotidienne de 20 mg durant 5 ans chez 539 patientes. Les 531 autres patientes n'avaient reçu aucun traitement antiœstrogénique. 3 sarcomes furent observés dans le groupe des patientes traitées et 2 adénocarcinomes dans le groupes de femmes non traitées. Pour les auteurs, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'apparition de cancer de l'endomètre.

- La deuxième étude randomisée est celle du NATO (115) publiée en 1988 comparant deux groupes de patientes ayant reçu en traitement adjuvant 10 mg de tamoxifène pendant un an. Aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été relevé dans le groupe des patientes traitées (564) ni dans le groupe des patientes non traitées (567).

- Une autre étude publiée en 1989 par Ribeiro et al. (128) à partir du registre hospitalier du Christies Hospital de Manchester a comparé 282 patientes ayant reçu 20 mg de tamoxifène pendant un an comparé à un groupe de témoins de 306 femmes. 1 cas de cancer de l'endomètre a été mis en évidence dans le groupe des patientes traitées et aucun dans le groupe témoin. La différence n'est pas significative entre les deux groupes.

- En 1993, une étude publiée par Cummings (31) à partir de l'essai ECOG 1178 n'a pas retrouvé de différence significative entre un groupe de patientes traitées par 20 mg de tamoxifène et un groupe non traité. Un cas de cancer de l'endomètre a été retrouvé dans chaque groupe.

- La dernière étude randomisée a été publiée par Fisher et al. en 1994 (51). Une étude portant sur 2843 patientes réparties en deux groupes : un premier groupe ayant reçu 20 mg de tamoxifène pendant 5 ou 10 ans (une deuxième randomisation était effectuée au bout de 5 ans de traitement afin de répartir les patientes en deux groupes : les unes traitées pendant 5 ans supplémentaires, soit un total de 10 ans de traitement, les autres recevant un placebo) représentant un total de 1419 patientes. Le deuxième groupe de patientes a reçu un placebo pendant 5 ans (1424 femmes). Il a été ajouté 1220 patientes ayant reçu du tamoxifène pendant 5 ans. L'analyse a donc porté sur 4063 patientes au total. Parmi celles-ci, 23 cas de cancer de l'endomètre ont été diagnostiqués dans le groupe de patientes ayant reçu du tamoxifène (15 dans le groupe randomisé pour l'étude, et 8 dans le groupe supplémentaire recruté) et 2 cas ont été diagnostiqués dans le groupe ayant reçu le placebo (il est toutefois à noter que les 2 cas diagnostiqués dans le groupe placebo l'ont été après avoir reçu finalement du tamoxifène, l'une

pour une récurrence de sa néoplasie mammaire et l'autre pour un cancer du colon développé 9 mois après le diagnostic du cancer du sein). Les auteurs, dans leur conclusion, retrouvent un risque relatif de 7,5 (1,7 - 32,7) non significatif. Il existe donc une tendance à l'augmentation des cancers de l'endomètre dans le groupe des patientes ayant reçu un traitement par tamoxifène, mais cette tendance n'est pas confirmée sur le plan statistique.

- Une étude rétrospective a été menée par Champion (18) et publiée en 1992 à partir du registre des cancers d'Alberta portant sur plus de 10000 femmes porteuses d'un cancer du sein. 3 cas de cancer de l'endomètre associé à un cancer du sein ont été retrouvés dont deux sarcomes, dans un groupe de 1875 patientes traitées par tamoxifène, et 28 cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués parmi 8201 femmes non traitées. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0,29$)

- Enfin, dans la méta-analyse d'Oxford conduite par Pétó (46) qui porte sur près de 30000 malades, randomisées en post-opératoire entre tamoxifène adjuvant et placebo, le risque semble augmenté mais de façon non significative.

De nombreux autres cas de cancer de l'endomètre associé au cancer du sein ont été publiés dans la littérature mais l'exposition au tamoxifène de la population dont sont extraits ces cas n'est pas connue (voir tableau N°10)

- Dans notre étude rétrospective portant sur 3976 dossiers de cancer du sein, 16 cas de cancer de l'endomètre ont été diagnostiqués représentant une fréquence de 0,4 % pour l'association des ces deux pathologies. Sur ces

16 cas, 5 avaient bénéficié d'un traitement par tamoxifène et 10 n'avaient pas reçu de traitement antiœstrogénique. Une patiente était hystérectomisée au moment de la mise en route du traitement par tamoxifène et a donc été exclue pour les calculs d'incidence. Les fréquences respectives des deux groupes représentent 0,4 % pour le groupe de patientes traitées et 0,4 % dans le groupe de patientes non traitées. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0,57$) et le risque relatif est de 1,03 également non significatif [0.35 - 3.07]. Nous ne retrouvons donc pas d'augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre dans le groupe de patientes traitées par tamoxifène.

Il est toutefois important de noter que la fréquence des cancers de l'endomètre retrouvée dans notre étude (0,4 % au total) est très inférieure aux taux retrouvés dans la littérature. Ceci peut être expliqué par le fait que la médiane de suivi n'est que de 44 mois, ce qui est inférieur au délai moyen d'apparition des cancers de l'endomètre qui est de 55,3 mois. Il sera important de suivre ces patientes dans le futur afin de dépister les nouveaux cas de cancer de l'endomètre qui pourraient apparaître.

Une autre particularité de cette étude réside dans l'anatomopathologie des cancers du sein associés au cancer de l'endomètre. En effet, nous retrouvons une proportion importante de carcinomes lobulaire infiltrants, plus d'un tiers des cas, alors que classiquement, ceux-ci ne représentent que 4 à 8 % de l'ensemble des cancers du sein.

Dans la littérature, un point revient fréquemment concernant l'agressivité des tumeurs utérines survenant après un traitement par tamoxifène. En effet, l'étude de Magriples et al. (102) publiée en 1993 retrouve une proportion importante de tumeurs utérines "agressives" : 67 % d'entre elles étaient peu

différenciées et 5 patientes sont décédées des suites du cancer utérin. Cependant, les autres études ne confirment pas ces faits. Dans notre étude, nous retrouvons essentiellement des tumeurs de stade I et II et la majorité des tumeurs est bien différenciée.

