

2015

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté de médecine de Tizi-Ouzou



**Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales**

**Discipline : Gynécologie-Obstétrique**

---

**TAMOXIFÈNE ET ENDOMÈTRE  
CHEZ LA FEMME NON MÉNOPAUSÉE**

---

**Présentée par : Dr. Salem Abrous  
Maître assistant hospitalo-universitaire**

**Devant le jury composé de :**

<b>Pr. Kamel Bouzid</b>	<b>Directeur de thèse</b>
<b>Pr. Mohamed Adjali</b>	<b>Président de jury</b>
<b>Pr. Hassane Mahfouf</b>	<b>Membre de jury</b>
<b>Pr. Mokrane Medjtoh</b>	<b>Membre de jury</b>

**Soutenue publiquement le :  
07/10/2015**



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Glossaire</b> .....	15
<b>Première partie : DONNÉES THÉORIQUES</b> .....	19
<b>Chapitre I : L'Endomètre</b> .....	20
Introduction .....	20
I- L'endomètre clinique .....	21
II- L'endomètre histologique .....	21
II-1- Constituants de l'endomètre .....	21
II-1-1- Généralités .....	21
II-1-2- La cellularité .....	21
II-1-3- Vascularisation .....	22
II-2- Le cycle endométrial normal .....	23
II-2-1- Différentes phases du cycle .....	24
II-2-2- Conséquences physiologiques .....	27
II-2-3- Endomètre et Ménopause .....	28
II-3- Les principales lésions histologiques .....	30
II-3-1- Les lésions endométriales .....	31
II-3-2- L'adénomyose utérine .....	34
II-3-3- Les lésions myométriales associées a l'hémorragie : Les leiomyomes .....	35
<b>Chapitre II : Le Tamoxifène</b> .....	37
I- De sa synthèse initiale a ses indications dans le traitement du cancer du sein .....	37
I-1- Structure chimique .....	37
I-2- Historique .....	38
I-3- Mode d'action .....	38
I-3-1- Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone .....	38
I-3-2- Mode d'action du tamoxifene .....	40
I-3-3- Hypothèses étiopathogéniques de la cancérogénèse du Tamoxifène sur l'endomètre ..47	
I-4- Pharmacocinétique-Pharmacologie .....	48
I-4-1- Pharmacocinétique .....	48
I-4-2- Pharmacologie .....	53
I-5- Indications du Tamoxifène dans la pathologie mammaire .....	54
I-5-1- Hormonothérapie adjuvante .....	54
I-5-2- Hormonothérapie palliative .....	56

I-5-3- Hormonothérapie exclusive .....	56
I-5-4- Hormonothérapie préventive .....	57
I-5-5- Endocrinothérapie .....	58
I-6- Posologie et durée optimale du traitement .....	59
I-6-1- Posologie .....	59
I-6-2- Durée .....	59
II- Effets secondaires du tamoxifène .....	60
II-1- Inconvénients .....	60
II-2- Effets indésirables .....	61
II-2-1- Effets thromboemboliques .....	61
II-2-2- Effets oculaires .....	62
II-2-3- Effets hématologiques .....	62
II-2-4- Anomalies hépatiques .....	62
II-2-5- Effet endocrinien .....	63
II-2-6- Effet sur le tube digestif .....	64
II-3- Effets bénéfiques du Tamoxifène .....	65
II-3-1- Effets bénéfiques sur le lipidogramme .....	65
II-3-2- Effets bénéfiques cardio-vasculaires.....	66
II-3-3- Effets bénéfiques osseux.....	67
III- Problématique : les enjeux du tamoxifène .....	67
III-1- Premiers essais démontrant son efficacité .....	67
III-1-1- Dans le traitement du cancer du sein métastatique .....	67
III-1-2- En thérapeutique adjuvante .....	68
III-2- Meta-analyse de 1992 .....	70
III-3- Efficacité dans les tumeurs aux récepteurs œstrogéniques négatifs .....	73
III-4- Meta-analyse de 1998 .....	73
III-5- Essais testant la durée de tamoxifène à administrer .....	75
IV- Efficacité du tamoxifène .....	78
IV-1- Efficacité au sein d'une population non sélectionnée .....	78
IV-2- Efficacité du tamoxifène selon l'âge .....	79
IV-3- Efficacité du tamoxifène selon la localisation des métastases .....	79
IV-4- Valeur prédictive des récepteurs hormonaux dans l'efficacité du tamoxifène .....	80
IV-4-1- Les récepteurs oestrogéniques .....	80
IV-4-2- Les récepteurs à la progestérone .....	80

