

## **EFFETS INDESIRABLES DU TAMOXIFENE**

Un traitement pendant 5 ans par le tamoxifène est indiqué dans le cancer mammaire en présence de récepteurs hormonaux, soit comme traitement palliatif du cancer mammaire métastasé, soit comme traitement hormonal adjuvant chez des femmes atteintes d'un carcinome mammaire primitif invasif. Les avantages d'un tel traitement contrebalancent clairement les effets indésirables du tamoxifène. Les effets indésirables les plus graves du tamoxifène sont les complications thrombo-emboliques et les transformations malignes de l'endomètre. En raison de ces dernières, un contrôle gynécologique annuel et une évaluation approfondie en cas de saignements anormaux s'imposent.

Le tamoxifène a une place importante dans le traitement du carcinome mammaire en présence de récepteurs hormonaux,

- d'une part, comme traitement palliatif du cancer mammaire métastasé [voir aussi Folia de juin 1999],
- d'autre part, comme traitement hormonal adjuvant chez les femmes atteintes d'un carcinome mammaire primitif invasif [voir aussi Folia de juin 1999 et d'août 1996].

Sur base des résultats de nombreuses études randomisées et de quelques méta-analyses, les indications du traitement hormonal adjuvant dans le carcinome mammaire ont été élargies ces dernières années. Outre les patientes postménopausées atteintes d'un carcinome mammaire en présence de récepteurs hormonaux et de ganglions axillaires positifs, un traitement hormonal adjuvant est également indiqué chez les femmes préménopausées présentant les mêmes critères, ainsi que chez les femmes sans ganglions axillaires positifs présentant des facteurs de pronostic défavorables. L'effet favorable du tamoxifène sur la mortalité et sur le risque de récurrences semble le plus marqué lorsqu'il est administré pendant 5 ans [*Brit. Med. J.* **322**, 1140 (2001); voir aussi Folia de juin 1999 et d'août 1996]. Il paraît dès lors important de connaître les effets indésirables du tamoxifène.

### **Complications thrombo-emboliques**

Les femmes traitées par le tamoxifène ont un risque légèrement accru de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et d'accident vasculaire cérébral. On ne sait pas si ce risque est plus élevé chez les femmes qui présentent des facteurs de risque thrombo-embolique. Il semble en tout cas plus élevé lors d'un traitement concomitant par le tamoxifène et par chimiothérapie qu'avec chacun d'eux séparément.

### **Carcinome de l'endomètre**

Plusieurs articles concernant le carcinome de l'endomètre et le tamoxifène sont déjà parus dans les Folia [voir Folia de janvier 1997, de décembre 1995 et de juin 1995]. Le *Lancet* a publié en 2000 les résultats d'une étude cas-témoins ("case-control study") sur l'importance de ce risque et le pronostic du carcinome de l'endomètre chez des femmes traitées par le tamoxifène en raison d'un cancer mammaire. Cette étude comportait deux groupes:

- les "cas": 299 femmes atteintes d'un cancer du sein et d'un carcinome de l'endomètre,

- les “contrôles”: 860 femmes atteintes d’un cancer du sein, mais sans carcinome de l’endomètre.

Les résultats de cette étude suggèrent que le tamoxifène augmente de 50% le risque de carcinome de l’endomètre, ce qui correspond à un risque relatif de 1,5 (intervalle de confiance à 95%: 1,1 -2,1). [En chiffres absolus, cela signifie que 82 femmes des 299 “cas” (27,4%) avaient pris récemment du tamoxifène, versus 184 femmes des 860 “contrôles” (21,4%).]

Chez les femmes traitées par le tamoxifène pendant au moins 5 ans, le risque relatif par rapport aux femmes n’ayant pas pris de tamoxifène atteint 6,9 (intervalle de confiance à 95%: 2,4 -19,4). [En chiffres absolus, cela signifie que 14 femmes des 299 “cas” (4,7%) avaient pris du tamoxifène pendant au moins 5 ans, versus 10 femmes des 860 “contrôles” (1,2%).]

Dans l’article du *New England Journal of Medicine*, il est mentionné qu’un risque doublé de carcinome de l’endomètre correspond à environ 80 cas supplémentaires pour 10.000 femmes traitées par le tamoxifène pendant 10 ans, et que cette augmentation du risque survient surtout chez les femmes de plus de 50 ans.

Dans les Folia de janvier 1997, il est écrit que les femmes sous tamoxifène doivent se soumettre au moins une fois par an à un contrôle gynécologique en raison de l’éventualité de transformations malignes au niveau de l’endomètre, et qu’une évaluation approfondie s’impose en cas de saignements vaginaux anormaux. Cet avis est toujours valable. Un dépistage régulier du carcinome de l’endomètre par biopsie ou échographie transvaginale ne se justifie cependant pas étant donné l’incidence élevée de résultats faux-positifs et les complications éventuelles de telles investigations.

