

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 028/12

MANIFESTATIONS OSTEO ARTICULAIRES DES ANTI AROMATASES (A propos de 45 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/03/2012

PAR

Mlle. AKKAL NOURA

Née le 11 Juillet 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein - Anti aromatases - Arthralgies - Hypovitaminose D
Ostéoporose

JURY

| | |
|---|----------------|
| M. BANANI ABDELAZIZ..... | PRESIDENT |
| Professeur de Gynécologie Obstétrique | |
| M. HARZY TAOUFIK..... | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé de Rhumatologie | |
| Mme. EL RHAZI KARIMA..... | } JUGES |
| Professeur agrégé de Médecine communautaire | |
| M. EL MESBAHI OMAR..... | |
| Professeur agrégé d'Oncologie médicale | |
| Mme. TAHIRI LATIFA..... | MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur assistant de Rhumatologie | |

PLAN

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 4 |
| REVUE DE LITTERATURE..... | 6 |
| I. Généralités | 7 |
| II. Mécanismes d'action..... | 7 |
| III. Manifestations rhumatologiques des anti aromatases | 12 |
| MATERIEL ET METHODES | 27 |
| I. But de l'étude | 28 |
| II. Population | 28 |
| III. Méthodes..... | 29 |
| IV. Analyse statistique..... | 31 |
| RESULTATS..... | 32 |
| I. Caractéristiques générales | 33 |
| II. Caractéristiques cliniques | 37 |
| III. Caractéristiques des douleurs | 39 |
| IV. Caractéristiques radiologiques | 44 |
| V. Caractéristiques biologiques | 46 |
| VI. Traitements utilisés | 50 |
| VII. Evolution | 52 |
| DISCUSSION | 53 |
| I. Manifestations articulaires | 54 |
| II. Manifestations osseuses..... | 58 |
| III. Limites de l'étude | 61 |
| CONCLUSIONS..... | 62 |
| RESUMES..... | 64 |
| BIBLIOGRAPHIE | 68 |
| ANNEXES..... | 82 |

ABREVIATIONS

| | |
|--------|---|
| ACTH | : adrenocorticotrophic hormone |
| AI | : Anti aromatses |
| AINS | : anti inflammatoires non stéroïdiens |
| ARN | : acide ribonucléique |
| ASCO | : American Society of Clinical Oncology |
| ATAC | : Anastrozle, Tamoxifene , alone or in combination |
| CIRC | : Centre International de Recherche contre le cancer |
| DMO | : ostéodensitométrie |
| FAN | : Facteurs Anti nucléaires |
| FR | : Facteur Rhumatoïde |
| FSH | : Follicule Stimulating Hormone |
| IMC | : Indice de Masse Corporelle |
| NOF | : National Osteoporosis Treatment |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| SABRE | : Study of Anastrozole with the Biphosphonate Risédronate |
| WHI | : Women Health Initiative Study |
| Z-FAST | : Zometa-Femara Adjuvant Study Trials |

INTRODUCTION

L'hormonothérapie constitue un des principaux piliers de la prise en charge médicale du cancer du sein chez les patientes hormonosensibles. Un cancer de sein est considéré comme hormonosensible lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les estrogènes ou pour la progesterone .Elle a évolué ces dernières années avec l'utilisation de plus en plus large des anti-aromatases.

Les antiaromatases ont optimisé le pronostic du cancer de sein chez les femmes ménopausées. Cependant, ils exposent à des troubles musculosquelettiques, à des manifestations douloureuses articulaires et musculaires.

D' où l'intérêt d'une bonne évaluation du risque fracturaire (par recherche des facteurs cliniques de risque et par ostéodensitométrie) chez toute femme recevant un traitement hormonal afin de dépister de fréquentes carences en calcium et vitamine D et de traiter une ostéoporose pré existante méconnue.

Le suivi régulier des patientes ostéopéniques est nécessaire pour apprécier l'évolution de la perte osseuse sous l'effet de ces traitements. La prévention de la perte osseuse induite repose sur l'utilisation de biphosphonates ayant une forte action anti osteoclastique.

L'impact osseux n'est pas le seul effet délétère des antiaromatases, les douleurs musculaires et articulaires sont fréquemment rapportées à savoir : arthralgies, arthrose, myalgies, douleurs tendineuses. Elles affectent préférentiellement les mains, les poignets et les genoux. Elles peuvent conduire à des difficultés d'observance voire à des arrêts thérapeutiques .On a souvent recours à des traitements antalgiques afin de soulager les patientes.

L'objectif de ce travail est d'estimer le risque fracturaire chez les patientes adressées du service d'oncologie pour cancer de sein.

REVUE DE LITTERATURE

I. Généralités :

Ces 10 dernières années, le développement pharmacologique des anti aromatasés a permis l'élaboration de nouvelles molécules spécifiques, ce sont les antiaromatases de 3ème génération. Du fait de leur spécificité d'action, ils font actuellement l'objet de grands essais cliniques dans le traitement adjuvant du cancer de sein.

II. Mécanisme d'action :

1) Rappel sur l'aromatase :

Après la ménopause, la plus importante source de production des estrogènes provient de la conversion périphérique des androgènes en estrogènes. Cette conversion est catalysée par l'aromatase dans différents tissus périphériques notamment : ostéoblastes, chondrocytes, endothélium vasculaire, cellules musculaires lisses aortiques, cerveau, peau, tissu adipeux, cellules mésenchymateuses du tissu adipeux du cancer du sein [1].

Faisant partie de la famille des cytochromes P450, c'est l'enzyme clé de la synthèse des estrogènes chez la femme après la ménopause et chez l'homme, elle agit par son activité de conversion périphérique de l'androstènedione d'origine surrénalienne en estrone, et de la testostérone en estradiol (Fig1 et 2). L'estradiol et l'estrone peuvent s'inter convertir, de même que l'androstènedione et la testostérone.