V- Tamoxifène et tractus génital féminin .....	81
V-1- Chez la femme non ménopausée .....	81
V-1-1- sur l'ovaire.....	81
V-1-2- sur le cycle menstruel .....	82
V-1-3- au niveau utérin .....	82
V-1-4- au niveau cervico-vaginal.....	82
V-2- Chez la femme ménopausée .....	82
V-2-1- Au niveau cervico-vaginal .....	82
V-2-2- Tamoxifène et Fibrome utérin .....	83
V-2-3- Tamoxifène et Endométriose .....	84
V-2-4- Tamoxifène et kystes de l'ovaire .....	85
V-3- Effet sur l'endomètre .....	85
V-3-1- Atrophie glandulo-kystique de l'endomètre .....	86
V-3-2- Les polypes glandulo-kystiques bénins .....	86
V-3-3- Les hyperplasies glandulo-kystique simple et adénomateuse typique ou atypique ....	87
V-3-4- Tamoxifène et cancer de l'endomètre .....	89
<b>Chapitre III : Modalités de la surveillance gynécologique des patientes sous</b>	
<b>Tamoxifène .....</b>	<b>93</b>
I- Surveillance clinique .....	93
II- Surveillance échographique .....	93
III- Doppler utérin .....	101
IV- Hysterosonographie .....	103
V- Hysteroscopie .....	115
VI- Hystérosalpingographie .....	128
VII- Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	130
VIII- Tomodensitométrie (TDM) .....	130
IX- Examen cytohistologique .....	131
<b>Deuxième Partie : DONNÉES PRATIQUES .....</b>	<b>136</b>
I- Problématique .....	137
II- Objectif de l'étude .....	143
II-1- But de l'étude .....	143
II-2- Objectif principal .....	143
II-3- Objectifs secondaires .....	143

III- Protocole d'étude .....	144
III-1- Matériel et méthode .....	144
III-1-1- Nombre de sujets nécessaire a l'étude .....	144
III-1-2- Critères d'inclusion .....	144
III-1-3- Critères d'exclusion .....	144
III-2- Méthodes appliquées .....	144
III-3- Bilan initial pré thérapeutique .....	144
III-3-1- Investigation clinique .....	145
III-3-2- Investigation para clinique .....	146
III-4- Suivi des patientes pendant le traitement .....	154
III-5- Analyse des résultats .....	155
III-5-1- Valeurs intrinsèques et apports prédictifs .....	155
IV- Description de la population .....	158
IV-1- Caractéristiques physiques .....	158
IV-1-1- Répartition par âge au diagnostic de la population étudiée .....	158
IV-1-2- Répartition Selon le poids de la population étudiée .....	158
IV-1-3- Répartition selon la gestité de la population étudiée .....	159
IV-1-4- Répartition selon la parité de la population étudiée .....	159
IV-1-5- Répartition selon l'origine géographique (wilaya de résidence) de la population étudiée .....	160
IV-1-6- Répartition selon les antécédents familiaux médico-chirurgicaux de la population étudiée .....	160
IV-1-7- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer de la population étudiée .....	161
IV-1-8- Répartition selon Les antécédents familiaux mammaires de la population étudiée .....	161
IV-1-9- Répartition selon Les antécédents familiaux de cancer du sein de la population étudiée .....	162
IV-1-10- Répartition selon Les antécédents personnels médicaux de la population étudiée .....	162
IV-1-11- Répartition selon les antécédents personnels de cancer de la population étudiée .....	163
IV-1-12- Répartition selon les antécédents personnels mammaires de la population étudiée .....	163

IV-1-13- Répartition selon les antécédents personnels gynécologiques de la population étudiée .....	164
IV-1-14- Répartition selon Les antécédents personnels d'infertilité de la population étudiée .....	164
IV-1-15- Répartition selon Les antécédents personnels de pathologie utérine de la population étudiée .....	165
IV-1-16- Répartition selon Les antécédents personnels gynécologiques chirurgicaux de la population étudiée .....	166
IV-1-17- Répartition selon Les antécédents personnels de traitement hormonal de la population étudiée .....	166
IV-1-18- Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux de la population étudiée .....	166
IV-1-19- Méthodes contraceptives locales .....	171
IV-2- Cancer du sein .....	173
IV-2-1- Motif de consultation .....	173
IV-2-2- Circonstances de découverte .....	174
IV-2-3- Délai de diagnostic 1 +2 .....	174
IV-3-3- Classification TNM .....	176
IV-3-4- Mammographie .....	178
IV-3-5- Echographie .....	178
IV-3-6- Bilan d'extension .....	179
IV-3-7- Séquence thérapeutique .....	179
IV-4- Chirurgie .....	180
IV-4-1- Type de chirurgie mammaire de 1ère intention .....	180
IV-4-2- Chirurgie mammaire de 2ème intention (mastectomie de rattrapage) .....	180
IV-4-3- Chirurgie mammaire Récapitulatif .....	181
IV-4-4- Synthèse chirurgie mammaire et creux axillaire .....	181
IV-5- Chimiothérapie .....	182
IV-5-1- Type de chimiothérapie .....	182
IV-5-2- Protocole chimiothérapie adjuvante .....	182
IV-5-3- Résultats chimiothérapie adjuvante .....	182
IV-5-4- Chimiothérapie néo- adjuvante .....	183
IV-6- Thérapie ciblée .....	184
IV-7- Toxicité de la chimiothérapie .....	184