La majorité des données concernant le lien possible entre tamoxifène et survenue de cancer utérin chez des patientes traitées pour un cancer du sein provient d'essais thérapeutiques. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été retrouvée dans plusieurs études effectuées sur des lieux différents. Dans ces mêmes études, il semble exister un effet de la dose quotidienne de tamoxifène et un effet de la durée du traitement. A l'inverse, de nombreuses études contestent ces résultats. Il est toutefois important de noter que la plupart des études ne retrouvant pas d'augmentation de la fréquence des cancers de l'endomètre ont été réalisées avec une dose de tamoxifène de 20 mg par jour et que les études retrouvant ce risque accru ont été menées avec une dose quotidienne de 40 mg par jour. Il n'existe pas de données disponibles probantes concernant les deuxièmes cancers pour des doses de 10 ou 20 mg par jour.

Il n'existe à ce jour que deux enquêtes cas-témoins réalisées sur le sujet : toutes les deux retrouvent un risque accru de cancer de l'endomètre chez les patientes traitées. La première enquête a été réalisée sur un échantillon de petite taille (91) ou 23 cas de cancer de l'endomètre ont été appariés sur l'âge avec deux témoins pour chaque cas. La deuxième enquête a été réalisée par Van Leeuwen en 1994 (155) et les témoins étaient appariés sur l'âge, la date du diagnostic, le statut hormonal et le traitement suivi. Cette enquête retrouve également un risque accru de cancer de l'endomètre avec une

relation quant à la durée du traitement. Dans cette étude, il ne semble pas y avoir de proportionnalité avec la dose et l'effet.

Auteur (ref)	Année	Nombre de cas	Posologie du TAM (mg / j)	Risque relatif	Décès par cancer utérin
KILLACKY (85)	1985	3	20		1
PRITCHARD (126)	1987	0	20		SO
HARDELL (64)	1988	11	40	4,7	Np
NATO (115)	1988	0	10		SO
RIBEIRO (128)	1989	1	20	NS	Np
MATHEW (105)	1990	5	20		0
MALFETANO (103)	1990	7	20		1
ATLANTE (5)	1990	4	40 et 60		Np
RODIER (134)	1990	5	40		Np
NEVEN (114)	1990	1	20		Np
DAUPLAT (35)	1990	2	20		Np
ANDERSON (2)	1991	7	30	3,3	Np
CHAMPION (18)	1991	3	20	NS	Np
STEWART (scottish) (147)	1992	3	20	NS	Np
LEBOUEDEC (89)	1992	4	20 - 30		0
MIGNOTTE (110)	1992	20	20		0
RYDEN (136)	1992	9	20		Np
FORNANDER (55)	1993	17	40	8,4	3
MAGRIPLES (102)	1993	15	40		5 + 3 en évolution
CUMMINGS (31)	1993	1	20		
FISCHER (51)	1994	23	20	NS	4
BARAKAT (6)	1994	23	20		5
VANLEEUWEN (155)	1994	23	20 - 40	Significatif pour la durée de traitement	4

Tableau N°10 : Résumé des études publiées sur l'association cancer du sein et cancer de l'endomètre

6.4 - Conclusion :

Dans notre étude, il n'est pas retrouvé d'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées par tamoxifène par rapport aux patientes non traitées. Cependant, ces résultats sont à modérer d'une part du fait du caractère rétrospectif de l'enquête et d'autre part du fait d'une médiane de suivi inférieure à la moyenne d'apparition des cancers de l'endomètre. Dans l'avenir , il sera toutefois intéressant de suivre ces patientes afin de dépister de nouveaux cas de cancers de l'endomètre.

Des études cas-témoins sont en cours actuellement et devraient permettre de répondre de façon plus précise à la question de la cancérogénicité du tamoxifène, tant sur le plan de l'endomètre que sur le plan hépatique.

Il est souhaitable de mieux évaluer chez la femme l'association tamoxifène - cancer de l'endomètre avec une quantification précise du risque, à l'heure où certains proposent un tel traitement en prévention chez des femmes à haut risque de cancer du sein. Cependant, le bénéfice du tamoxifène en traitement adjuvant ou en traitement métastatique du cancer du sein est indéniable, et le risque, encore discuté, d'induire un cancer secondaire de l'endomètre ne doit pas modifier les habitudes thérapeutiques pratiquées jusqu'à présent. Il est cependant préconisé une surveillance gynécologique étroite avec un frottis annuel chez toutes les patientes bénéficiant d'un traitement par tamoxifène. L'exploration de la cavité utérine s'impose de toute façon devant toute perte vaginale sous tamoxifène, quelles que soient la durée et la posologie du traitement.

La chimioprévention par tamoxifène chez les patientes à haut risque de cancer du sein, mais indemnes de tout cancer et en dehors de tout protocole, doit être considérée cependant avec une grande prudence tant que l'évaluation précise du risque de cancérogénèse du tamoxifène sur le foie ou sur l'endomètre n'est pas clairement établie.

VI - Conclusion générale

Les différentes méthodes d'évaluation en cancérologie ont toutes leurs avantages et leurs inconvénients et le choix dépend de nombreux paramètres. En dehors des enquêtes expérimentales, les enquêtes prospectives sont les plus fiables pour affirmer une relation entre un facteur de risque et un cancer donné mais restent peu utilisées en cancérologie du fait du temps de latence élevé de la pathologie néoplasique. Il est souvent préféré une enquête cas-témoin de réalisation plus aisée et moins onéreuse.

La méta-analyse est un excellent outil statistique d'évaluation en cancérologie, permettant de gagner de la puissance sur les études individuelles grâce à une méthodologie rigoureuse tant sur le plan du recueil de données que sur le plan de l'analyse statistique.

L'enquête rétrospective que nous avons réalisée dans les deux centres de Limoges et de Marseille a retrouvé une association de cancer du sein et de l'endomètre dans 0,4 % des cas avec une fréquence de 0,4 % dans la population de femmes traitées et de 0,4 % chez les patientes non traitées. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque relatif de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes ayant reçu un traitement antiœstrogénique (RR=1.03).

