



Tolérance comparée des différents traitements médicaux adjuvants chez la femme jeune

Comparison in young breast cancer woman of the side-effects of adjuvant treatments and endocrine therapy

Mots-clés : Adjuvant – Chimiothérapie – Hormonothérapie – Toxicité – Effets secondaires – Cancer du sein – Femme jeune.

keywords: Adjuvant – Chemotherapy – Endocrine therapy – Toxicity – Side-effects – Breast cancer – Young woman.

J.P. Guastalla*

Dans les études randomisées, les effets secondaires ne sont habituellement pas distingués selon l'âge (quelques précisions sont parfois apportées pour les femmes âgées), mais on peut noter que, dans tous les essais de chimiothérapie rapportés ci-dessous, l'âge médian des patientes avoisine les 50 ans. Pour l'hormonothérapie, nous rapportons les toxicités concernant la femme non ménopausée.

Chimiothérapie

De nombreux régimes de chimiothérapie adjuvante, validés par des études randomisées, sont utilisés dans le cancer du sein ; aujourd'hui, ce sont les schémas avec taxanes qui procurent la meilleure survie. Cependant, les essais permettant cette conclusion utilisent comme comparateurs des schémas à base d'anthracycline différents d'une étude à l'autre ; au final, il n'est pas possible de savoir si un schéma est meilleur qu'un autre. Nombre d'auteurs pensent que les éventuelles différences d'efficacité sont marginales ; pour de nombreuses équipes, la tolérance est un élément important pour le choix d'un protocole de référence, même si, là aussi, la mise en parallèle des toxicités de chaque régime particulier est approximative et ne permet que des conclusions imparfaites. Il

* Centre Léon-Bérard, Lyon.

n'est donc pas inintéressant d'examiner en parallèle les effets secondaires des différents protocoles, en nous limitant à ceux qui nous semblent les plus utilisés en pratique courante. La comparaison porte sur chacune des principales complications observées en pratique courante, avec les données publiées permettant cette mise en parallèle.

Neutropénies fébriles

Le taux de neutropénies fébriles est variable et difficilement comparable d'une étude à l'autre en raison de règles différentes d'administration de G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) ou d'antibiothérapie prophylactique. On peut classer les résultats en 3 groupes :

- Risque faible (3-8 %) = 4 AC, 6 FAC/FEC, 4 TC, 4 AC + Taxol[®], 6 TAC/G-CSF.
- Risque élevé (18-27 %) = 6 TAC.
- Risque intermédiaire (8-11 %) = 6 TAC/G-CSF, 4 AC/4 Taxotere[®], 3 FEC/3 Taxotere[®], 6 TCH.

Avec: TC = Taxotere[®]. AC = anthracyclines. FEC = fluorouracile + épiburicine + cyclophosphamide. TAC = Taxotere[®] + adriamycine + cyclophosphamide. FAC = fluorouracile + adriamycine + cyclophosphamide. TCH = Taxotere[®] + carboplatine + herceptine.

Dans les schémas séquentiels, le risque de neutropénie fébrile lors de l'administration du Taxol[®] - γ compris hebdomadaire - est faible ($\leq 1\%$), alors qu'il est de 7 à 16 % pour 3-4 cycles de Taxotere[®]100. Remarquons que l'administration systématique de G-CSF pour le schéma TAC réduit non seulement le risque d'aplasie fébrile mais aussi les autres toxicités, avec en définitive une tolérance similaire à celle des schémas séquentiels utilisant le G-CSF à la demande.

Vomissements et nausées

Ils restent fréquents dans les études (3 à 11 % de vomissements sévères). Les schémas avec taxanes sont moins émétisants.

Mucites

L'association anthracycline + cyclophosphamide est un facteur de mucite clairement majoré par l'association du Taxotere[®], en association ou en séquentiel (25 à 70 % des patientes). Des mucites sévères sont observées chez 1 à 6 % des patientes. Les mucites sont rares avec le Taxol[®] dans les protocoles séquentiels.

Diarrhées

Le Taxotere[®] entraîne plus de diarrhées que le Taxol[®], que ce soit en association ou en séquentiel (15 à 40 % des patientes et 1 à 6 % de diarrhées sévères).

Myalgies

Les taxanes, aussi bien le Taxol[®] que le Taxotere[®], entraînent des myalgies chez près d'un tiers des patientes, et ce d'autant plus que la concentration est plus forte.

Œdèmes

Le Taxotere® entraîne des œdèmes chez près d'un tiers des patientes, et un peu plus dans les schémas séquentiels avec les doses de 100 mg/m².

Neuropathies

Les neuropathies sont plus fréquentes avec le Taxol® qu'avec le Taxotere®, et plus fréquentes dans les régimes séquentiels plutôt qu'en association (pas de données dans l'étude PACS 01); le taux varie de 20 à 50 % selon les études.

Asthénie

Les protocoles comportant du Taxotere® sont particulièrement asthénisants. Il n'y a pas de différence patente entre régime de chimiothérapie en association (6 TAC) ou régime séquentiel avec 4 cycles de Taxotere® (pas de données avec 3 cycles dans l'étude PACS 01).

Toxicité cardiaque

Le respect des doses maximales cumulées d'anthracyclines dans les essais thérapeutiques laisse persister un taux résiduel d'altération du myocarde relativement modéré, et la faible dose cumulée des schémas séquentiels réduit encore le risque d'atteinte cardiaque. La toxicité cardiaque du trastuzumab est clairement majorée dans les schémas séquentiels ayant comporté des anthracyclines.

Aménorrhée

Le taux d'aménorrhée chez les femmes non ménopausées se situe entre 60 et 70%. Il est similaire entre les schémas en association et les schémas séquentiels. Ces données incluent les patientes prenant du tamoxifène, ce dernier augmentant le taux d'aménorrhée. La durée de l'aménorrhée est mal précisée. Rappelons que l'aménorrhée ne préjuge pas du degré de suppression de la fonction ovarienne, qui peut être partielle avec une sécrétion résiduelle d'estradiol, ce qui peut rendre inefficace l'hormonothérapie avec un inhibiteur d'aromatase.