IV-7-1- Toxicité hématologique .....	184
IV-7-2- Toxicité extra hématologiques .....	185
IV-7-3- Traitements supportifs .....	186
IV-8- Les effets secondaires du tamoxifène .....	186
IV-8-1- Effet secondaires gynécologiques .....	186
IV-8-2- Effets secondaires climatériques .....	186
IV-8-3- Effets vasculaires .....	187
IV-8-4- Troubles visuels .....	188
IV-8-5- Signes digestifs .....	188
IV-8-6- Signes cutanés .....	189
IV-8-7- Réactions allergiques .....	189
IV-8-8- Effets secondaires neurologiques .....	190
IV-8-9- Signes ostéo-articulaires .....	190
IV-8-10- Signes généraux .....	190
IV-8-11- Effets secondaires Hématologiques .....	191
IV-8-12- Anomalies hépatiques .....	192
IV-8-13- Modifications biologiques métaboliques .....	192
IV-8-14- Perturbation des paramètres biologiques .....	194
IV-8-14-1- Perturbation du bilan hépatique .....	194
IV-8-14-2- Perturbation du bilan lipidique .....	197
IV-8-14-3- Perturbation du bilan hormonal chez la femme non réglée .....	201
IV-8-14-4- Perturbation du bilan hormonal chez la femme réglée .....	204
IV-9- Effets secondaires du Zoladex .....	213
IV-9-1- Gynécologiques .....	213
IV-9-2- Signes climatériques .....	213
IV-9-3- Signes neurologiques .....	214
IV-9-4- Signes ostéo-articulaires .....	214
IV-9-5- Signes cutanés .....	215
IV-9-6- Variations tensionnelles .....	215
IV-9-7- Signes digestifs .....	216
IV-9-8- Troubles visuels .....	216
IV-10-Présence de facteurs de risque (en pré-thérapeutique) .....	216
IV-10-1- Facteur de risque osseux .....	217
IV-11- Aménorrhée post chimio .....	218

IV-11-1- Type d'aménorrhée .....	218
IV-11-2- Délai d'installation de l'aménorrhée chimio induite (en C: cure chimiothérapie) .....	218
IV-11-3- Mode d'installation .....	219
IV-11-4- Reprise des règles après AMPCH (aménorrhée post chimio) .....	219
IV-11-5- Profil du cycle après AMPCH .....	219
IV-11-6- Durée des règles .....	220
IV-11-7- Délai entre aménorrhée AMPCH et reprise des règles (en mois) .....	220
IV-11-8- Durée des règles AMPCH .....	220
IV-11-9- Abondance règles AMPCH .....	220
IV-11-10- Délai reprise du cycle et aménorrhée AMPCH (en mois) .....	220
IV-11-11- Mode d'installation .....	221
IV-12- Evolution .....	221
IV-12-1- Type d'évolution .....	222
IV-12-2- Rechute métastatique .....	222
IV-12-3- Délai de rechute .....	222
IV-12-4- Traitement complémentaire .....	222
IV-13- Anapath .....	223
IV-13-1- Diagnostic posé .....	223
IV-13-2- Nombre de fragments de microbiopsie prélevés .....	223
IV-13-3- Taille des fragments de microbiopsie prélevés .....	223
IV-13-4- Type histologique anapath .....	223
IV-13-5- Grade SBR .....	224
IV-13-6- Sur pièce opératoire .....	224
V- Résultats .....	226
V-1- Bilan lésionnel global .....	226
V-1-1- Analyse descriptive des résultats du référentiel (examen d'anatomopathologie et hysteroscopie) .....	226
V-1-1-1- N=150. Bilan préthérapeutique C1.....	230
V-1-1-2- N=600. Bilan lésionnel concernant uniquement la période d'exposition au Tamoxifène .....	231
V-1-2- Analyse descriptive des résultats du référentiel chez les femmes en aménorrhée .....	233
V-1-2-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global .....	233