Il convient toutefois de rester prudent sur la chimioprévention par tamoxifène chez les patientes à haut risque de développer un cancer du sein tant que la preuve de la cancérogénicité du tamoxifène n'aura pas été clairement établie par des enquêtes plus approfondies sur ce sujet.

VII - Bibliographie

1- ADAMS H.K., DOUGLAS E.J., KEMP J.V.

The metabolism of tamoxifen in human.

Biochem. Pharmacol., 1979, 27, 145-147.

2- ANDERSSON M., STORM H.H., MOURIDSEN H.T.

Incidence of new primary cancers after adjuvant therapy and radiotherapy for early breast cancer.

J. Natl. Cancer Inst., 1991, 83, 1013-1017.

3- ANDERSSON M., STORM H.H., MOURIDSEN H.J.

Carcinogenic effects of adjuvant Tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer.

Acta. Oncol. 1992, 31, 259-163.

4- ANZAI Y., HOLINKA D.F., KURAMOTO H., GURPIDE E.

Stimulatory effects of 4-Hydroxytamoxifen on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells (Ishikawa Line).

Cancer Reas., 1989, 49, 2362-2365.

5- ATLANTE G., POZZI M., VINCENZONI C., VOCATURO G..

Four case reports presenting new acquisition on the association between breast and endometrial carcinoma.

Gynecol. Oncol., 1990, 37, 378-380.

**6- BARAKAT R.R., WONG G., CURTIN J.P., VLAMIS V.,
HOSKINS W.J.**

Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features.

Gynecol. Oncol., 1994, 55, 164-168.

7- BARRAT J.

Hormonodépendance des cancers du sein et de l'endomètre.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 184, 13, 173-188.

8- BEATSON G.T.

On the treatment of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.

Lancet, 1896, 2, 162-167.

**9- BOCCARDO F., BRUZZI P., RUBAGOTTI A., NICOLO G.,
ROSSO R.**

Estrogen like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients.

Oncology, 1981, 38, 281-285.

10- BOCCARDO F., GUARNERI D., RUBAGOTTI A. and al.

Endocrine effects of Tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients.
Tumori, 1984, 70, 61-68.

11- BOISSEL J.P., BLANCHARD J., PANAK E. and al.

Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials.
Controlled Clin. Trials, 1989, 10, 245-281.

12- BOISSEL J.P., BOSSARD N.

Registry of prospective clinical trials.
Eleventh Report. Thromb. Haemostas, 1991, 66, 368-383.

13- BORGNA J.L., ROCHEFORT H.

Effets et mécanismes d'action des antiestrogènes dans les cancers du sein.
Sem. Hop. Paris, 1984, 60, 703-709.

14- BOYLE P.

Epidemiology of breast cancer.
Bailliere's Clin. Onc., 1988, 2, 1-57

15- BYERS T., GRAHAMS S., RZEPKA T., MARSHALL J.

Lactation and breast cancer : evidence of a negative association in
premenopausal women.
Am. J. Epidemiol., 1985, 121, 664-674

16- CASE RAM., HOSKER M.E., McDONALD D.B., PEARSON J.T.

Tumours of the urinary bladder in the workmen engaged in the manufacture
and use certain dye stuff intermediaries in the British chemical industry. Part
1 : the role of aniline, benzidine, alpha-naphtylamine and beta-naphtylamine.
Br. Med. J., 1954, 11, 75-104.

17- CHALMERS T.C., SMITH H., BLACKBURN B. and al.

A method for assessing the quality of randomized controlled trial.
Controlled Clin. Trials, 1981, 2, 31-49.

**18- CHAMPION P.E., NABHOLTZ J.M., JENKINS H., MAC LEAN
G., ALLEN S., LEES A.**

Is Tamoxifen increasing the risk of uterine malignancy in women treated for
breast cancer ?

Breast Cancer Res. Treat., 1991, 19, 195.

19- CHU J., SCNEID A.I., WEISS N.S.

Survival among women with endometrial cancer : a comparison of estrogen
users and non users.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 143, 569-573.

20- C.O.P.A.S. Limousin.

Registre des Cancers, Région Limousin, 1988-1989, 1992.

21- CLARK A.J.

General pharmacology.

In : Hand book of experimental pharmacology, A Heffter (eds), Berlin, Springer, 1937, 4, 1.

22- CLARK and al.

Hormone and antihormone action at the target cell.

Dahlem Konferenzen, Life Science Research Report, 1976

23- CLARK E.R., DIX C.J., JORDAN V.C. and al.

A comparaisn at the cellular and subcellular levels of the effects of tamoxifen and estradiol benzoate on the immature rat uterus.

Br. J. Pharmacol., 1978, 62, 442-443.

24- CLARCK G.M., MC GUIRE W.L., HUBAY C.A. and al.

Progesterone receptor as a pronostic factor in stage II breast cancer.

NEJM, 1983, 309, 1343-1347.

25- COEZY E. and al.

Tamoxifen and metabolites in MCF-7 cells, correlation between binding to estrogen receptor inhibition of cell growth.

Cancer Res., 1982, 42, 317-325.

26- COLE M.P.

The place of radiotherapy in the management of early breast cancer : a rapport of two clinical trials

Br. J. Surg., 1964, 51, 216-220.

27- COLE M.P.

Prophylactic compared with therapy x-ray artificial menopause.

In Joslin caf gleave en. The clinical management of advanced breast cancer.

Second tenovus Workshop Cardiff, 1970, 2.

28- COLE M.P.

A new anti-estrogenic agent in late breast cancer.

Brit. J. Cancer, 1971, 25, 270-275.

29- COMMENGE-DUCOS, LATAPIE J.L.

Les anti-hormones.

Gynecologie, 1988, 39, 491-501.

30- COURMELLES F.V.

La radiothérapie indirecte ou dirigée par les corrélations organiques.
Arch. Elect. Med., 1922, 32, 264.

31- CUMMINGS F.J., GRAY R., TORMEY D.C. et al.

Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer : long term follow-up and causes of death.
J. Clin. Oncol., 1993, 11, 29-35.

32- CUTULI B.F., PETIT J.C., FRICKER J.P., JUNG G.M., SCHUMACHER C., VELTEN M., ABECASSIS J.

Adjuvant tamoxifen in breast cancer treatment in postmenopausal women: occurrence of thromboembolic complications.
Oncology Reports, 1994, 1, 59-63.

33- DABIS F., DRUCKER J., MOREN A.

Epidémiologie d'intervention.
Arnette, Paris, 1992.

34- DANIEL P., GASKELL S.J., BISHOP H. and al.

Determination of tamoxifen and biologically active metabolites in human breast tumors and plasma.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1981, 17, 1183-1189.

35- DAUPLAT J., LE BOUEDEC G., ACHARD J.L..

Adénocarcinome de l'endomètre chez 2 malades prenant du tamoxifène.
Presse Méd., 1990, 19, 380-381.

36- DETSKY A.S., NAYLOR C.D., O'ROURKE K. et al.

Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis.
J. Clin. Epidemiol., 1992, 45, 255-265.

37- DE VITA V.T., HELLMAN S., ROSENBERG S.A.

Cancer, principles and practice of oncology I.
Lippincott compagny, Philadelphia, 1993, 9, 150-181.

38- DICKERSIN K., CHAN S., CHALMERS T.C. et al.

Publication bias and clinical trials.
Controlled Clin. Trials, 1987, 8, 343-353.

39- DICKERSIN K.

Why register clinical trials ? Revisited.
Controlled Clin. Trials, 1992, 13, 170-177.

40- DOLL R., PETO R.

The causes of cancer.
Oxford University Press, 1981.

41- DOLL R., HILL A.B.

The mortality of doctors in relation to their smoking habits : a preliminary report.
Br. Med. J., 1954, 2, 1451-1455.

42- DOLL R., HILL A.B.

Lung cancer and other causes of death in relation to smoking : a second report on the mortality of British doctors.
Br. Med. J., 1956, 2, 1071-1081.

43- DOODS E.C., GOLDBERG L., LAWSON W. et al.

Estrogenic activity of certain synthetic compound.
1938, 141, 247-248.

44- DRAPIER-FAURE E.

Tamoxifène une molécule à double potentialité.
Réf. Gynéco. Obstet., 1993, 4, 391-394.

45- DROLETTE M.

Standardization of rates : lecture notes.
Boston, Harvard School of Public Health, 1983.

46- EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP

Systematic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrence and 24 000 deaths among 75 000 women.
Lancet, 1992, 339, 1-15, 71-85.

47- EASTERBROOK P.J.

Directory of registries of clinical trials.
Stat. Med., 1992, 11, 345-423.

48- ELWOOD J.M., BOYES D.A.

Clinical and pathological features and survival of endometrial cancer patients in relation to prior use of estrogens.
Gynecol. Oncol., 1980, 10, 173-187

49- FELDON D.T.

Biais in meta-analytic research.
J. Clin. Epidemiol., 1992, 45, 885-892.

50- FISCHER B., WICKERHAM A., BROWN A. and al.

Breast cancer estrogen and progesterone receptor value. Their distribution, degree of concordance and relation to number of positive axillary node.

J. Clin. Oncol., 1983, 1, 349-358.

51- FISHER B., COSTANTINO J.P., REDMOND C.K., FISSHER E.R., WICKERMAN D.L., CRONIN W.M. and others NSABP contributors.

Endometrial cancer in Tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.

J. Natl. Cancer Inst., 1994, 86, 527-537.

52- FORNANDER T., CEDERMARK B., MATTSSON A. and al.

Adjuvant tamoxifen in early breast cancer. Occurrence of new primary cancers.

Lancet, 1989, 21 jan., 117-120.

53- FORNANDER T., RUQVIST L.E., CEDERMARK B. and al.

Long term adjuvant tamoxifen in early breast cancer : effect on bone mineral in post menopausal women.

J. Clin. Oncol., 1990, 8, 1019-1024.

54- FORNANDER T., RUTQVIST L.E., CEDERMARK B., GLAS U., MATTSON A., SKOOG L., SOMELL A., THEVE T., WILKING N., ASKERGREN J., ROTSTEIN S., HJALMAR M.L., PERBEK L.

Adjuvant Tamoxifen in early-stage breast cancer : effects on intercurrent morbidity and mortality.

J. Clin. Oncol., 1991, 9, 1740-1748.

55- FORNANDER T., HELLSTROM A.C., MOBERGER B.

Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after Tamoxifen in early breast cancer.

J. Natl. Cancer Inst. 1993, 85, 1850-1855.

56- FRANCAVILLA A., POLIMENO L., DILEO A. and al.

The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro.

Hepatology, 1989, 9, 614-620.

57- FROMSON J.M. and al..

The metabolism of Tamoxifen (ICI 46474) in laboratory animals.

Xenobiotica, 1973, 3, 693-709.

58- GADDUM J.H.

The quantitative effects of antagonist drugs.
J. Physiol., 1937, 89, 7.

59- GAU T.

Open letter to all US medical oncologist describing the toxicological finding in rats with high dose tamoxifen treatment.
Stuart Pharmaceuticals, Wilmington, 1986.

60- GLASS G.V.

Primary, secondary and meta-analysis of research.
Educ. Res., 1976, 5, 3-9.

**61- GOTTARDIS M.M., ROBINSON S.P., SATYASWAROPP P.G.,
JORDAN V.C.**

Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse.
Cancer Res., 1988, 48, 812-815.

62- GUIGERE V., HOLLENBERG S.M., ROSENFELD and al.

Functional domains of the human glucocorticoid receptors.
Cell, 1986, 80, 471-475.

63- HARDELL L..

Pelvic irradiation and tamoxifen as risk factors for carcinoma of corpus uteri.
Lancet, 1988, 17 dec., 1432 (letter).

64- HARDELL L..

Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri.
Lancet, 1988, 3 sept., 563 (letter).

65- HORWITZ K.B., Mc GUIRE W.L.

Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer.
J. Biol. Chem., 1978, 253, 2223-2228.