Hémopathies malignes

Le risque d'hémopathies malignes (leucémies aigües ou myélopathies) semble surtout en rapport avec l'administration d'anthracyclines: le taux varie de 1 à 8 pour 1 000. Les taxanes ne semblent pas majorer le risque aux doses usuelles. Le délai de survenue se situe entre 9 mois et 46 mois.

Conclusion sur la toxicité de la chimiothérapie adjuvante

Bien que des comparaisons précises soient impossibles entre les différents protocoles, on constate des différences de toxicité selon les drogues utilisées et les schémas d'administration. Logiquement, les protocoles administrant le moins de cycles de chimiothérapie ont une meilleure tolérance.

En association, schéma de référence, le protocole TAC a une toxicité redoutable mais, grâce à l'utilisation systématique de G-CSF (ce qui constitue une contrainte supplémentaire), la tolérance est au moins comparable aux protocoles séquentiels comportant 4 cycles de Taxotere®100. Pour les protocoles séquentiels, le Taxotere® administré à la dose de 100 mg/m² se révèle globalement plus toxique que le Taxol®, sauf pour les neuropathies périphériques, plus fréquentes avec le Taxol®, notamment en administration hebdomadaire. En réalité, c'est le rapport bénéfice/risque des différents protocoles qui détermine leur seuil d'acceptabilité des effets secondaires, et seules des études comparatives directes pourront déterminer ce rapport.

(Voir en annexe les **tableaux I à XVII** et la **figure** illustrant la toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles et mettant en parallèle les toxicités des différents essais.)

Hormonothérapie chez la femme jeune (non ménopausée)

La tolérance de l'hormonothérapie est bonne face à la toxicité de la chimiothérapie. Des effets secondaires sont cependant présents, qui peuvent parfois conduire à une interruption du traitement. Nous rapportons ici les complications observées dans les études adjuvantes dont la connaissance est utile pour définir le meilleur rapport bénéfice/risque et éclairer les choix thérapeutiques.

Effets secondaires du tamoxifène dans la méta-analyse d'Oxford

Dans la méta-analyse d'Oxford, le risque global de décès toxique par maladie thrombovasculaire et cancer de l'utérus est de l'ordre de 0,2 % sur 10 ans pour les patientes ayant reçu 5 ans de tamoxifène. On note un léger excès de décès par accident vasculaire cérébral sous tamoxifène et une tendance à moins de décès cardio-vasculaires (11). La méta-analyse ne permet pas de distinguer la toxicité en fonction du statut ménopausique ni de l'âge.

Tamoxifène et ovaire

Le tamoxifène stimule la sécrétion œstrogénique ovarienne, cet effet étant non dépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire (12). Des kystes ovariens ont été rapportés dans la littérature: leur fréquence, qui varie de 17 % (13) à 49 % (14), semble corrélée à l'hyper-estradiolémie (14). Les kystes sont le plus souvent asymptomatiques; ils peuvent parfois être douloureux et des cas cliniques de torsion ont été rapportés. La résolution spontanée est fréquente (15): elle peut être obtenue définitivement avec une seule, voire 2 injections d'un agoniste de la LH-RH (16).

Tamoxifène et endomètre

Environ la moitié des patientes sous tamoxifène présente des cycles irréguliers ou oligorrhéiques, et une aménorrhée est possible. On n'observe pas d'épaississement de l'endomètre en cours de traitement. Le risque de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté sur le peu de données dont on dispose, contrairement à la femme ménopausée (12).

Effet du tamoxifène sur la muqueuse vaginale

Les données sont rares. Le tamoxifène aurait un effet anti-œstrogène sur la muqueuse vaginale; des cas de sécheresse vaginale et de dyspareunie ont été rapportés (12).

Toxicité de la suppression de la fonction ovarienne

La suppression de la fonction ovarienne entraîne essentiellement les mêmes effets que la ménopause. Les effets sont permanents après ovariectomie ou radiothérapie ovarienne, réversibles après agoniste de la LH-RH, réversibles ou définitifs après chimiothérapie. La densitométrie osseuse n'a pas été étudiée prospectivement dans les essais d'hormonothérapie chez la femme non ménopausée.

Suppression de la fonction ovarienne induite par la chimiothérapie

La suppression de la fonction ovarienne induite par la chimiothérapie n'est pas toujours rapportée dans les publications, ni sa durée. Elle dépend du type de chimiothérapie et de l'âge: dans l'étude FAGS-06, une aménorrhée a été observée dans 64 % des cas après 6 FEC50 (17), 62 % après 6 TAC et 52 % après 6 FAC (6); pour 6 FEC100, le taux ne devrait pas être éloigné de ces chiffres mais n'a pas été rapporté. Avant l'âge de 35 ans, le risque d'aménorrhée définitive chimio-induite est faible: 8 % chez 90 patientes de moins de 35 ans avec CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile), contre 59 % chez 964 patientes de plus de 35 ans (18).

Effets secondaires de la suppression de la fonction ovarienne par agoniste de la LH-RH comparés au tamoxifène, à l'association des deux, ou à un groupe contrôle

L'étude ZIPP a inclus 2631 patientes, traitées par chimiothérapie CMF si N+ (environ la moitié des patientes), réparties en 4 bras: goséréline pendant 2 ans; tamoxifène pendant 2 ans; goséréline + tamoxifène pendant 2 ans; groupe contrôle. Jusqu'à 1 an après la fin des traitements hormonaux, les patientes recevant la goséréline avaient le plus d'effets secondaires ménopausiques (notamment symptômes vasomoteurs et sécheresse vaginale); en présence de tamoxifène, les symptômes liés à la goséréline sont plus modérés et retardés. Sous goséréline, les patientes signalent plus fréquemment une prise de poids et le sentiment d'avoir "vieilli"; ces symptômes ne sont pas signalés dans le groupe tamoxifène seul. Les symptômes hormonaux cessent à l'arrêt des traitements, contrairement à ceux provoqués par le CMF (19). Comparé au groupe contrôle sans hormonothérapie, c'est le tamoxifène qui entraîne le moins d'effets secondaires, et l'association goséréline + tamoxifène qui entraîne le plus (**tableau XVIII, en annexe**) [20].