V-1-2-2- Analyse descriptive du bilan lésionnel, au référentiel (hystérocopie + résultats anapath) chez les femmes en aménorrhée, stratifié selon l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie, au seuil de 5 mm .....	236
V-1-3- Analyse descriptive des résultats du référentiel chez les femmes réglées .....	241
V-1-3-1- Analyse descriptive du bilan lésionnel global .....	241
V-1-3-2- Synthèse du tableau de contingence entre le moment de l'examen et les résultats anapath sous forme de séries appariées .....	245
V-2- Etude cas témoins .....	248
V-2-1- Etude cas témoins pour la détermination des facteurs de risque du polype de l'endomètre .....	248
V-2-1-1- Approche univariée .....	248
V-2-1-2- Approche multivariée (aménorrhée et polype de l'endomètre) .....	250
V-2-1-3- Synthèse .....	257
V-2-1-4- Analyse multivariée (pas à pas descendant) .....	260
V-2-2- Etude cas témoins pour la détermination des facteurs de risque des lésions endométriales (polype et hyperplasie de l'endomètre) .....	262
V-2-2-1- Approche univariée .....	262
V-2-2-2- Approche multivariée (aménorrhée et polype de l'endomètre) .....	264
V-2-2-3- Synthèse .....	274
V-2-2-4- Analyse multivariée par la méthode pas a pas descendant .....	275
VI- Analyse de la performance des différents examens de surveillance .....	276
VI-1- Femme en aménorrhée .....	276
VI-1-1- Echographie .....	276
VI-1-1-1- Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie .....	276
VI-1-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre .....	281
VI-1-1-3- Analyse de la performance de l'échographie .....	288
VI-1-2- Hysterosonographie (HSG) .....	388
VI-1-2-1- Etude descriptive du bilan lésionnel observé à l'échographie .....	388
VI-1-2-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG .....	300
VI-1-2-3- Performance de l'HSG dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel .....	310
VI-1-2-4- Performance HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin(épaisseur de l'endomètre $\leq$ 5mm) .....	315

VI-1-2-5- Performance HSG pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre > 5 mm) .....	322
VI-1-3- Hysteroscopie (HSC) .....	327
VI-1-3-1- Etude descriptive du bilan lésionnel global observé à l'HSC au cours des différentes consultations .....	327
VI-1-3-2- Résultats de l' HSC stratifiés selon de l'épaisseur de l'endomètre au seuil de 5 mm à l'échographie .....	327
VI-1-3-3- Performance de l'HSC dans le diagnostic des différentes lésions observées par rapport au référentiel .....	329
VI-1-3-4- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre fin (épaisseur de l'endomètre $\leq 5$ mm) .....	334
VI-1-3-5- Performance de l'HSC pour le diagnostic des différentes lésions endométriales chez les femmes en aménorrhée ayant un endomètre épais (épaisseur de l'endomètre > 5 mm) .....	341
VI-1-4- La biopsie a la curette de novack ou test a la curette (TAC) .....	346
VI-1-4-1- Tableau de contingence résultats de la biopsie de l'endomètre à la curette de Novack en fonction des résultats du référentiel, parmi les endomètres sans les lésions focales. N=500 .....	347
VI-1-4-2- Tableau de contingence du diagnostic histologique obtenu par la curette de Novack par rapport au référentiel stratifié selon la qualité du prélèvement (absence de matériel/ satisfaisant). N=500 (sans les lésions focales) .....	348
VI-1-4- 3- Tableau de contingence qualité du prélèvement (obtenu par la curette de Novack) par rapport au référentiel, stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe. N=500 (sans lésions focales) .....	349
VI-1-4-4- Tableau de contingence résultats du test à la curette de Novack par rapport au référentiel (sans lésions focales N=500), stratifié en fonction de l'épaisseur de l'endomètre, au seuil de 5 mm à l'échographe .....	351
VI-1-4-5- Tableaux de contingence des différents examens par rapport au test à la curette et au référentiel .....	353
VI-2- Femmes réglées .....	373
VI-2-1- Echographie .....	373