**66- JAIYSEMI I.A., BUZDAR A.U., DECKER D.A., HORTOBAGYI
G.N.**

Use of Tamoxifen for breast cancer : twenty-eight years later.
J. Clin. Oncol., 1995, 13, 513-529.

67- JENICECK M.

Méta-analyse en médecine : évaluation et synthèse de l'information clinique et épidémiologique.
Maloine, Paris, 1987.

68- JENSEN E.V., JACOBSON H.I., FLETCHER J.W.

Estrogen receptor in target tissues.

Steroid Dynamics, New York, Academic Press, 1966, 133-157.

69- JENSEN E.V., JACOBSON H.I., SMITH S.

The use of estrogen antagonist in hormone receptor studies.

Gynec. Invest., 1972, 2, 108-123

70- JORDAN V.C.

Anti-estrogenic and anti-tumor properties of tamoxifen therapy for breast cancer : sonographic and pathologic correlation.

Cancer Treat. Rep., 1976, 60, 1409-1419.

71- JORDAN V.C., DIX C.J., ALLEN K.E.

The effectiveness of long term tamoxifen treatment in a laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer.

Adjuvant therapy of cancer II, New York, Grune and Stratton, 1979, 19-26

72- JORDAN V.C., ALLEN K.E., DIX J.

Pharmacology of tamoxifen in laboratory animals.

Cancer Treat. Rep., 1980, 64, 745-759.

73- JORDAN V.C., CHEM C.

Metabolites of tamoxifen in animals and men : identification, pharmacology and significance.

Breast cancer res. Treat., 1982, 2, 123-138.

74- JORDAN V.C.

Biochemical pharmacology of anti-estrogen action.

Pharmacological Reviews, 1984, 36, 245-276.

75- JORDAN V.C.

Laboratory models of breast cancer to aids the elucidation of antiestrogen action.

J. Lab. Clin. Med., 1987, 109, 267-277.

76- JORDAN V.C., WOLF M.F., MIRECKI D.M. and al.

Hormones receptor assays : clinical usefulness in the management of carcinoma of the breast.

CRC Critical Rev. Clin.Lab. Sci, 1988, 26, 97-152.

77- JORDAN V.C.

Tamoxifen and endometrial cancer.

Lancet, 1989, 733-734.

78- JORDAN V.C.

Tamoxifen and endometrial cancer.
Lancet, 1989, 1 april, 733-734.

79- JORDAN V.C., FRITZ N.F., LANGAN-FAHEY S. and al.

Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent.
J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 1488-1491.

80- JORDAN V.C.

The role of Tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer.
Curr. Probl. Cancer, 1992, 16, 129-176.

81- JORDAN V.C.

Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer.
Breast Canc. Res. Treat., 1994, 31, 41-52.

82- JORDAN V.C., MORROW M.

Should clinicians be concerned about the carcinogenic potential of tamoxifen?
Eur. J. Can., 1994, 11, 1714-1721.

83- KAISER-KUPFER M., LIPPMANN M.E.

Tamoxifen retinopathy.
Cancer Treat. rep., 1978, 62, 315-320.

84- KEMP J.V., ADAM H.K., WAKELING A.E.

Identification and biological activity of Tamoxifen metabolites in human serum.
Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 2045-2052.

85- KILLACKEY M.A., HAKES T.B., PIERCE V.K..

Endometrial adenocarcinoma in breast cancer receiving anti-estrogens.
Cancer Treat. Rep., 1985, 69, 237-238.

86- KORENMAN S.G.

Relation between estrogen inhibiting activity and binding to the cytosol of rabbit and human uterus.
Endocrinology, 1970, 87, 1119-1123.

87- LAM H.Y.P.

Tamoxifen is a calmodulin antagonist in the activation of CAMP phosphodiesterase. Biochem. Biophys. Res. Commun, 1984, 118, 27-32.

88- LE BOUEDEC G., DE LATOUR M., FEILLEL U., DAUPLAT J.
Métrorragies et Tamoxifène. A propos de 22 patientes traitées pour cancer du sein.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1990, 19, 889-894.

89- LE BOUEDEC G., DAUPLAT J.
Cancer de l'endomètre dû aux anti-œstrogènes.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1992, 87, 345-348.

90- LE BOUEDEC G., KAUFFMANN P., PINGEON J.M., PTAK Y, DAUPLAT J.
Les effets secondaires du tamoxifène sur le foie et l'utérus. Actualités en Gynécologie. XV^e Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et Pathologie mammaire. SUZANNE F., DAUPLAT J., ISNARD A. (eds) - SAURAMPS-Montpellier, 1993, 541-551.

91- LE BOUEDEC G., KAUFFMANN P., RICHARD JF, LE ROUX S., DAUPLAT J.
Association cancer du sein et cancer de l'utérus. A propos de 34 cas.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1993, 4, 20-24.

92- LERNER C.J., HOLTAUS J.F., THOMSON C.R.
A non steroidal estrogen antagonist (1-(p-2 diethylamonoethoxyphenyl)1-phenyl-2p-methoxyphenyl-ethanol).
Endocrinology, 1958, 63, 295-318.

93- LERNER L.J., JORDAN V.C.
Development of antiestrogens and their use in breast cancer.
Cancer Res., 1990, 50, 4177-4189.

94- LIGHT R.J., SMITH P.V.
Accumulating evidence : procedures for resolving contradiction among different research studies.
Harvard Educ. Rev., 1971, 41, 429-471.

95- LIPPMAN M.E. and al.
The effects of estrogens and anti-estrogens on hormon-responsive human breast cancer in long-term tissue culture.
Cancer Res., 1976, 36, 4595-4601.

96- LIPPMAN M.E., CALLAHAN R.
The new biology of breast cancer : pronostic factors for recurrence and survival in breast cancer.
Educationnal booklet, ASCO, 1988, 131-135.

97- LIPPMAN M.E., DICKSON R.B.

Mechanism of growth control in normal and malignant breast epithelium.
Recent Progr. Hormone Research, 1989, 45, 383-440.

98- LOVE R.R., NEWCOMB P A., WIEBE D.A.

Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in
postmenopausal patients with node-negative breast cancer.
J. Nat. Cancer Inst., 1990, 82, 1327-1333

99- LOVE R.R., MAZESS R.B., BARDEN H.S. and al

Effects of tamoxifen on bone mineral density in post menopausal women
with breast cancer.
N. Engl. J. Med., 1992, 326, 852-856.

100- LYMAN S.D., JORDAN V.C.

Metabolism of tamoxifen and its uterotrophic activity.
Bioch. Pharmacol., 1985, 3, 1059-1067.

101- MAGDELENAT H., POUILLARD P.,

Steroid hormones receptors in breast cancer. In : PJ Sheridan, K Blum, MC
Trachtenberg, steroid receptor and diseases 1988, Marcel Dekker Inc, New
York, 435-465.

**102- MAGRIPILES U., NAFTOLIN F., SCHWARTZ P.R.,
CARCANGIU M.L.**

High-grade endometrial carcinoma in Tamoxifen treated Breast Cancer
patients.
J. Clin. Oncol., 1993, 11, 485-490.

103- MALFETANO J.H.

Tamoxifen associated endometrial cancer in postmenopausal breast cancer
patients.
Gynecol. Oncol., 1990, 39, 82-84.

104- MANDEVILLE R., GHALI S.S., CHAUSSEAU J.P.

In vitro stimulation of human NK activity by an estrogen antagonist
(tamoxifen).
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1984, 20, 983-985.

**105- MATHEW A., CHABON A.B., KABANOW B., DRUCKER M.,
HIRSCHMAN R.**

Endometrial carcinoma in five patients with breast cancer on tamoxifen
therapy.
N.Y. State J. Med., 1990, 90, 207-208.

106- MAUVAIS-JAVIS P., KUTTENN F., GOMPEL A.

Action antiestrogène de la progestérone dans le sein.

Pathol. Biol., 1987, 35, 1081-1086.

107- MC GUIRE W.

Hormones receptors : their role in predictive prognosis and response in endocrine therapy.

Semin. Oncol., 1978, 5, 428-433

108- MC GUIRE W., CLARCK G.M., FISCHER E.R.

Predicting recurrence and survival in breast cancer.

Breast Cancer Res. Treat., 1987, 9, 27-38.

109- MEYER J.S., LEE J.T.

Relationship of S-phase fraction of breast carcinoma in relapse to duration of remission, estrogen receptor content, therapeutic responsiveness and duration of survival.

Cancer Res., 1980, 40, 1890-1896.

110- MIGNOTTE H., SASCO A.J., LASSET C., SAEZ S., RIVOIR M.

Traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène et cancer de l'endomètre.

Bull. Cancer, 1992, 79 969-977.

111- MORERE J.F.

Le Tamoxifène est-il cancérigène ?

Lettre du Cancérologue, 1994, 3, 39.

112- NEVEN P.

Tamoxifen and endometrial lesions.

Lancet, 1993, 342, 452.

113- NEVEN P., DE MUYLDER X., VAN BELLE Y., VANDERICK G., DE MUYLDER E..

Tamoxifen and the uterus and endometrium.

Lancet, 1989, 18 feb., 375.

114- NEVEN P., DE MUYLDER X., VAN BELLE Y., VANDERICK G., DE MUYLDER E.

Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment.

Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1990, 35, 235-238.

115- Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (N.A.T.O.)

Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer.

Br. J. Cancer, 1988, 57, 608-611.

116- NONY P., BOISSEL J.P., LIEVRE M. et al.

Introduction à la méthodologie méta-analytique.

Rev. Med. Interne, 1995, 16, 536-546.

117- O'BRIAN C.A., LISKAMP R.M., SOLOMON D.H. et al.

Inhibition of protein kinase C by tamoxifen.

Cancer Res., 1985, 45, 2462-2465.

118- OLIVOTTO I.A. and al.

Adjuvant systematic therapy and survival after breast cancer.

New Engl. J. Med., 1994, 330, 12, 805-810.

119- O.R.S du Limousin

Le cancer du sein en Limousin.

La santé observée, 1993, fiche 7.7.

120- PATTERSON J.S.

Clinical aspects and development of antioestrogen therapy: a review of the endocrine effects of tamoxifen in animals and men.

J. Endocr. 1981, 89, 67-75.

121- PATTERSON J.S.

Clinical aspects and developments of anti-estrogen therapy: A review of the endocrine effects of tamoxifen in advanced breast cancers.

Rev. Endoc. Relat. Cancer, 1982, 9, 563-582.

122- PIEDBOIS P., BUYSE M.

Faut-il croire les méta-analyses ?

Rev. Prat., 1994, 44, 2401-2403.

123- PIEDBOIS P., BUYSE M.

Lecture critique et interprétations des résultats des essais de phase III et des méta-analyses.

Bull. Cancer Radiothérapie, 1995, 82, 73-78.

124- PIGNON J.P., TOYNARD T.

Méta-analyse des essais thérapeutiques : principes, méthodes et lecture critique.

Rev. Prat., 1993, 43, 18, 2383-2386.

125- POYNARD T.

Evaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques randomisés.
Presse Med., 1988, 17, 315-318.

126- PRITCHARD K., MEAKIN J. W., BOYD N.F. and al.

Adjuvant tamoxifen in post menopausal women with axillary node-positive breast cancer : an update. In Salmon SE (eds) : Adjuvant therapy of cancer V, Orlando, FL, Grune and Stratton, 1987, 391-400.

127- PUJOL H.

Justification épidémiologique de la prévention du cancer du sein. Actualités en Gynécologie. XV^e Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et Pathologie mammaire.

SUZANNE F., DAUPLAT J., ISNARD A. (eds) - SAURAMPS-Montpellier, 1993, 499-501.

128- RIBEIRO G., SWINDELL R..

The Christie hospital adjuvant tamoxifen trial. Status at 10 years.
B. J. Cancer, 1988, 57, 601-603.

129- RICCIARDI I., IANNIRUBERTO A.

Tamoxifen induced regression on benign breast lesions.
Obstet. Gynec., 1979, 54, 80-84.