Une étude portant spécifiquement sur les facultés sexuelles (excitation sexuelle, fréquence des rapports sexuels, possibilité d'orgasme, fréquence et satisfaction des étreintes et baisers, rapport sexuel dans les 2 dernières semaines, crainte des rapports ou crainte que peut en avoir le partenaire), montre que la sexualité est altérée définiti-

vement par la suppression de la fonction ovarienne consécutive à la chimiothérapie, et temporairement par celle provoquée par l'administration d'agonistes de la LH-RH (*tableau XIX, en annexe*) [21].

Effets secondaires du tamoxifène comparés à ceux du tamoxifène associé à la suppression de la fonction ovarienne

Dans l'essai INT-0142 (345 patientes, absence de chimiothérapie, tamoxifène 5 ans versus tamoxifène 5 ans + suppression de la fonction ovarienne [agoniste de LH-RH: 36 %, ovariectomie: 42 %, radiothérapie: 13 %, étude par questionnaire portant sur les symptômes ménopausiques et l'activité sexuelle, et questionnaire FACT-B de qualité de vie globale), la qualité de vie est détériorée par la suppression de la fonction ovarienne, qui entraîne davantage de symptômes ménopausiques et dégrade significativement la qualité de vie à 1 an, 2 ans et 3 ans; cette dégradation s'estompe à 4 ans (*Robert, ASCO 2003*).

Dans l'essai ABC (2 144 patientes, tamoxifène 5 ans ± suppression ovarienne [radiothérapie: 69 %, ovariectomie: 23 %, agoniste de la LH-RH: 8 %]), la suppression de la fonction ovarienne entraîne significativement plus de sueurs nocturnes ($p = 0,005$), de sueurs diurnes ($p < 0,001$) et de sécheresse vaginale ($p = 0,001$) (22). La qualité de vie a été étudiée par questionnaire (EORTC QLQ-C30, BR23 BC module, *Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS] et *Menopausal Symptom Scale* [MSS]) aux mois 0, 3, 6, 9, 18, 30, 48 et 72: la suppression de la fonction ovarienne augmente les symptômes ménopausiques ($p < 0,0001$), la dépression ($p = 0,05$) et l'anxiété ($p = 0,04$) jusqu'à 30 mois, mais, contrairement à la chimiothérapie, elle ne modifie ni la qualité de vie globale, ni l'image corporelle, ni les facultés sexuelles (*Barrett-Lee, ASCO 2004*).

Dans l'étude INT-0101 (1 503 patientes, 3 bras de randomisation: 6 CAF; 6 CAF + goséréline 5 ans; 6 CAF + goséréline + tamoxifène 5 ans), la goséréline a été arrêtée pour toxicité ou refus chez 65 patientes du groupe CAF + goséréline (16 % des patientes allouées goséréline) et chez 95 patientes du groupe CAF + goséréline + tamoxifène (22 % des patientes allouées goséréline et tamoxifène). De manière significative, davantage d'effets secondaires sont observés sous goséréline versus CAF seul (notamment prise de poids, hypertension artérielle, diabète et bouffées de chaleur); comparée à la goséréline, l'addition tamoxifène + goséréline augmente le risque de prise de poids, d'hypertension artérielle et de diabète (23).

Ces études montrent que la suppression de la fonction ovarienne associée au tamoxifène augmente significativement les effets secondaires par rapport au tamoxifène seul.

Suppression de la fonction ovarienne associée à l'anastrozole et au zolédronate

L'essai ABCSG-12, qui compare pendant 3 ans la suppression de la fonction ovarienne par goséréline, associée soit au tamoxifène (G + Tam), soit à goséréline + tamoxifène + zolédronate (G + Tam + Zol) tous les 6 mois, soit à goséréline +

anastrozole (G + Az), soit à goséréline + anastrozole + zolédronate (G + Az + Zol), permet de préciser les effets secondaires de ces traitements : la significativité statistique porte sur les 4 bras de randomisation (**tableau XX, en annexe**) [24]. Cette étude ne comporte pas de bras de comparaison avec tamoxifène seul sans suppression de la fonction ovarienne.

En présence de goséréline, on constate que, comparé au tamoxifène, l'anastrozole entraîne davantage d'arthralgies, de douleurs osseuses, de fatigue, de dépression et d'insomnies, de nausées/vomissements, de raideur matinale, de fièvre et d'hypertonie. Comparé à l'anastrozole, le tamoxifène entraîne davantage de vertiges, d'œdèmes, de crampes musculaires, de réactions cutanées, de troubles de la vision et de polypes utérins. Le zolédronate majore les arthralgies, les douleurs osseuses, les nausées/vomissements, les vertiges, les céphalées, les neuropathies, la fièvre et l'hypertonie. L'étude n'a pas observé d'ostéonécrose de la mâchoire.

Conclusion

L'hormonothérapie la mieux tolérée est le tamoxifène seul, y compris sur l'activité sexuelle.

Références bibliographiques

- [1] Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-7.
- [2] Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-83.
- [3] Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
- [4] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
- [5] Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.
- [6] Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
- [7] Martin M, Lluch A, Segui MA et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17:1205-12.

- [8] Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
- [9] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
- [10] Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
- [11] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [12] Mourits MJE, de Vries EGE, Willemsse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AGJ. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-66.
- [13] Inal MM, Incebiyik A, Sancı M et al. Ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:104-6.
- [14] Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;35:607-11.
- [15] Seoud M, El-Saghir N, Salem Z et al. Tamoxifen and ovarian cysts: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:77-80.
- [16] Cohen I, Tepper R, Figer A, Flex D, Shapira J, Beyth Y. Successful co-treatment with LHRH-agonist for ovarian over-stimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:119-25.
- [17] Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 2006;17:1221-7.
- [18] Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44-51.
- [19] Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Brandberg Y, Fornander T, Rutqvist LE. Randomized trial of adjuvant tamoxifen and/or goserelin in premenopausal breast cancer: self-rated physiological effects and symptoms. *Acta Oncol* 2000;39:959-68.
- [20] Baum M, Hackshaw A, Houghton J et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42:895-904.
- [21] Berglund G, Nystedt M, Bolund C, Sjoden PO, Rutqvist LE. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2001;19:2788-96.
- [22] Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516-25.
- [23] Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-82.
- [24] Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.