VI-2-1-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'échographie chez la femme réglée .....	373
VI-2-1-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre .....	374
VI-2-1-3- Qualité diagnostique (performance diagnostique) du paramètre épaisseur de l'endomètre dans le diagnostic des lésions endométriales, aux deux phases du cycle menstruel .....	378
VI-2-1-4- Performance de l'échographie. N=68 .....	387
VI-2-2- L'hysterosonographie (HSG) .....	395
VI-2-2-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hysterosonographie (HSG) chez la femme réglée .....	395
VI-2-2-2- Etude du paramètre épaisseur de l'endomètre à l'HSG .....	396
VI-2-2-3- Evaluation de la performance de l' HSG dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées .....	402
VI-2-3- Hysteroscopie (HSC) .....	407
VI-2-3-1- Analyse descriptive de l'examen de l'endomètre à l'hystérosopie (HSC) chez la femme réglée .....	407
VI-2-3-2- Evaluation de la performance de l' HSC dans le diagnostic des lésions endométriales, chez les femmes réglées .....	408
<b>Synthèse des principaux résultats .....</b>	<b>414</b>
<b>Troisième Partie : DISCUSSION .....</b>	<b>418</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>472</b>
<b>Algorithme décisionnel .....</b>	<b>474</b>
<b>Iconographie .....</b>	<b>484</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>485</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>508</b>

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Objectif :** Proposer une stratégie de surveillance endométriale adaptée chez les femmes non ménopausées traitées par tamoxifène en traitement adjuvant d'un cancer du sein hormonodépendant.

**Patientes et méthodes :** Nous avons entrepris une étude prospective observationnelle sur une cohorte de 150 patientes non ménopausées traitées pour un cancer du sein et mises sous tamoxifène. Après un examen pré thérapeutique, les patientes ont été suivies sur le plan endométrial régulièrement, chaque semestre pendant 2 ans. Au cours de chaque consultation ont été pratiqués de façon systématique, successivement, une échographie endovaginale, une hystérosonographie, une hystéroscopie en mode vaginoscopique, et une biopsie de l'endomètre à la canule de Novack.

Les patientes présentant des lésions endométriales ont été soumises, par la suite, à une résection hystéroscopique et une étude anatomo-pathologique.

**Résultats :** L'incidence des lésions bénignes de l'endomètre à type de polype endométrial à la consultation pré thérapeutique était de 9,3%. Au cours du traitement par tamoxifène, ont été observés 31 polypes de l'endomètre (18,7%), avec un taux de récurrence de 17,8%, et 3 hyperplasies sans atypies (2%).

Nous n'avons observé aucun cas de lésion précancéreuse ou néoplasique de l'endomètre au cours de cette étude. Dans cette analyse, 20 % des femmes prémenopausées suivies sous tamoxifène présentaient ainsi des anomalies endométriales à type de polypes ou d'hyperplasies après un suivi de 24 mois. Toutes (100%) les lésions endométriales sont survenues, dans notre série, chez des femmes asymptomatiques.

Par ailleurs, l'analyse multivariée a retenu les facteurs de risque de survenue de lésions endométriales bénignes (type polype et hyperplasie de l'endomètre) suivants : âge précoce de la puberté (OR=2,56 : 1,27-5,15 : p=0,008) ; l'âge de la patiente (plus de 40 ans) (OR = 11,89 (IC : 1,54-91,6 : p=0,017), et les antécédents de polype endométrial à l'examen pré-thérapeutique : (OR=21,29 : IC à 95 : 1,79-252,30 : p = 0,015).

L'évaluation de la performance des différents outils dans le diagnostic des anomalies endométriales a donné les indices de performance suivants : pour l'échographie endovaginale : Sensibilité : 17,5%, spécificité : 100%, VPP : 100%, et VPN : 94,43% ; l'HSG : Sensibilité : 97,5%, spécificité : 99,82%, VPP : 97,5%, et VPN : 99,82% ; l'HSC Sensibilité : 100%, spécificité : 99,82%, VPP : 97,5%, et VPN : 100%.

**Discussion et conclusion :** Une surveillance gynécologique en général, et endométriale en particulier est préconisée 1 fois / an, après examen pré thérapeutique de la cavité utérine. L'échographie endovaginale est un mauvais outil pour le dépistage des lésions endométriales compte tenu du taux élevé de faux positifs (faux épaissements de l'endomètre). L'HSG associée à la biopsie à la curette de Novack est une très bonne alternative, à l'HSC dans le diagnostic des épaissements de l'endomètre, en dehors des lésions focales à l'HSG. L'HSC associé aux biopsies dirigées demeure le « gold standard » dans le diagnostic des lésions de l'endomètre induites par le tamoxifène.

**Mots clés :** Endomètre, Tamoxifène, femmes non ménopausées, surveillance, polype, échographie endovaginale, hystérosonographie, hystéroscopie, biopsie de l'endomètre.