## Autres effets indésirables

Des symptômes liés à la ménopause tels des bouffées de chaleur et des sécrétions vaginales sont les effets indésirables les plus fréquents du tamoxifène; ils surviennent plus souvent chez les femmes préménopausées. Le tamoxifène peut être responsable d’une diminution de la densité osseuse chez les femmes préménopausées. Chez les femmes postménopausées, la densité osseuse est par contre conservée, mais il n’est pas certain que cela s’accompagne d’une diminution du risque de fractures vertébrales ou de la hanche. Dans de rares cas, le tamoxifène peut être responsable d’une rétinopathie réversible et de cataracte (0,3 cas de cataracte supplémentaires pour 10.000 femmes par an) [n.d.l.r.: ainsi que de l’aggravation d’une hypertriglycéridémie existante]. Une légère augmentation du risque de kystes ovariens bénins a été rapportée. Le tamoxifène est souvent associé à des problèmes de dépression et de prise de poids, mais dans plusieurs études, la fréquence et la gravité de ces effets indésirables étaient comparables dans le groupe sous tamoxifène et dans le groupe placebo.

D’après L. Bergman et al.: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* **356**, 881-887 (2000)

K. Gelmon: One step forward or one step back with tamoxifen? *Lancet* **356**, 868-869 (2000)

K. Senior: Screening unnecessary for women taking tamoxifen. *Lancet* **356**, 1415 (2000)

N.E.E. Vogel et al.: Tamoxifen; ruimere indicaties, uitgebreidere controle? *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* **145**, 1041-1043 (2001)

C.L. Shapiro et A. Recht: Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl. J. Med.* **344**, 1997-2008 (2001)

## TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DU TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

La prise en charge du trouble anxieux généralisé est avant tout psychologique. Si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les benzodiazépines constituent le traitement de premier choix. Elles sont rapidement efficaces, mais leur efficacité à long terme n'est pas prouvée. Leur utilisation doit être limitée en raison du risque d'effets indésirables, de dépendance et d'accoutumance. La buspirone et certains antidépresseurs sont proposés comme alternatives mais des études à long terme font aussi défaut. On ne dispose pas pour le moment de traitement idéal du trouble anxieux généralisé.

Le trouble anxieux généralisé est défini comme une anxiété et une tension excessives persistant plus de 6 mois, accompagnées de symptômes et de signes de tension motrice accrue (fatigabilité, tremblements, agitation, tension musculaire), d'hyperactivité autonome (dyspnée, palpitations, sécheresse de la bouche, extrémités froides et vertiges) et d'une vigilance accrue (nervosité, difficultés de concentration, troubles du sommeil). Il n'y a pas d'attaques de panique [à propos du traitement du trouble panique, voir Folia de février 1998]. Le trouble anxieux généralisé est une affection chronique qui débute généralement chez le jeune adulte. Il est souvent associé à d'autres affections psychiatriques et les rémissions spontanées sont rares. Dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé, il convient d'abord d'exclure une affection somatique sous-jacente tels des troubles endocriniens ou cardiaques.

L'objectif du traitement est de diminuer l'anxiété et d'améliorer la qualité de vie avec le minimum d'effets indésirables. A l'instar du trouble panique, la prise en charge du trouble anxieux généralisé consiste avant tout en un traitement psychologique. Cet article présente les traitements médicamenteux proposés dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Les études disponibles sont toutes de courte durée (maximum 12 semaines).

### Benzodiazépines

Les benzodiazépines constituent le traitement médicamenteux de premier choix. Une revue systématique d'études randomisées contrôlées a montré que les benzodiazépines sont rapidement efficaces dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Dans cette revue, il n'y a pas eu de différence significative d'efficacité entre les benzodiazépines étudiées [n.d.l.r.: dans le traitement de l'anxiété, il est toutefois préférable de choisir une benzodiazépine à longue durée d'action tel le diazépam]. La durée optimale du traitement n'est pas connue, mais en raison du risque d'effets indésirables (sédation, troubles de la vigilance et de la mémoire...), de tolérance et de dépendance, elle doit être la plus courte possible [n.d.l.r.: par exemple pendant les périodes d'exacerbation]. Les benzodiazépines doivent être évitées pendant la grossesse et la période d'allaitement. Le taux de rechute à l'arrêt des benzodiazépines est élevé, surtout au cours des 6 premiers mois. L'arrêt du traitement doit être progressif (sur