ANNEXES

TABLEAU I. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai US Oncology 4 TC versus 4 AC (1, 2).

Regroupement des toxicités des 2 publications US Oncology 9735 (1, 2)				
(%)	4 TC (n = 428)		4 AC (n = 428)	
Grade	1-2	3-4	1-2	3-4
Neutropénies		69		65
Neutropénies fébriles		5		3
Thrombopénies		-		1
Anémie				2
Infections	12	7	12	8
Vomissements	14	1	37	6
Myalgies	32	2	16	1
Nausées	38	2	75	7
Stomatite	33	1	44	2
Diarrhée		3		1
Asthénie	75	3	63	4
Œdèmes	34	-	20	-
Phlébite	11	-	2	0
Décès par infarctus	2		4	

À distance, 4 décès toxiques dans le groupe AC (1 insuffisance cardiaque, 2 myélodysplasies, 1 LA à 10 ans).

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 4 cycles de Taxotere®75/Endoxan 600 versus 4 cycles d'adriamycine 60/cyclophosphamide 600. Âge médian : 52 ans.

L'association adriamycine 60 + cyclophosphamide 600 a longtemps été un standard suite à l'essai NSABP B-15 (3) montrant l'équivalence de 4 AC à 6 CMF. Cependant, 4 AC suivis de 4 cycles de Taxol®175 sont supérieurs à 4 AC (4) et l'association 4 AC est clairement aujourd'hui une chimiothérapie non optimale. De façon semblable, l'essai US Oncology 9735 démontre la supériorité de 4 cycles de Taxotere®75 + cyclophosphamide 600 versus 4 cycles d'adriamycine 60 + cyclophosphamide 600 sans majoration évidente de toxicité, ce qui suggère qu'une chimiothérapie sans anthracycline pourrait être utilisable, même si, bien sûr, la comparaison indirecte du schéma 4 TC et les standards largement répandus que sont 4 AC + (4 Taxotere® ou 12 Taxol® hebdomadaire) n'est pas possible.

COMMENTAIRE : la toxicité hématologique de 4 Taxotere® Endoxan, sans G-CSF préventif mais avec AB systématiques est peu différente de celle de 4 AC. La toxicité non hématologique est un peu différente : plus d'asthénies modérées, plus d'œdèmes, de myalgies et de phlébites pour 4 AT, mais moins de vomissements, de nausées et de mucites. Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'aménorrhée.

TABLEAU II. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai FASG-05 : 6 FEC100 (5). Effets secondaires rapportés avec 6 FEC100 lors de l'essai contre 6 FEC50 (546 malades randomisées). Âge médian = 50,5 ans.

Toxicité 6 FEC100 (5)		
% (n = 268)	Grade 1-2	Grade 3-4
Neutropénies	30	25
Anémies	42	1
Infections	17	3
Nausées/vomissements	58	35
Stomatites	24	4
Alopécies	16	79
Infection grade 3	9 cas dont 7 cas d'aplasie fébrile	
LAM	1 cas	

COMMENTAIRE : dans cette étude, la toxicité immédiate de 6 FEC100 est surtout hématologique et digestive (nausées, vomissements et mucite).

TABLEAU III. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai BCIRG-01 : 6 TAC versus 6 FAC (6).

	Toxicité 6 TAC versus 6 FAC (6)					
	TAC (n = 744)		FAC (n = 736)		p	
Grade	1-4	3/4	1-4	3/4	1-4	3/4
Anémie	91	4	78	2	< 0,001	0,003
Neutropénie	71	65	82	49	< 0,001	< 0,001
Thrombopénie	39	2	28	1	< 0,001	0,23
Neutropénie fébrile	29	—	4	—	< 0,001	—
Infection	39	4	36	2	0,22	0,05
Asthénie	81	11	71	6	< 0,001	< 0,001
Nausées	80	5	88	9	< 0,001	0,001
Vomissements	44	4	59	7	< 0,001	0,013
Stomatite	69	7	53	2	< 0,001	< 0,001
Diarrhée	35	4	28	2	0,002	0,02
Œdèmes	34	0,5	12	0,1	< 0,001	0,37
Myalgies	27	1	1	0	< 0,001	0,03
Arthralgies	19	0,5	9,	0,3	< 0,001	0,69

.../...

.../...

Tox, cutanée	26	0,8	18	0,4	< 0,001	0,51
Neuropathie	25	0	10,	2 0	< 0,001	—
Anorexie	22	2	18	1,2	0,05	0,17
Onychopathie	18	0,4	14	0,1	0,03	0,62
Allergie	13	1	4	0,1	< 0,001	0,007
Insuffisance cardiaque	1,6	0,1	0,7	0,1	0,09	1,0
Aplasia fébrile (% malades)	27		2,5			
Aménorrhée	62	—	52	—	0,007	—
Décès toxiques	2 (2 embolies)		2 (1 embolie et 1 choc hémorragique)			

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 1 491 malades, âge médian = 49 ans. L'association TAC a été la première chimiothérapie non séquentielle démontrée supérieure à un standard de chimiothérapie avec anthracycline sans taxane (FAC). Comparaison : 6 Taxotere®75 + adriamycine 50 + cyclophosphamide 500 versus 6 fluorouracile 500 + adriamycine 50 + cyclophosphamide 500 (pas de facteurs de croissance prophylactiques mais antibiothérapie systématique).

COMMENTAIRE : l'association 6 FAC semble un peu plus toxique que l'association 6 FEC100 sur les éléments de comparaison disponibles. L'association 6 TAC est clairement plus toxique que 6 FAC tant sur le plan hématologique (29 % d'aplasies fébriles versus 4 %) que sur le plan non hématologique. Actuellement, il est recommandé d'administrer systématiquement du G-CSF avec l'association TAC, qui réduit clairement le risque d'aplasie fébrile ainsi que la toxicité non hématologique, comme le montre l'étude du GEICAM* sur la toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles (6 TAC versus 6 FAC; patientes N-) [7].