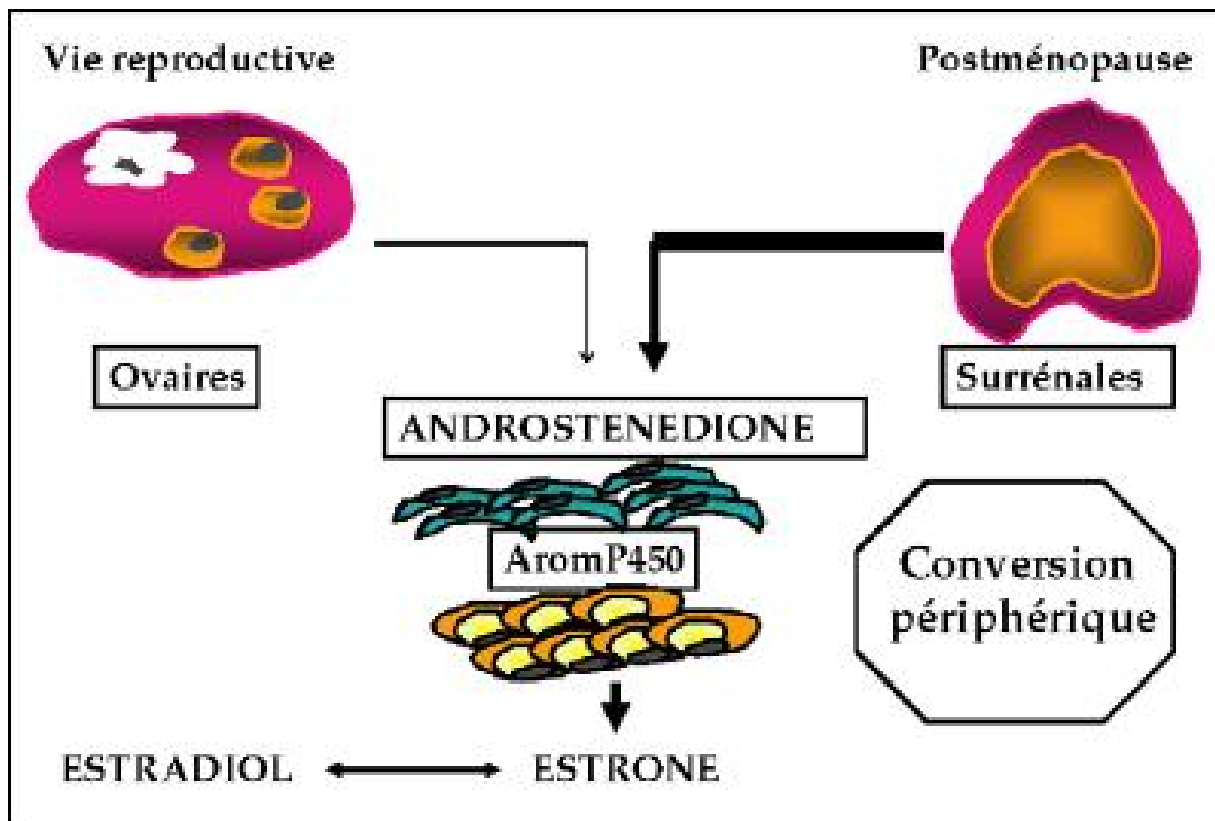


Fig 1

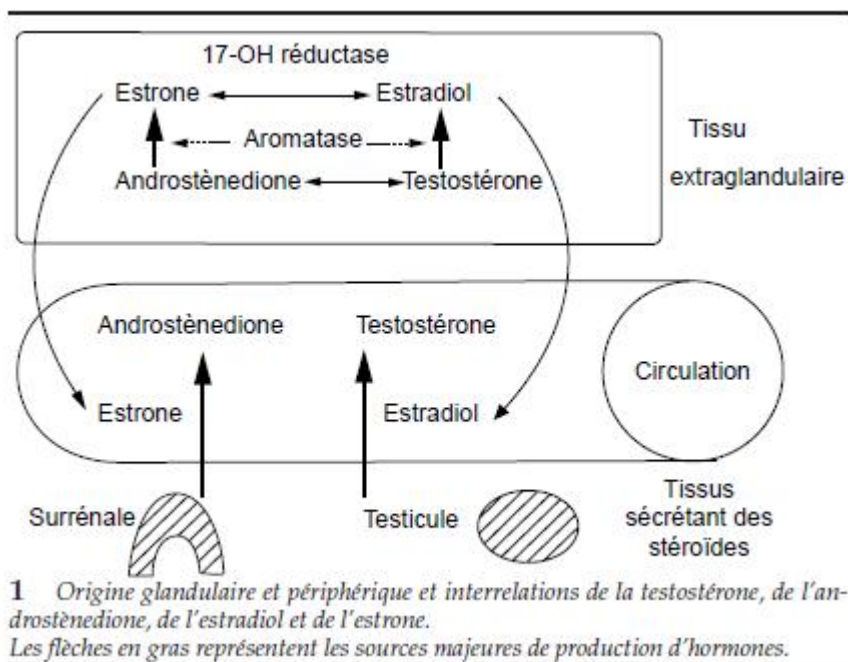


Fig 2

2) Physiologie et régulation transcriptionnelle de l'aromatase :

Le sein normal ou néoplasique exprime l'aromatase , dont la régulation est soumise à l'influence de nombreux facteurs, parmi lesquels des cytokines(interleukine 1,6 et 11)la follicule stimulating hormone(FSH) les prostaglandines et des facteurs de croissance (TNF α) [2] .Ce sont les mêmes facteurs mis en jeu en cas de carence estrogénique ou de fracture, dans ces situations ,l'augmentation de l'activité aromatase conduit à l'augmentation de la production locale d'estrogènes qui d'une part diminuerait la résorption ostéoclastique et d'autre part favoriserait la prolifération ostéoblastique et la formation osseuse. Ainsi, l'augmentation de l'activité aromatase osseuse représenterait une dernière ligne de défense permettant de limiter les conséquences tissulaires de la carence estrogénique systémique notamment au niveau du tissu osseux et des articulations [3].Il existe neuf formes variantes de l'acide ribonucléique (ARN) messenger de l'aromatase issues d'un épissage différentiel. Plusieurs de ces formes variantes présentent une spécificité tissulaire d'expression et sont sous la dépendance de promoteurs eux-mêmes tissu-spécifiques.[4]

3) Développement des antiaromatases :

Les estrogènes ont une activité proliférative sur les cellules épithéliales mammaires et jouent un rôle important dans la croissance des cancers du sein hormonodépendants, les antiaromatases s'opposent à l'action proliférative des estrogènes en diminuant à des taux très bas les estrogènes circulants et peuvent bloquer la production intra tumorale d'estrogènes. Pour bloquer la synthèse de l'estradiol , il existe de multiples stratégies thérapeutiques dont le blocage de la stéroïdogénèse à des niveaux divers ou l'utilisation de fortes doses de

glucocorticoides ou de progestatifs(inhibent la production de l'ACTH adrenocorticotrophic hormone, régulant ainsi négativement la synthèse d'estradiol).Mais le blocage de l'étape terminale de la synthèse de l'estradiol par les antiaromatases constitue une stratégie idéale pour ne pas perturber la synthèse des autres hormones stéroïdes (aldostérone, thyroxine et cortisol) et pour éviter les effets indésirables liés à l'administration de fortes doses de stéroïdes.[5]

4) Classification pharmacologique :

Parmi les produits de 1^{ère} génération, l'aminoglutéthimide (Orimetene*) a été largement utilisé: il a été prescrit en 2^{ème} et 3^{ème} ligne d'hormonothérapie chez les patientes ménopausées métastatiques, mais nécessitant une corticothérapie substitutive ou dite de suppléance, donc , son indéniable efficacité était hypothéquée par des effets secondaires importants.