130- ROCHEFORT H., CAPONY F.

Biding properties of an antiestrogen to the estradiol receptor of uterin cytosol.
FEBS Lett, 1972, 20, 11-15.

131- ROCHEFORT H., LIGNON F., CAPONY F.

Effects of antiestrogens of uterin estradiol receptor.
Hormones and antagonists, Basel, S Karger, 1972, 43-62.

132- ROCHEFORT H.

Biochemical basis of breast cancer treatment by androgen and progestins.
In : Hormones and cancer, E Gorpide et al. (eds), New York, Alan R Liss Inc, 1984, 142, 79-95.

133- ROCHEFORT H., MAUDELONDE T.

Les antiœstrogènes.
Medecine Sciences Flammarion, Paris, 1989.

134- RODIER J.F., CAMUS E., JANSER J.C., RENAUD R., RODIER D.

Tamoxifene et adénocarcinome endométrial.
Bull. Cancer, 1990, 77, 1207-1210.

135- RUBIN G.L., WINGO P.A., LAYNE P.M., WEBSTER L.A., ORY H.N.

Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer.
JAMA, 1983, 249, 1600-1604.

136- RYDEN S., FERNO M., MOLLER T., ASPERGEN K., BERGLTUNG L., KILLANDER D., LANDBERG T.

Long term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy.
Acta Oncol., 1992, 31, 271-274.

137- SAEZ S.

Les traitements anti-hormonaux dans le cancer du sein de la femme. Place des anti-oestrogènes.

Bull. Cancer, 1990, 77, 911-916.

138- SAKAI F., CHEIX F., CLAVEL M. et al

Increases in steroid binding globulins induced by tamoxifen in patients with carcinoma of the breast.

J. Endocrinol., 1978, 76, 219-226.

139- SACKS H.S., BERRIER J., REITMAN D. et al.

Meta-analysis of randomized controlled trials.

N. Engl. J. Med., 1987, 316, 450-455.

140- SANCHO-GARNIER H., REZVANI A.

Epidémiologie descriptive du cancer du sein. In : cancer du sein 20 ans de progrès : De l'épidémiologie au traitement, BREMOND A., ROUESSE J., KERBRAT P., FUMOLEAU P. (eds). Publications Médicales Internationales, Meudon, 1994, 329-339.

141- SASCO A.J.

Quelques réflexions sur le rôle cancérogène potentiel du Tamoxifène.

Bull. Cancer, 1994, 81, 706-714.

142- SATYASWAROOP P.G., ZAINO R.J., MORTEL R.

Oestrogen-like effects of tamoxifen on endometrial carcinoma transplanted into nude mice.

Cancer Res., 1984, 44, 4000-4010.

143- SCHIZINGER A.

Über Carcinoma mammae.

Verh. Dtsch. Ger. Chir., 1889, 18, 28-29.

144- SCHIZINGER A.

Das karcinom der mammae.
Münc. Med. Wschr., 1905, 52, 17-24.

145- SCHLESSELMANN J.J.

Case control studies : design, conduct, analysis.
University Press, Oxford, 1982, 5, 7-26.

146- SCHNEIDER E., HUH M.M., BRADLOW H.L. et al.

Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells.
J. Biol. Chem., 1984, 259, 4840-4845.

147- SCOTTISH CANCER TRIAL OFFICE

Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer : the Scottish trial.
Lancet, 1987, Jul. 25, 171-175.

148- SEGAL J.S., NELSON W.O.

Fertility action of chloramiphene.
Anal. Rec., 1961, 139, 273

149- SOULE H.D., VASQUEEZ A., LONG A., ALBERTS S. ET AL.

A human cell line from a pleural effusion derived from a breast cancer carcinoma.
J. NAT. Cancer Inst., 1973, 51, 1409-1413.

150- SPIELMANN M.

Le tamoxifène en prévention du cancer du sein expose-t-il à une recrudescence de carcinome utérin ?
Le Concours Médical, 1994, 116, 323-324.

151- STADEL B.V., LAY S.L.

Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women.
Contraception, 1988, 38, 287-299.

152- STEWART H.J., KNIGHT G.M.

Tamoxifen and the uterus and endometrium.
Lancet, 1989, 18 feb., 375-376.

153- TANNOCK I.F., HILL R.P.

The basic science of oncology.
Pergamon press, 1990, 2, 7-23.

154- TERRENIUS L.

Structure-activity relationships of antiestrogen with regard to interaction with 17 β -estradiol in the mouse uterus and vagina.

Acta Endocrinol. Suppl, 1971, 66, 431-447

**155- VAN LEEUWEN F.E., BENRAADT J., COEBERG J.W.C.,
KIEMENEY L.A.L., GIMBIERE C.H.F., OTTER R., SCHOUTEN
L.J., DAMHUIS R.A.M., BONTENBAL M., DIEPENHORST F.W.,
VAN DER BELT DUSEBOUT A.W., VAN TINTEREN H.**

Risk of endometrial cancer after Tamoxifen treatment of breast cancer.

Lancet, 1994, 343, 448-452.

156- VIGNON F., ROCHEFORT H.

Regulation of estrogen receptors in ovarian-dependent rat mammary tumors : effect of castration and prolactin.

Endocrinology, 1976, 98, 722-729.

**157- WATERHOUSE J., MUIR C., SHAMUNGARATMAN K.,
POWELLE J.**

Cancer incidence in five continents.

Vol V.IARC, Lyon, 1987

158- WEISS N.S., SZEKELY D.R., ENGLISH D.R.

Endometrial cancer in relation to patterns of menopausal estrogen use.

JAMA, 1979, 242, 261.

159- ZIEL H., FINKLE W.W.D.

Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated oestrogens.