* Données de l'étude : 1 047 malades, âge médian : 50 ans. Intérêt de l'administration de G-CSF après TAC, sur la toxicité hématologique et non hématologique : comparaison des 114 premiers malades sans G-CSF et des 423 malades avec G-CSF après amendement du protocole. Aplasia fébrile sous FAC : 3,1 % des malades, sous TAC : 27,2 % sans G-CSF et 7,5 % après G-CSF ($p = 0,0001$).

FIGURE. Probabilité de neutropénie fébrile en fonction des cycles et selon le protocole (TAC-pré = TAC sans G-CSF, TAC-post = TAC + G-CSF systématique) [7].

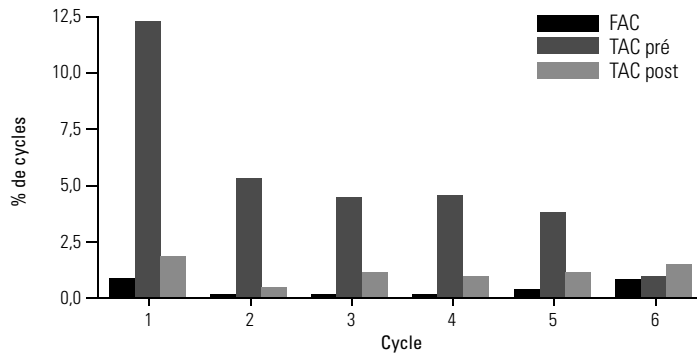


TABLEAU IV. Amélioration des effets secondaires non hématologiques de l'association TAC par l'administration de G-CSF (7).

	TAC-pré a	TAC-post b	FAC c	p (a vs b)	p (b vs c)
Asthénie	64	48	33	0,002	0,0001
Nausées	42	37	39	NS	NS
Vomissements	27	31	34	NS	NS
Stomatite	35	23	24	0,010	NS
Diarrhée	21	15	5	NS	< 0,0001
Œdèmes	4	3	1	NS	0,0027
Myalgies	15	8	1	0,019	< 0,0001
Arthralgies	7	8	1	NS	< 0,0001
Douleurs	7	6	2	NS	0,006
Onychopathie	8	1	1	0,001	NS
Anorexie	11	4	3	0,001	NS
Dysgueusie	8	3	2	0,033	NS
Conjonctivite	5	4	4	NS	S
Dyspepsie	6	3	2	NS	NS
Constipation	10	10	9	NS	NS

TABLEAU V. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai BCIRG 005 : 6 TAC versus 4 AC/4 Taxotere® (Eierman San Antonio, 2008).

Toxicité grade 3/4		
	Patients %	
	TAC (1 635)	4AC à 4Ter (1 634)
Neutropénie fébrile	18	8
Anémie	3	2
Thrombopénie	2	1
Asthénie	5,2	6,3
Nausées	4,5	3,9
Vomissements	4,2	5,1
Diarrhées	2,9	3,1
Mucites	2,6	3,0
Rétention hydrique	1,3	2,6
Allergie	2	1
Arthralgies	0,9	2,4
Neuropathie	0,9	2,5
Œdèmes	1,3	2,8
Modifications unguéales*	0	0,1
Syndrome main/pied	0	1,8
Myalgie	0,9	4,9
Hémopathies	0,2	0,2

En caractères gras : différences significatives.

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 3 269 malades. Âge médian : 50 ans. Suivi médian : 60 mois. 6 Taxotere®75 Adriamycine50 Cyclophosphamide500 versus 4 Adriamycine60 Cyclophosphamide500 suivis de 4 Taxotere®100. Pas d'administration de G-CSF systématique. Cette étude compare une chimiothérapie en association à une chimiothérapie dite séquentielle.

COMMENTAIRE : la durée de la chimiothérapie est plus courte avec 6 TAC (18 semaines contre 24). La toxicité hématologique est plus sévère avec 6 TAC ; à l'inverse, il y a plus de toxicité neurologique, musculaire, articulaire, cutanée, unguéale, et plus d'œdèmes avec la chimiothérapie en séquence.

TABLEAU VI. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai Intergroup E1199 (8).

Toxicité des 4 cycles d'AC (moyenne des 4 bras de randomisation confier appendice NEJM)		
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Neutropénies	-	38
Neutropénies fébriles	6	1
Vomissements	5	-
Nausées	6	-
Asthénie	3	< 0,5
Thrombo-embolies	1	< 0,5
Mucite	1	-
Diarrhée	1	-
Dyspnée	1	-

Toxicité grade 3-4 des taxanes après 4 AC (%)				
	4 Taxol®	12 Taxol® hebdo	4 Taxotere®	12 Taxotere® hebdo
Neutropénies	4	2	47	3
Neutropénies fébriles	< 0,5	1	16	1
Infections	3	3	13	4
Mucites	< 0,5	0	5	2
Diarrhées	1	2	3	4
Fatigue	2	3	9	11
Myalgies	7	2	6	1
Arthralgies	6	2	6	1
Larmoiement	< 0,5	0	< 0,5	5
Neuropathie - grades 2-4	20	27	16	16
- grades 3-4	5	8	4	6
Décès toxiques	-	ischémie intestinale 1 cas	Pneumopathie : 1 Embolie : 1	Infarctus myoc. 1

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 5052 malades, âge médian : 51 ans. 4 AC suivis de taxane : 4 Taxol®175 mg/m² versus 12 Taxol® hebdo 80 mg/m² versus 4 Taxotere® 100 mg/m² versus 12 Taxotere® hebdomadaire 35 mg/m².

COMMENTAIRE : la toxicité des taxanes se cumule avec celle des 4 cycles d'AC. L'administration du Taxotere® entraîne : mucites, diarrhée et asthénie ; toutes les 3 semaines à 100 mg/m² une toxicité hématologique sévère et des infections ; en administration hebdomadaire fréquemment une asthénie et des larmoiements (obstruction des canaux lacrymaux). L'administration de Taxol® entraîne plus souvent des neuropathies que le Taxotere®, un peu plus en administration hebdomadaire qu'en administration toutes les 3 semaines.