La 2^{ème} génération comporte le formestane (Lentaron*) (type I,) et le fadrozole (type II),non commercialisé en France. Hormis le fait qu'il ne soit administrable que par voie intramusculaire, les résultats obtenus par ces molécules ont été dans l'ensemble décevants. C'est donc la 3^e génération qui est dorénavant utilisée, puisqu'elle entraîne une inhibition spécifique de l'aromatase en inhibant le cytochrome P450 CYP-19, enzyme responsable de la conversion périphérique des androgènes en estrogènes[6][7]. Deux grands types d'antiaromatases ont été élaborés :les analogues stéroïdiens de l'androsténédione c'est l'exemestane (AROMASINE*)qui se lie de façon irréversible à l'aromatase[8][9] ; les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase qui se lient de façon réversible à l'hème de l'enzyme par le biais d'un atome d'azote basique ce sont l'anastrozole (ARIMIDEX*)et le létrozole (FEMARA*) [10][11][12].Leur demi-vie varie de 27 H pour l'exemestane à 48H pour le létrozole et l'anastrozole. [9][13][14]

5) Indications des anti aromatasés:

Les récepteurs hormonaux (à estrogènes RE et à progesterones RP) sont des cibles sur lesquelles les hormones (estrogènes et progestatifs) viennent se fixer . Leur dosage permet de déterminer la probabilité de réponse à un traitement hormonal. Si la tumeur possède des RE et /ou des RP, c'est une tumeur dite hormono dépendante. [15]

Contrairement au tamoxifène, les antiaromatases ne sont pas indiqués chez les patientes non ménopausées, car ils n'agissent que partiellement sur l'aromatase ovarienne, provoquant par l'hypoestrogénie induite une stimulation gonadotrope, par effet de feed -back positif [16]. Le tamoxifène un anti estrogène, utilisé depuis plus de Trente ans, agit par compétition en prenant la place des estrogènes au niveau de leurs récepteurs, il bloque ainsi leur action en inhibant la transmission du message hormonal sans modifier le taux des hormones. Il inhibe le rétrocontrôle des estrogènes sur les récepteurs hypothalamo hypophysaires et entraîne de ce fait une augmentation des taux sériques des gonadotrophines qui peut être responsable de l'apparition d'une hyperestrogénie chez la femme non ménopausée [17]. Les effets secondaires de la molécule sont parfaitement documentés notamment une augmentation du risque du cancer de l'endomètre et des accidents thromboemboliques. Un certain nombre d'entre eux ne sont apparus clairement qu'au bout de longues années d'utilisation : les premières publications rapportant des cas sporadiques de cancers de l'endomètre sous tamoxifene datent de 1985, et ce n'est qu'en 1996 que le centre international de recherche contre le cancer(CIRC) a inscrit le tamoxifene sur la liste des agents carcinogènes potentiels. [18].

L'anastrozole , le létrozole et l'exemestane ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des formes métastatiques de cancer de sein chez la femme post ménopausique du fait de leur grande sélectivité d'action et leur

meilleure efficacité [19] [20][21] [22]. Le mode d'action particulier des antiaromatases , associant l'effondrement des taux circulants d'estrogènes, la diminution de la synthèse intra tumorale d'estradiol et la limitation de la production de métabolites des estrogènes « génotoxiques » constituent l'argumentaire essentiel de l'action différentielle avec le tamoxifène .

III. Manifestations rhumatologiques des antiaromatases :

A) Manifestations articulaires et antiaromatases:

1. Arthralgies :

a) Présentation clinique :

L'arthralgie correspond à une douleur ou un raidement de l'articulation, son tableau clinique est variable. Sous antiaromatases, il s'agit généralement d'une atteinte bilatérale, symétrique touchant les mains, genoux, hanches, épaules , pieds parfois rachis lombaire. Une raideur matinale et une difficulté à l'endormissement sont fréquentes. Le début des arthralgies liées aux anti aromatases survient typiquement dans les deux mois qui font suite au début du traitement par anti aromatases [23]. Certains patients aggravent leurs symptômes au fil du temps. La résolution spontanée est rare pendant le traitement par anti aromatases, mais commune après la cessation du traitement [23].

b) Anomalies paracliniques:

*en imagerie :

Certains auteurs ont cherché à caractériser, grâce à l'imagerie, les douleurs des mains pour connaître la structure articulaire mise en cause .Chez 12 femmes traitées par inhibiteur de l'aromatase, les douleurs articulaires sont associées à des réveils nocturnes et un dérouillage matinal, prédominant aux mains et

s'accompagnant à l'examen clinique de difficultés à fermer les doigts et d'un syndrome du canal carpien [24].

Les radiographies standard permettent de mettre en évidence des signes d'arthrose: rhizarthrose et arthrose digitale sur les radiographies des mains par exemple ou d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'un rhumatisme inflammatoire débutant (présence d'érosions). Mais elles ne permettent d'évaluer qu'une atteinte ostéo-cartilagineuse (pincement, destruction). En revanche, l'échographie est devenue un outil très utilisé permettant de visualiser les manifestations inflammatoires et de détecter des synovites [25].

*Anomalies biologiques :

Il ne semble pas exister de syndrome inflammatoire ni d'anomalies immunologiques dans les études qui ont dosé ces marqueurs biologiques [24].

Dans une étude conduite chez 24 femmes ménopausées avec des symptômes sévères liés aux inhibiteurs de l'aromatase, des douleurs inflammatoires des ; doigts, poignets, épaules, avant-pieds et chevilles sont rapportées par 19 d'entre elles; neuf de ces patientes avaient une augmentation du taux de facteurs antinucléaires (FAN > 1 /160) et quatre ont une augmentation du taux de facteur rhumatoïde (FR> 20U); ces anomalies ont permis aux auteurs d'évoquer la possibilité d'un syndrome de Sjogren. Néanmoins, on ne sait pas si ces anticorps étaient présents avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase[26].

c) Hypothèses de survenue des arthralgies :

Le lien arthralgie et carence oestrogénique est bien établi. Dans l'étude WHI, l'arrêt du traitement hormonal substitutif a causé une augmentation de la douleur et de la raideur articulaire (26% versus 14% après arrêt du placebo).

Les estrogènes peuvent avoir un effet anti nociceptif [27]. Les articulations sont innervées et, en particulier, la capsule articulaire, le tissu synovial, l'os sous

chondral, les ligaments mais pas le cartilage (effet plus spécifique sur le cartilage par suppression de l'effet trophique).

Il a été démontré un effet direct des estrogènes sur les fibres opioïdes du système nerveux central ; l'administration d'estrogènes à des animaux ovariectomisés augmente la transcription d'enképhalines dans la moelle [39] ; il existe des récepteurs estrogéniques dans les neurones des circuits opioïdes de la moelle et du cerveau [28][29] .