N. Engl. J. Med., 1975, 1167-1 170.

Table des matières

Table des matières

I - <u>Introduction</u>	9
II - <u>Méthodologie en épidémiologie cancérologique</u>	12
1 - Principes généraux de l'épidémiologie	13
2 - Historique de l'épidémiologie en cancérologie	14
3 - Buts de l'épidémiologie	16
4 - Différents types d'enquêtes en cancérologie	18
4.1 - Enquêtes expérimentales	20
4.2 - Enquêtes d'observation	22
4.2.1 - Enquêtes descriptives	24
4.2.1.1 - Objectif des enquêtes descriptives	24
4.2.1.2 - Sources d'informations disponibles	25
4.2.1.3 - Indicateurs	27
4.2.1.3.1 - Indicateurs de morbidité	31
4.2.1.3.2 - Indicateurs de mortalité	34
4.2.1.4 - Etudes de corrélation	35
4.2.1.5 - Critères de qualité des enquêtes descriptives	35
4.2.1.6 - Lacunes et défauts des enquêtes descriptives	36
4.2.2 - Enquêtes analytiques	37
4.2.2.1 - Enquêtes de cohortes	37
4.2.2.1.1 - Description	37
4.2.2.1.2 - Avantages	43
4.2.2.1.3 - Inconvénients	44

4.2.2.2 - Enquêtes cas-témoins	45
4.2.2.1.1 - Description	45
4.2.2.2.2 - Avantages	49
4.2.2.2.3 - Inconvénients	49
5 - Sources de variabilité des enquêtes	50
5.1 - Erreurs d'échantillonnage	50
5.2 - Les biais	51
5.2.1 - Biais de sélection	52
5.2.2 - Biais de classement	54
5.2.3 - Biais de confusion	55
6 - Critères de causalité	58
7 - Comparaison des différents types d'enquêtes en cancérologie	61
8 - Conclusion	62
III - <u>Les méta-analyses</u>	64
1 - Principes de la méta-analyse	69
2 - Buts de la méta-analyse	70
3 - Etapes successives d'une méta-analyse	71
3.1 - Formulation de l'objectif principal	71
3.2 - Critère de jugement	71
3.3 - Collecte des essais thérapeutiques disponibles	72
3.4 - Analyse qualitative, sélection des essais	72
3.5 - Demande d'informations complémentaires	74
3.6 - Analyse statistique	75
3.7 - Interprétation des résultats	80
4 - Critères de qualité d'une méta-analyse	81

5 - Avantages et inconvénients	85
5.1 - Avantages	85
5.2 - Inconvénients	87
6 - Conclusion	90
IV - <u>Présentation de MEDLOG</u>	91
1 - Introduction	92
2 - Gestions de bases de données	93
2.1 - Création d'une base de données	94
2.2 - Construction du dictionnaire	94
2.3 - Création d'écrans	96
2.4 - Saisie des données	96
2.5 - Constitution de groupes de patients	98
3 - Les fonctions statistiques	99
4 - Conclusion	100
V - <u>Etude cancer du sein et cancer de l'endomètre : rôle du tamoxifène</u>	101
1 - Historique de l'hormonothérapie	103
2 - Généralités sur le cancer du sein	108
2.1 - Epidémiologie	108
2.2 - Principaux facteurs de risque	112
2.3 - Facteurs pronostiques	114
2.4 - Anatomie pathologique	117
3 - Généralités sur le cancer de l'endomètre	119
3.1 - Facteurs de risque	119
3.2 - Anatomie pathologique	121

4 - Mécanisme d'action des antiœstrogènes	123
4.1 - Définition d'un antiœstrogène	123
4.2 - Structure des principaux antiœstrogènes	123
4.3 - Métabolisme des antiœstrogènes	125
4.4 - Mécanisme d'action des antiœstrogènes	129
4.4.1 - Mécanisme d'action général	129
4.4.2 - Mécanisme d'action cellulaire	132
4.5 - Effets pharmacologiques, biologiques du tamoxifène	133
4.6 - Structure des récepteurs des hormones stéroïdes	135
4.7 - Notion de régulation des récepteurs	137
4.8 - Autres effets biologiques chez l'être humain	138
4.9 - Effets cliniques et secondaires du tamoxifène	141
5 - Hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du tamoxifène sur l'endomètre	144
6 - Etude personnelle	146
6.1 - Matériel et méthodes	146
6.2 - Résultats	149
6.2.1 - Sur la population totale	149
6.2.2 - Sur les cas de cancer du sein associé aux cancer de l'endomètre	151
6.2.2.1 - Caractéristiques des cancers du sein	151
6.2.2.2 - Caractéristiques des cancers de l'endomètre	154
6.3 - Discussion	158
Revue de la littérature	159
6.4 - Conclusion	169

VI - <u>Conclusion générale</u>	171
VII - <u>Bibliographie</u>	173

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 61

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé :

La méthodologie des différents types d'enquêtes épidémiologiques utilisées en cancérologie est présentée dans une première partie. Les enquêtes descriptives permettent d'obtenir des fréquences de la maladie cancéreuse. Les enquêtes analytiques peuvent être rétrospectives ou prospectives, sur des malades ou des témoins et vont permettre de mettre en évidence des groupes à risque et des facteurs de risque du cancer.

La méta-analyse est un outil statistique très utilisé en cancérologie avec une méthodologie rigoureuse. Cette méthode intègre les informations de plusieurs enquêtes individuelles réalisées sur un même sujet, et permet un gain de puissance en mettant en évidence des avantages de moyenne ou faible amplitude et de quantifier des avantages plus grands.

Nous présenterons, dans une dernière partie, les résultats d'une étude rétrospective réalisée sur deux centres (Limoges et Marseille) portant sur 3976 patientes atteintes d'un cancer du sein. Grâce au logiciel MEDLOG permettant de gérer une base de données et d'en effectuer le traitement statistique, nous avons recherché le nombre de patientes atteintes simultanément d'un cancer du sein et d'un cancer de l'endomètre. 16 patientes étaient porteuses de cette double localisation tumorale. Nous avons cherché à savoir si le tamoxifène, prescrit en traitement adjuvant ou métastatique du cancer du sein, pouvait avoir un rôle dans la genèse de ces seconds cancers de l'endomètre. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée dans notre étude.

Mots-clés

- Méthodologie épidémiologique
- Cancérologie
- Méta-analyses
- MEDLOG
- Cancer du sein
- Cancer de l'endomètre
- Tamoxifène