TABLEAU VII. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai NSABP B28 : 4 AC versus 4 AC 4 Taxol®225 (9).

	4 AC	4 Taxol®225 (après 4 AC)
Neutropénies fébriles		3 %
Neuropathies grade 3		18 %
Arthralgies/myalgies		12 %
Maladie thrombo-embolique		2 %
Allergie sévère		1 %
Insuffisance cardiaque	1 %	1 %
LAM/Syndrome myélodysplasique (survenue 9 à 46 mois)	2 cas	6 cas
Décès toxiques	5 cas Insuffisance cardiaque 2 Septicémie 1 Embolie 1 AVC 1	2 cas Embolie 1 Coronaropathie 1

DONNÉES DE L'ÉTUDE : médiane suivi = 65 mois. Âge médian = 50 ans (< 39 ans = 14 %, 40-49 ans ≈ 36 %, 50-59 ans = 31 %, >60 ans = 19 %).

TABLEAU VIII. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai PACS-01 (10).

	6 FEC n = 995 (%)	3 FEC-3 Taxotere® n = 1 001 (%)	p
Neutropénie J 21	34	28	0,008
Cycles 4-6	20	11	0,001
Neutropénie fébrile	8	11	0,03
Cycles 4-6	4	7	0,005
G-CSF	27	22	0,01
Cycles 5 et 6	25	9	0,001
Infections	2	2	0,99
Anémie	1	1	0,12
Thrombopénies	0,3	0,4	0,71
Nausées-Vomissements grade 3-4	20	11	0,001
Cycles 4-6	11	2	0,001
Stomatites grade 3-4	4	6	0,054
Cycles 4-6	2	4	0,03
Œdème cycle 4-6	0,3	5	0,001
Onychopathie cycle 4-6	1	10	0,001
Aménorrhée	72	68	0,13
Toxicité cardiaque			
SAE	1,3	0,4	
ICC	0,4	0,0	
Baisse FEV	0,4	0,1	
Décès cardiaque	0,1	0,1	0,03
LAM	3 cas	1 cas	

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 6 FEC100 vs 3 FEC100 + 3 Taxotere®100. Age médian = 50 ans. Suivi médian = 65 mois. La toxicité cardiaque est moindre avec le schéma séquentiel (dose d'épirubicine moitié moindre). Il n'a pas été rapporté de neuropathie.

TABLEAU IX. Toxicité des principaux essais des chimiothérapies usuelles : essai BCIRG-06 (Slamon SABCS, 2005 et 2009).

Tous grades	AC-T n = 1 050 (%)	AC-TH n = 1 068 (%)	TCH n = 1 056 (%)
Neuropathie sensitive	45	46	31
Neuropathie motrice	5	6	4
Onychopathie	47	40	23
Myalgies	53	54	37
Créatinine	4	7	10

Toxicité grade 3-4 BCIRG-06	AC-T n = 1 050 (%)	AC-TH n = 1 068 (%)	TCH n = 1 056 (%)
Neutropénies	63	71	66
Neutropénies fébriles	10	11	10
Anémie	3	3	6
Thrombopénies	1	1	5
Arthralgies	3	3	1
Myalgies	5	5	2
Fatigue	7	7	7
Syndrome mains/pieds	2	1	-
Stomatite	4	3	1
Diarrhée	3	6	6
Nausées	6	6	5
Vomissements	6	7	3
Créatinine grade 3-4	0,7	0,7	0,6

Toxicité cardiaque (BCIRG-06)			
	AC-T n = 1 050	AC-TH n = 1 068	TCH n = 1 056
Insuffisance cardiaque grade 3-4	7	21	4
Leucémies	8	7	0

DONNÉES DE L'ÉTUDE : 4 AC + 4 Taxotere® versus 4 AC + 4 Taxotere® - Herceptine versus 6 Taxotere®/75 Platine75/AUC6 – Herceptine 52 % de malades < 50 ans. Suivi médian : 65 mois.

TABLEAU X. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : neutropénie fébrile.

Essai	Chimiothérapie	(%)
FASG-05	6 FEC100	3
US Oncology 9735	4 TC 4 AC	5 3
E1199	4 AC 4 TxI175 12 TxIhebdo80 4 Txt100 12 Txt35	7 0,5 1 16 1
BCIRG-01	6 FAC 6 TAC	2 27
GEICAM (N-)	6 FAC 6 TAC 6 TAC + G-CSF	3 27 7
BCIRG-05	6 TAC 4 AC 4 Txt	18 8
BCIRG-06	4 AC 4 Txt 4 AC 4 Txt Hpt 6 TCH	10 11 10
PACS-01	3 FEC 3 Txt 6 FEC 3 FEC100 3 Txt100	11 8 4 7
Cycles 4 – 6		
Cycles 4 – 6		

TABLEAU XI. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : nausées et vomissements.

Essai	Chimiothérapie	Grade	Vomissements(%)	Nausées (%)
FASG-05	6 FEC100	1-4	93	
US Oncology	4 TC 4 AC	1-4 1-4	15 43	40 82
E1199	4 AC 4 TxI175 12 TxIhebdo80 4 Txt100 12 Txt35	3-4 3-4 3-4 3-4 3-4	5 - - - -	6 - - - -
BCIRG-01	6 FAC 6 TAC	1-4 1-4	88 80	59 44
GEICAM (N-)	6 FAC 6 TAC 6 TAC + G-CSF	1-4 1-4 1-4	34 27 31	39 42 37
BCIRG-05	6 TAC 4 AC 4 Txt	3-4 3-4	4 5	4 4
BCIRG-06	4 AC 4 Txt 4 AC 4 Txt Hpt 6 TCH	3-4 3-4 3-4	6 7 3	6 6 5
PACS-01	3 FEC 3 Txt 6 FEC 3 FEC100 3 Txt100	3-4 3-4 3-4 3-4	11 20 11 2	
Cycles 4 – 6				
Cycles 4 – 6				

TABLEAU XII. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : stomatite et diarrhées.