Par ailleurs, l'aromatase aurait un rôle potentiel dans la genèse de la douleur par deux aspects : d'une part, la présence de l'aromatase a été observée dans les cellules de la corne postérieure de certaines espèces animales, sans que son rôle ne soit bien compris [30]. D'autre part, l'aromatase serait exprimée dans les synoviocytes et les chondrocytes, les synoviocytes de femmes ménopausées seraient ainsi capables d'exprimer l'aromatase en ARNm (Acide Ribonucléotidique messenger) avec une fonctionnalité sur la conversion d'androgènes en oestrogènes.

La fréquence des douleurs inflammatoires, en particulier des mains, fait interroger sur les liens avec l'éventuel rôle immunomodulateur de l'estradiol, (l'hypoestrogénie augmente la sécrétion de cytokines pro inflammatoires).

d) Facteurs de risque de survenue des arthralgies au cours du traitement par anti aromatasés :

Les facteurs de risque des symptômes articulaires étaient étudiés pour l'anastrozole chez les patientes incluses dans l'essai thérapeutique « ATAC » ayant analysé les données de plus de 5000 femmes ménopausées (sous anastrozole ou tamoxifène) sans symptômes articulaires lors de l'inclusion : seuls les symptômes articulaires survenus au cours de la période du traitement ou 14 jours après son arrêt ont été considérés. Les symptômes articulaires retenus étaient : arthralgie, arthrose, arthrite et atteinte rachidienne. La date de survenue et un score de sévérité ont été notés (léger, moyen ou sévère) [31].

Tableau I: Facteurs de risque de développer des symptômes articulaires chez des femmes indemnes à l'inclusion

| | Femmes arthralgiques n (%) | Analyse univariée | | Analyse multivariée | |
|--|-------------------------------|-------------------|---------|---------------------|---------|
| | | OR (95%IC) | P | OR (95% IC) | P |
| Traitement hormonal de la ménopause | | | | | |
| Non (n=3519) | 28.4 | 1 | | 1 | |
| Oui (n=1914) | 40.6 | 1.72 (1.53-1.93) | <0.0001 | 1.53 (1.35-1.74) | <0.0001 |
| Arrêt <6mois | 41.8 | 1 | | | |
| Arrêt > 6 mois | 42.4 | 1.08 (0.84-1.40) | 0.54 | | |
| Recepteurs hormonaux | | | | | |
| Positive (ER ou PgR positive) | 34.2 | 1 | | 1 | |
| négative | 26.9 | 0.71 (0.57-0.88) | 0.002 | 0.78 (0.62-0.98) | 0.03 |
| inconnu | 23 .1 | 0.58 (0.46-0.73) | <0.0001 | 0.76 (0.59-0.97) | 0.028 |
| Chimiothérapie | | | | | |
| Non (n=4214) | 1317 (31.3) | 1 | | 1 | |
| Oui (n=1219) | 461(37.8) | 1.34 (1.17-1.53) | <0.0001 | 1.24 (1.07-1.43) | 0.004 |
| IMC | | | | | |
| <25 (n=1908) | 592 (31.0) | 1 | | 1 | |
| 25-30 (n=1926) | 602 (31.3) | 1.01 (0.88 -1.16) | 0.88 | 1.08 (0.94-1.24) | 0.28 |
| >30 (n=1354) | 504 (37,2) | 1.32 (1.14-1.53) | <0.0001 | 1.33 (1.14-1.55) | <0.0001 |
| Traitement | | | | | |
| Tamoxifène n=2735 | 829 (30.3) | 1 | | 1 | |
| Anastrozole n= 2698 | 949 (35.2) | 1.25 (1.11-1.40) | <0.0001 | 1.26 (1.12-1.42) | <0.0001 |

Les facteurs de risque prédictifs d'arthralgie retenus dans l'étude ATAC sont [32] :

- *La prise antérieure d'un traitement hormonal substitutif
- *Une chimiothérapie antérieure
- *Une surcharge pondérale avec IMC >30 kg/m²
- *La présence de récepteurs hormonaux positifs
- *Un traitement par anastrozole versus tamoxifène.

2. Autres manifestations articulaires :

a) Synovites et AI :

Une étude française menée chez 20 patientes dont l'âge moyen est de 60 ans, traitées par anti aromatasés et ayant développé des douleurs articulaires (> à 5/10 sur une EVA douleur) ont été sélectionnées. Ces patientes bénéficiaient de radiographie standard et d'une échographie réalisée sur un appareil de dernière génération à l'aide d'une sonde de haute fréquence. Etaient recherchées : une atteinte des tendons fléchisseurs et extenseurs des doigts, l'existence d'une synovite au niveau des différentes articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales et distales et une hyperhémie en mode Doppler puissance qui était estimée semi-quantitativement. Un groupe contrôle homogène et comparable de 20 sujets bénéficiait des mêmes examens.

Les radiographies étaient toutes normales. Quinze patientes (75 %) présentaient une ou plusieurs ténosynovites des doigts associées à une hyperhémie dans 60 % des cas (9/15). Le nombre d'articulations atteintes était en moyenne de 3,2 (de une à 20). Par conséquent, on a conclu que le traitement par anti aromatase est une étiologie méconnue mais fréquente de ténosynovites symptomatiques des mains [33].

b) Arthrose et AI :

Une étude concernant 104 patientes a été réalisée dans un but de déterminer l'expression de l'aromatase dans des échantillons d'os provenant de patients avec fracture de la hanche et de patients avec coxarthrose [34]. La méthode était de comparer deux groupes : le 1^{er} groupe portait sur les patients avec fracture de hanche (n=60); le 2^{ème} groupe sur les patients avec coxarthrose (n=44).

L'expression de l'aromatase devait être déterminée dans l'os trabéculaire de la tête fémorale et dans les cultures d'ostéoblastes.

Les résultats de l'étude : L'ARN de l'aromatase détecté dans l'os est aux mêmes niveaux que ceux retrouvés dans les tissus adipeux, mais les niveaux de transcription étaient significativement plus bas dans les tissus osseux des coxarthrosiques par rapport aux patients ayant eu une fracture de hanche. De même, la culture des ostéoblastes de l'os des coxarthrosiques montre une faible expression d'aromatase par rapport aux ostéoblastes des patients avec fracture de hanche, les résultats sont indépendants des différences liées à l'âge et au sexe.

On peut conclure que le gène d'aromatase est exprimé dans le tissu osseux de manière similaire qu'au tissu adipeux, mais les niveaux de transcription sont faibles dans les échantillons de tissu osseux et les cultures d'ostéoblastes des patients avec coxarthrose /fracture de hanche. Ce qui suggère que cette expression réduite d'aromatase peut faciliter le développement de l'arthrose.