Essai	Chimiothérapie	Grade	Stomatite (%)	Diarrhée (%)
FASG-05	6 FEC100	1-4	28	
US Onc. 9735	4 TC	1-4	33	3 (grade 3)
	4 AC	1-4	44	1 (grade 3)
E1199	4 AC	3-4	1	1
	4 Tx1175	3-4	0	1
	12 Tx1hebd080	3-4	0	2
	4 Txt100	3-4	5	3
	12 Txt35	3-4	2	4
BCIRG-01	6 FAC	1-4	55	30
	6 TAC	1-4	76	39
GEICAM (N-)	6 FAC	1-4	24	5
	6 TAC	1-4	35	21
	6 TAC + G-CSF	1-4	23	15
BCIRG-05	6 TAC	3-4	3	3
	4 AC 4 Txt	3-4	3	3
BCIRG-06	4 AC 4 Txt	3-4	4	3
	4 AC 4 Txt Hpt	3-4	3	6
	6 TCH	3-4	2	6
PACS-01 Cycles 4 – 6 Cycles 4 – 6	3 FEC 3 Txt	3-4	6	-
	6 FEC	3-4	4	-
	3 FEC100	3-4	2	-
	3 Txt100	3-4	4	-

TABLEAU XIII. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : myalgies et œdèmes.

Essai	Chimiothérapie	Grade	Myalgies (%)	Œdèmes (%)
FASG-05	6 FEC100	1-4	-	-
US Onc. 9735	4 TC	1-4	34	34
	4 AC	1-4	17	20
E1199	4 AC	3-4	-	-
	4 Tx1175	3-4	7	-
	12 Tx1hebd080	3-4	2	-
	4 Txt100	3-4	6	-
	12 Txt35	3-4	1	-
BCIRG-01	6 FAC	1-4	1	12
	6 TAC	1-4	27	34
GEICAM (N-)	6 FAC	1-4	1	1
	6 TAC	1-4	15	4
	6 TAC + G-CSF	1-4	8	3
BCIRG-05	6 TAC	3-4	1	1
	4 AC 4 Txt	3-4	5	3
BCIRG-06	4 AC 4 Txt	3-4	5	-
	4 AC 4 Txt Hpt	3-4	5	-
	6 TCH	3-4	2	-
PACS-01 Cycles 4 – 6 Cycles 4 – 6	3 FEC 3 Txt	3-4	-	5
	6 FEC	3-4	-	0
	3 FEC100	3-4	-	-
	3 Txt100	3-4	-	-

TABLEAU XIV. *Mise en parallèle des toxicités des différents essais : risque d'hétopathie maligne.*

Essai	Chimiothérapie	Hétopathies malignes (n)	N malades (suivi médian, mois)
FASG-05	6 FEC100	1	268 (67)
US Onc 9735	4 TC 4 AC	0 3	506 (84) 510 (84)
E1199	4 AC 4 TxI175 12 TxIhebdo80 4 Txt100 12 Txt35	- - - -	
BCIRG-01	6 FAC 6 TAC	1 2	736 (55) 744 (55)
GEICAM (N-)	6 FAC 6 TAC 6 TAC + G-CSF	- - -	
BCIRG-05	6 TAC 4 AC 4 Txt	3 2	1635 (60) 1634 (60)
BCIRG-06	4 AC 4 Txt 4 AC 4 Txt Hpt 6 TCH	8 7 0	1050 (65) 1068 (65) 1056 (65)
PACS-01	3 FEC 3 Txt 6 FEC	1 3	1001 (60) 995 (60)
NSABP B-28	4 AC 4 AC 4 Taxol®225	2 6	1529 (65) 1531 (65)

TABLEAU XV. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : aménorrhée.

Aménorrhée de plus de 6 mois durant la première année suivant la fin de la chimiothérapie selon la prise de tamoxifène :

Âge (années)	Total (%)	Pas de Tam (%)	Tam + (%)
< 30	7/17 (41)	3/10 (30)	4/7 (57)
30,1–40	97/151 (64)	29/48 (60)	68/103 (66)
40,1–50	300/332 (90)	53/57 (93)	247/275 (90)
50,1–60	53/54 (98)	10/10 (100)	43/44 (98)
Total	457/554 (82)	95/125 (76)	362/429 (84)

Malades ayant récupéré des cycles réguliers à 24 mois :

Âge	Récupération des cycles à 24 mois
< 40	45,3 %
40–50	10,9 %
> 50	3,2 %

Aménorrhée de 12 mois ou plus : < 30 ans = 74 % ; entre 30,1 et 40 ans = 69 %.

DONNÉES DE L'ÉTUDE : Aménorrhée : 6 FAC = 52 % / 6 FEC = 72 % / 6 TAC = 62 % / 3 FEC 3 Taxotere® = 68 %. NSABP B30 ; 4 AC 4 Taxotere® 708 malades non ménopausées à l'entrée dans l'étude : remplissage de questionnaire.

Dans cette étude, l'aménorrhée est définie par l'absence de cycle dans un mois. La durée de l'aménorrhée est le cumul des mois où un cycle a manqué. Le taux d'aménorrhée est corrélé à l'âge des patientes et influencée par la prise de tamoxifène. Le taux d'aménorrhée chez les femmes non ménopausées se situe entre 60 et 70 %. Ces données incluent les malades prenant du tamoxifène qui augmente le taux d'aménorrhée. La durée de l'aménorrhée est mal précisée. L'aménorrhée ne préjuge pas du degré de suppression de la fonction ovarienne qui peut être partielle avec une sécrétion résiduelle d'œstradiol, ce qui peut rendre inefficace l'hormonothérapie avec un inhibiteur d'aromatase.

TABLEAU XVI. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : asthénie et neuropathies.