Il faut également noter que le cartilage est hormono sensible, avec des récepteurs aux estrogènes et une activité aromatase. Le 17 beta estradiol a un effet chronomodulateur augmentant le TGF bêta; il stimule l'anabolisme et inhibe la chondrolyse avec une diminution de l'IL1 et de l'IL6 [35].

B) Os et antiaromatases :

1) Remodelage osseux et déprivation estrogénique :

Le remodelage osseux est le résultat de l'activité de multiples unités cellulaires appelées basal multicellular unit (BMU), au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien et les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde qui se minéralisera.

Parmi les facteurs de contrôle du remodelage osseux, existent (Fig 3) :

- Receptor activator of nuclear factor KB ligand (RANKL): cytokine appartenant à la famille TNF, capable d'activer le récepteur RANK

- RANK : récepteur identifié à la surface de l'ostéoclaste
- Ostéoprotégérine : OPG, appelé également osteoclastogenesis inhibitory

Factor (OCIF), qui est une glycoprotéine produite par les ostéoblastes et située à leur surface, elle agit comme un récepteur piège de RANKL dont elle inhibe ainsi l'action [36].

L'estrogène stimule l'expression génique et la production protéique de l'OPG et supprime RANKL. La stimulation estrogénique permet à l'OPG d'agir comme un récepteur et d'inhiber l'activation ostéoclastique. Dans l'insuffisance estrogénique comme au cours du traitement par anti aromatasés: il ya une baisse de synthèse de l'OPG, donc RANKL activera d'avantage d'ostéoclastes. Actuellement ce mécanisme est considéré comme le lien le plus fort entre la déficience en œstrogènes et l'augmentation de la résorption osseuse au cours du traitement par anti aromatasés [37]. Autrement dit, le déficit en estrogène affecte l'ostéoclastogénèse et la fonction des ostéoclastes par ses effets sur les cytokines locales et les facteurs de croissance.

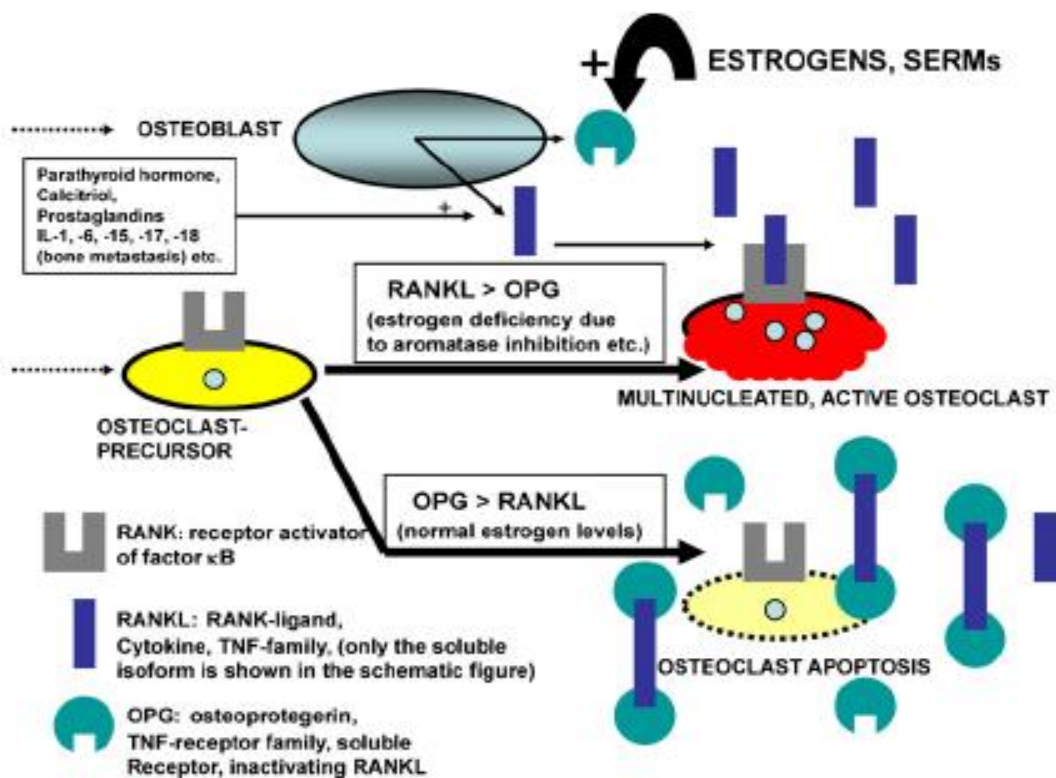


Fig. 3. Bone remodelling is under the control of the triade OPG, RANK, and RANKL.

2) Evaluation du risque fracturaire :

Même si les anti aromatases ont optimisé le pronostic du cancer de sein, ils conduisent à un risque accru d'ostéoporose et de fractures à plus long terme. D'où la nécessité d'évaluer le risque fracturaire en recherchant les facteurs de risque cliniques et par osteodensitométrie.

Plusieurs études ont montré qu'une faible DMO est associée à un risque accru de fracture. Les lignes directrices du National osteoporosis treatment(NOF) ainsi que l'organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'il est important d'inclure d'autres facteurs de risque ainsi que la DMO pour évaluer le risque de fracture et guider les décisions de traitement et de prévention [38][39]. Par ailleurs, les mesures de DMO ne sont pas toujours disponibles ou peuvent ne pas toujours être remboursées donc, il faut prendre en considération d'autres facteurs de risque pour évaluer le risque global de fracture d'une patiente.

Plusieurs groupes ont publié des recommandations pour l'évaluation du risque de fracture chez les femmes qui vont initier un traitement par anti aromatases.

Ces lignes directrices pour évaluer la densité osseuse ont été développées en grande partie des lignes directrices pour le dépistage, la surveillance, la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées [40][41][42][43].

ü L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande la DMO chez les femmes ménopausées prenant les anti aromatases et pour les femmes préménopausées qui vont développer une ménopause prématurée suite au traitement [44].

ü Le Belgian Bone Club recommande de mesurer la DMO et d'évaluer les facteurs de risque de fracture chez toutes les femmes qui vont débiter les anti aromatases [45].

- ü Une déclaration de consensus à partir d'un groupe d'experts du Royaume-Uni recommande de mesurer la DMO dans les 3 à 6 mois suivant le début des anti aromatases chez toutes les femmes sauf celles qui sont âgées de ≥ 75 ans, chez qui la décision de traiter est basée sur l'âge et les facteurs de risque cliniques indépendamment de la DMO [46].