Essai	Chimiothérapie	Asthénie (%)	Neuropathies (%)
FASG-05	6 FEC100	-	-
US Onc 9735	4 TC	78	-
	4 AC	67	-
E1199	4 AC	3 (gr 3-4)	-
	4 Tx1175	2 (gr 3-4)	25
	12 Tx1hebd080	3 (gr 3-4)	35
	4 Txt100	9 (gr 3-4)	20
	12 Txt35	11 (gr 3-4)	22
BCIRG-01	6 FAC	77	12
	6 TAC	92	25
GEICAM (N-)	6 FAC	33	-
	6 TAC	64	-
	6 TAC + G-CSF	48	-
BCIRG-05	6 TAC (gr 3-4)	5	0,9
	4 AC 4 Txt (gr 3-4)	6	2,5
BCIRG-06	4 AC 4 Txt	7	50
	4 AC 4 Txt Hpt	7	52
	6 TCH	7	35
PACS-01	3 FEC 3 Txt	-	-
	6 FEC	-	-
NSABP B-28	4 AC	-	(gr 3-4) 0
	4 AC 4 Taxol®225	-	(gr 3-4) 18

TABLEAU XVII. Mise en parallèle des toxicités des différents essais : toxicité cardiaque.

Étude BCIRG-06			
Toxicité gr 3-4	4 AC-4 T (1,050)	4 AC-4 TH (1,068)	6 TCH (1,056)
Décès cardiaque	0	0	0
Insuffisance cardiaque congestive	7	21	4
Baisse FEV > 10 %	10	18	9
Total	10	25	14

Dans l'étude PACS-01, la réduction de 6 à 3 des cycles de FEC100 réduit significativement la toxicité cardiaque à 5 ans (événements cardiaques déclarés = 1,3 % contre 0,4 % ; $p = 0,03$). Dans l'étude BCIRG 01, on observe 0,1 % d'insuffisance cardiaque clinique avec 6 FAC, et le même taux avec 6 TAC et respectivement 0,7 % d'altération de la FEV contre 1,6 %.

Dans l'étude BCIRG-06, l'herceptine majore le risque d'insuffisance cardiaque congestive chez les patientes ayant reçu de l'adriamycine par rapport à celles n'en ayant pas reçu dans le groupe 6 TCH.

TABLEAU XVIII. Effets secondaires (incidence > 5 %) dans le groupe UK de l'essai ZIPP (d'après [20]).

	Contrôle n = 137		Tamoxifène n = 463		Goséréline n = 134		Goséréline + tamoxifène n = 457	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vasodilatation	0	0	78	17	35	26	200	44
Prise de poids	0	0	32	7	5	4	50	11
Fatigabilité	0	0	10	2	2	1	12	3
Céphalées	0	0	5	1	5	4	21	5
Douleurs	0	0	9	2	8	6	11	3
Nausées/vomissements	0	0	0	0	9	7	4	< 1
Arthralgies	2	1	4	1	6	5	11	2
Troubles de l'humeur	1	< 1	10	2	8	6	26	6
Sueurs	0	0	5	1	7	5	23	5
Total (au moins 1 effet secondaire)	25	18	189	41	75	56	297	65

TABLEAU XIX. Comparaison au 24^e mois de l'activité sexuelle entre groupe Goséréline et groupe contrôle en l'absence de chimiothérapie (21).

Item	Moyenne scores groupe Goséréline n = 23 (26%)	Moyenne scores groupe contrôle n = 20 (22%)	p
Désir sexuel affectée négativement	1,62	0,27	0,001
Désir affectée négativement par la maladie	1,76	1,19	0,05
Désir affectée négativement par le traitement	1,82	1,13	0,0001
Fréquence des rapports sexuels	3,12	2,43	0,01
Possibilité d'orgasme	2,67	2,02	0,005
Étreintes et baisers (satisfaction)	1,66	1,10	0,01
Rapports satisfaisants	2,39	1,76	NS
Nombre de rapports	2,98	1,83	0,01
Crainte des rapports sexuels	1,04	0,10	0,01
Redoute que le partenaire craigne les rapports	0,46	0,32	NS

TABLEAU XX. Effets secondaires observés dans l'étude ABCSG-12 (24).

	G+Tam n = 451 (%)	G+Tam+Zol n = 449 (%)	G+Az n = 453 (%)	G+Az+Zol n = 450	p
Arthralgies	52 (11,5)	65 (14,5)	112 (24,7)	150 (33,3)	< 0,001
Douleurs osseuses	94 (20,8)	132 (29,4)	128 (28,3)	185 (41,1)	< 0,001
Fractures	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0,91
Fatigue	70 (15,5)	82 (18,3)	93 (20,5)	98 (21,8)	0,08
Dépression, insomnies	70 (15,5)	74 (16,5)	97 (21,4)	80 (17,8)	0,11
Troubles cognitifs	0	4 (0,9)	3 (0,7)	9 (2,0)	0,01
Nausées/vomissements	23 (5,1)	29 (6,5)	32 (7,1)	48 (10,7)	0,01
Vertiges	13 (2,9)	9 (2,0)	7 (1,5)	18 (4,0)	0,11
Céphalées	59 (13,1)	59 (13,1)	63 (13,9)	85 (18,9)	0,05
Neuropathie	17 (3,8)	22 (4,9)	14 (3,1)	29 (6,4)	0,09
Crampes musculaires	9 (2,0)	8 (1,8)	2 (0,4)	4 (0,9)	0,10
Raideur matinale	11 (2,4)	14 (3,1)	33 (7,3)	35 (7,8)	< 0,001
Bouffées de chaleur	28 (6,2)	27 (6,0)	25 (5,5)	25 (5,6)	0,96
Fièvre	9 (2,0)	34 (7,6)	11 (2,4)	46 (10,2)	< 0,001
Hypertonie	14 (3,1)	20 (4,5)	20 (4,4)	25 (5,6)	0,35
Tachycardie	2 (0,4)	9 (2,0)	5 (1,1)	10 (2,2)	0,07
Thromboses	0	0	0	1 (0,2)	0,50
Œdèmes	9 (2,0)	10 (2,2)	2 (0,4)	2 (0,4)	0,02
Réaction cutanée	19 (4,2)	5 (1,1)	18 (4,0)	15 (3,3)	0,02
Lésions cutanées	23 (5,1)	32 (7,1)	16 (3,5)	26 (5,8)	0,11
Troubles de vision	36 (8,0)	27 (6,0)	22 (4,9)	29 (6,4)	0,29
Polype utérin	5 (1,1)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0,07
Parodontose (pas d'ONM)	5 (1,1)	3 (0,7)	0	6 (1,3)	0,05