Dans les lignes directrices de l'ASCO pour l'évaluation de la DMO chez des femmes ayant un cancer du sein, la surveillance est indiquée pour :

- o Les femmes âgées de > 65 ans.
- o Les femmes âgées de 60 à 64 ans ayant un ou plus des facteurs de risque suivants :
 - Antécédent familial d'ostéoporose
 - Faible poids < 70 kg
 - Antécédent personnel de fracture non traumatique
 - Autres facteurs de risque comme la sédentarité ou le tabagisme
- o Les femmes ménopausées sous anti aromatases
- o Les femmes pré ménopausées qui ont développé une ménopause prématurée médicamenteuse [47].

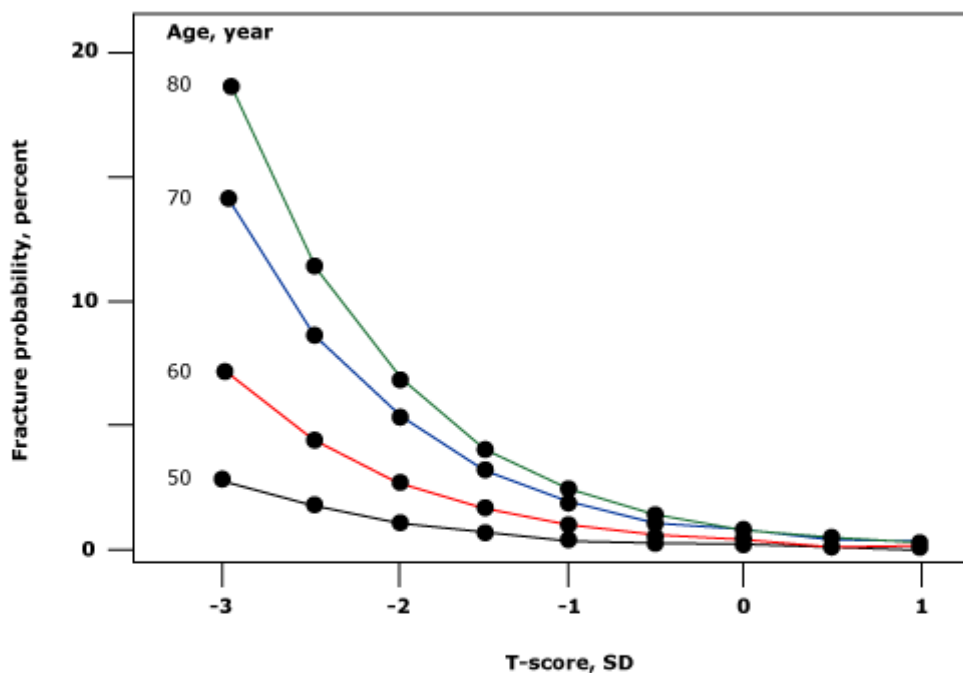
3) Facteurs de risque cliniques de fractures :

- L'âge avancé : pour tout T-score le risque de fracture est plus élevé avec l'âge [48].
- Antécédents personnels de fracture à l'âge adulte: un antécédent de fracture par fragilité osseuse est un facteur de risque important de fracture ultérieure chez les hommes et les femmes [49][50][51][52][53]; une méta-analyse de 11 études cohortes prospectives du risque fracturaire chez les hommes ou les femmes avec antécédent de fracture a rapporté des risques

accrus de toute fracture (RR=1,8 ; IC 95% 1,6 à 1,9), de fracture de hanche (RR=1,6 ;IC 95% 1,3à 2) même après ajustement pour la DMO [52].

- La corticothérapie: une étude cohorte rétrospective de 244 utilisateurs de la corticothérapie orale au Royaume-Uni a montré une relation dose-dépendante entre l'utilisation chronique de glucocorticoïdes et le risque de fractures, avec des doses élevées de prednisolone (7,5mg/j ou plus) ayant le risque le plus élevé [53].
- Antécédent familial de fracture de hanche (parent 1^{er} degré) : est associé à un double risque accru de fracture de hanche chez les femmes indépendamment de la DMO [54].
- Faible poids : (<58kg) est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [55] [56][57][58].
- Le tabagisme : des méta-analyses ont montré que le tabagisme est associé à une DMO réduite et un risque accru de fracture [59][60].
- L'alcool : il ya une relation dose-dépendante entre l'utilisation d'alcool et le risque de fracture [61]. Une méta-analyse de cas-témoins et des études de cohortes prospectives ont montré que la consommation d'alcool au-delà de 2 verres/jour (environ 28g d'alcool pur) est associée à un risque accru de fracture de la hanche (RR= 1,39 ;IC à 95% 1,08 à 1,79) [62].
- Autres facteurs de risque : certaines maladies sont associées à une DMO basse et un risque accru de fracture en raison de l'inflammation sous-jacente comme la polyarthrite rhumatoïde; une cause secondaire d'ostéoporose (comme l'hypogonadisme, une ménopause prématurée, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies chroniques du foie) [63] [64].

Ten year fracture probabilities according to BMD T-score and age



The relationship between BMD femoral neck T-score, age and hip fracture probability in women. The probability of hip fracture for any given T-score is higher with increasing age.

Data from: Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989.

4) L'ostéodensitométrie (DMO):

Une DMO basse est associée à un risque accru de fracture, quelle que soit la technique utilisée pour la mesure. Dans la pratique clinique, la DEXA (absorptiométrie biphotonique à rayons-X) est la seule technique qui peut être utilisée pour la classification du diagnostic et pour calculer le FRAX. Elle est fiable et permet la mesure de la densité osseuse du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur. Les résultats s'expriment en g/cm² et s'interprète par rapport à la valeur théorique de référence qui est celle de l'adulte jeune : l'écart entre la valeur du sujet et celle de l'adulte jeune s'exprime en écart-type, et s'appelle T-score. L'ostéoporose densitométrique est définie par T-score $\leq -2,5$. Lorsque cet écart est

compris entre -1 et -2,5 on parle d'ostéopénie. La densité osseuse est normale lorsque le T-score > -1 [65].

La plupart des fractures se produisent chez les patients qui n'ont pas d'ostéoporose. Bien que les patients souffrant d'ostéoporose sont les plus à risque de fracture, il ya plus de fractures chez les patients ayant une ostéopénie car il ya tellement beaucoup plus de patients dans cette catégorie [66][67][68][69]. Par conséquent on revient à dire que l'évaluation des facteurs de risque cliniques indépendants de la DMO est très importante pour la prédiction de fracture.

5) Fracture Risk Assessment tool (FRAX):

En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis en place un outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX). Il donne la probabilité de fracture sur 10 ans. Les données obtenues sont les probabilités sur 10 ans de fracture de la hanche ou d'une fracture majeure ostéoporotique (fracture clinique de la colonne vertébrale, avant-bras, hanche ou de l'épaule) pour les patients non traitées entre les âges de 40 et 90 ans en utilisant les facteurs de risque cliniques de fracture et de fracture du col fémoral (g/cm², en utilisant la double énergie absorptimétrie à rayons X [DEXA]) lorsqu'ils sont disponibles [70][71].

Le FRAX est basé sur des données recueillies auprès des grandes études observationnelles prospectives d'hommes et de femmes de différentes ethnies et de différentes régions du monde dans lequel des facteurs de risque cliniques, les DMO et les fractures ont été évalués [72][73].

Il a été validé dans 11 cohortes indépendantes, principalement composée de femmes [74]. Les algorithmes de prédiction FRAX spécifiques à chaque pays sont disponibles pour certains mais pas pour tous les pays en ligne (www.shef.ac.uk/FRAX/) [71]. La calculatrice FRAX est également disponible sur les versions actuelles du logiciel DEXA.

D'autres modèles d'évaluation du risque fracturaire sont disponibles mais la plupart n'ont pas été validés dans diverses populations, et ils ne sont pas largement utilisés [75][76].


Les seuils de cout-efficacité pour démarrer un traitement peuvent être calculés [73][77][78][79][80][81][82], ce qui permet aux cliniciens d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement. Aux Etats -Unis, le rapport cout-efficacité est intéressant pour une probabilité de fracture de hanche à 10 ans (seuil d'intervention) qui varie de 2,5 à 4,7 % pour les femmes et de 2,4 à 4,9% pour les hommes [77].

Lors de 54^{ème} journées annuelles du Centre Viggo Peterson on a proposé un risque de fractures à 10 ans de 15 à 20 % pour le rachis, de 5 à 7,5% pour la hanche et de 10 à 15% pour les fractures non vertébrales. Il semble qu'il y ait un rapport cout -efficacité intéressant à 7% [83].

Il s'agit d'un bon outil pédagogique. Cependant, il a certaines limites.

Les limites comprennent le manque de validation chez les patients traités, la limitation à 4 ethnies (caucasienne, noire, hispanique, asiatique) aux Etats-Unis, l'incertitude concernant la marge d'erreur avec le risque de fracture et le manque de validation avec les mesures de la DMO par d'autres technologies que DEXA [84].

Ainsi on peut avoir des sur ou des sous-estimations.

Pays: Royaume-Uni Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#) 

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
 Âge : Date de Naissance :
 A M J

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente Non Oui

6. Parent fracture de la hanche Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
 Choisissez DXA

FRAX (Fracture Risk Assesement Tool)

6) L'évaluation biologique :

Les femmes initiant des anti aromatases peuvent avoir des facteurs de risque de faible DMO autre que la carence en estrogènes. Dans une étude rétrospective concernant 64 femmes avec cancer du sein, étalée pendant un intervalle de 6 ans, 78% des femmes atteintes du cancer du sein ont eu au moins une cause secondaire de la perte osseuse, autres que le cancer ou les thérapies liées au cancer [85]. La constatation la plus fréquente était une insuffisance en vitamine D (38% des femmes avec un taux de vitamine D <30 ng/ml [74,9nmol/l]). Les autres causes de la perte osseuse incluent l'hypercalciurie idiopathique et l'hyperparathyroïdie normocalcique.

Chez les femmes qui ont une faible masse osseuse, l'évaluation biologique peut aider à identifier d'autres causes de l'ostéoporose, comme une cause rénale ou maladie du foie, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie.

Chez les patientes ayant une faible masse osseuse (T-score < -2,5), qui sont déjà sous anti aromatases ou vont initier un traitement par anti aromatases, elles devraient bénéficier des bilans biologiques suivants :

- Un ionogramme complet (en particulier calcémie, phosphorémie, albuminémie, les protéines totales, la créatinine, les enzymes hépatiques y compris les phosphatases alcalines, les électrolytes)
- La 25-OH vitamine D
- Une numération formule sanguine

La mesure d'excrétion urinaire de calcium (24H de collecte) peut identifier des femmes avec une hypercalciurie idiopathique. Cependant, les patientes trouvent la collecte d'urine gênante.

MATERIEL ET METHODES

I. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective étalée sur l'année 2011, réalisée au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

Le but de cette étude est d'estimer la prévalence des arthralgies, le risque fracturaire chez les patientes traitées pour cancer de sein sous anti aromatasés, et d'analyser les facteurs prédictifs de survenue de ces manifestations rhumatologiques.

II. Population :

Notre étude a inclus 45 patientes traitées pour cancer de sein au CHU Hassan II de Fès. La plupart des patientes ont été adressées en consultation rhumatologique par leur oncologue (service d'oncologie CHU de Fès) une fois la décision de traitement par anti aromatasés a été prise.

Ont été inclus dans l'étude toutes les patientes ménopausées traitées pour cancer de sein sous anti aromatasés.

III. Méthodes :

1. Données recueillies à l'inclusion :

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation (annexe) qui vise à préciser les aspects sociodémographiques, cliniques, et para cliniques de chaque malade mise sous anti aromatases, en se basant sur des signes fonctionnels à l'interrogatoire et des signes physiques à l'examen clinique, ainsi qu'aux données para cliniques.

2. Données sociodémographiques :

Ces données concernent l'âge des patientes, l'habitat, l'âge de la ménopause.

3. Données cliniques recueillies et déroulement de la consultation :

La consultation reprenait :

- ü Les antécédents pathologiques notamment la prise de corticothérapie, les fractures non traumatiques et une cause d'ostéoporose secondaire.
- ü Les traitements du cancer du sein (chirurgie, curage ganglionnaire, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie)
- ü Un descriptif des douleurs avec la précision sur le caractère inflammatoire ou mécanique, le siège, le caractère migrateur, l'intensité, l'aggravation avec le temps.
- ü Le délai d'apparition des signes cliniques après le début des anti aromatases
- ü Les traitements utilisés

L'examen clinique a recherché :

- ü Une douleur à la palpation des articulations
- ü des signes d'arthrites
- ü des signes de tendinopathie

4. Données para cliniques :

a) Données radiologiques :

- Radiographies standards des sites atteints
- Echographie
- IRM
- Osteodensitométrie (DMO)
- Electromyogramme (EMG)

b) Données biologiques :

- Vitesse de sédimentation
- C-reactive proteine
- Anticorps anti nucleaires
- Facteur rhumatoïde
- Calcémie
- Phosphorémie
- Phosphatases alcalines
- Calciurie de 24h
- 25 OH vit D

5. Définition de l'atteinte rhumatologique :

Patientes ayant développé après l'administration des anti aromatasés :

- a) Des arthralgies mécaniques ou inflammatoires
- b) Des arthrites
- c) Des signes de tendinopathie
- d) Des signes de syndromes canaux
- e) Des myalgies
- f) Des douleurs osseuses axiales ou périphériques
- g) Une fracture non traumatique

IV. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du logiciel Epi info 2007 et SPSS 17 en deux étapes :

- la première étape consistant en une description globale de la population étudiée et des différentes données
- la deuxième étape : une analyse bi variée

RESULTATS

I. Caractéristiques générales :

Dans notre étude on a inclus 45 patientes ménopausées traitées pour cancer de sein sous anti aromatasés

1) L'âge :

a) L'âge des patientes :

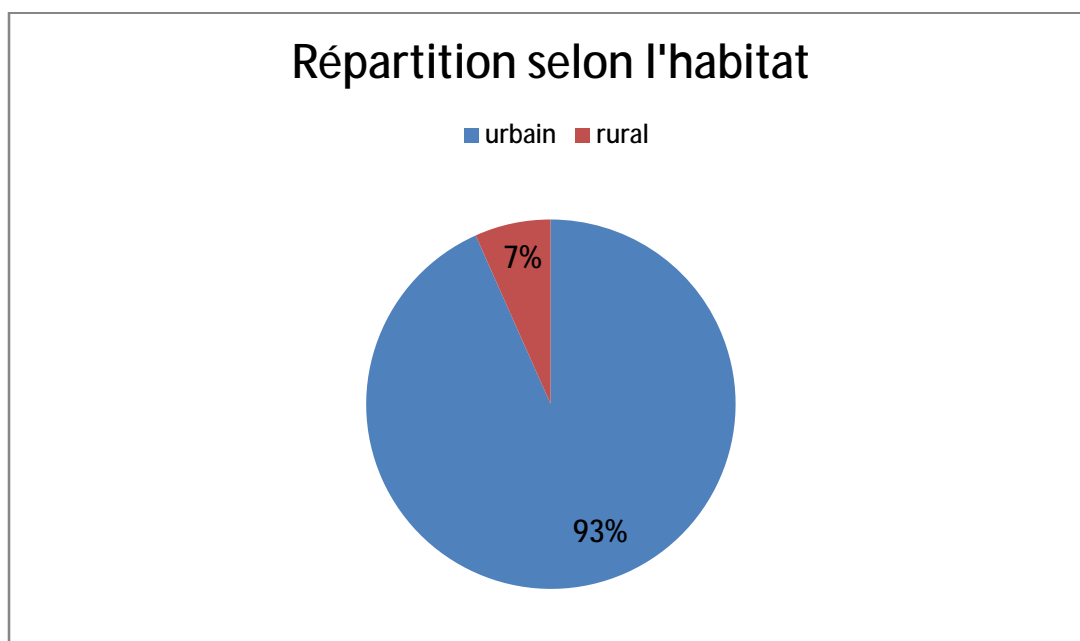
L'âge moyen de nos patientes était de 57 ans, la médiane 56 ans, un écart type de 8 et un étendu de [43-80].

b) L'âge de la ménopause :

L'âge moyen de ménopause était de 48 ans, la médiane 49ans, un écart type de 6 et un étendu de [30-60].

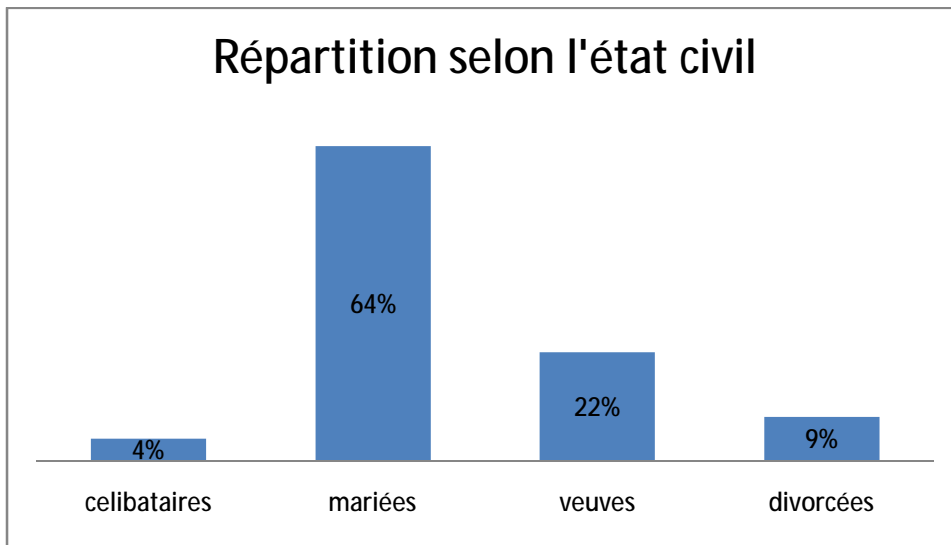
2) l'habitat :

93% des patientes habitent en milieu urbain.



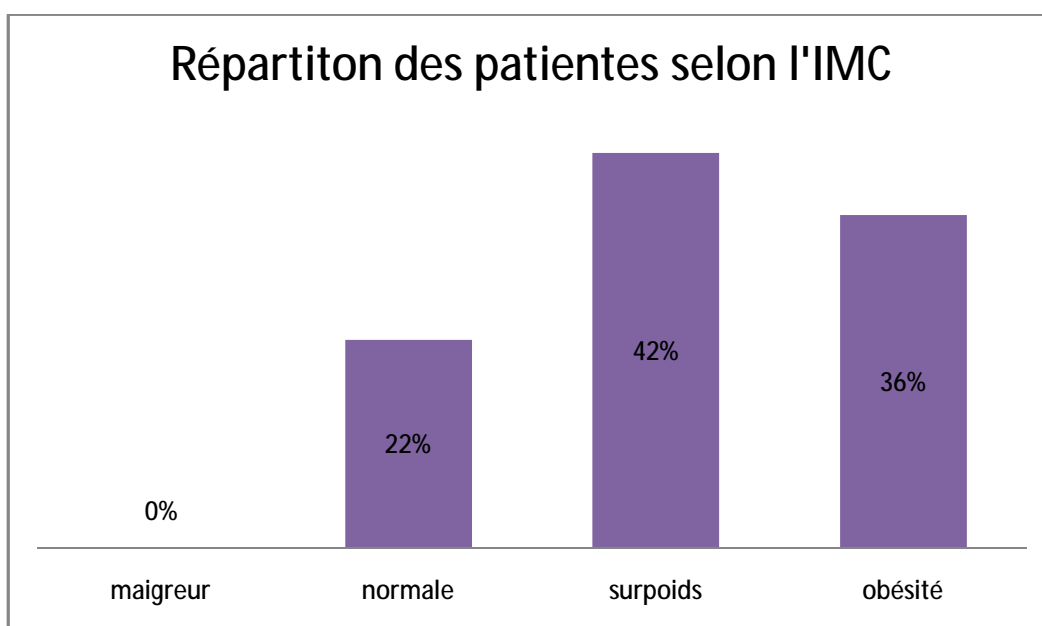
3) L'état civil :

64% des malades étaient mariées, 9% divorcées, 4 % célibataires et 22% veuves.



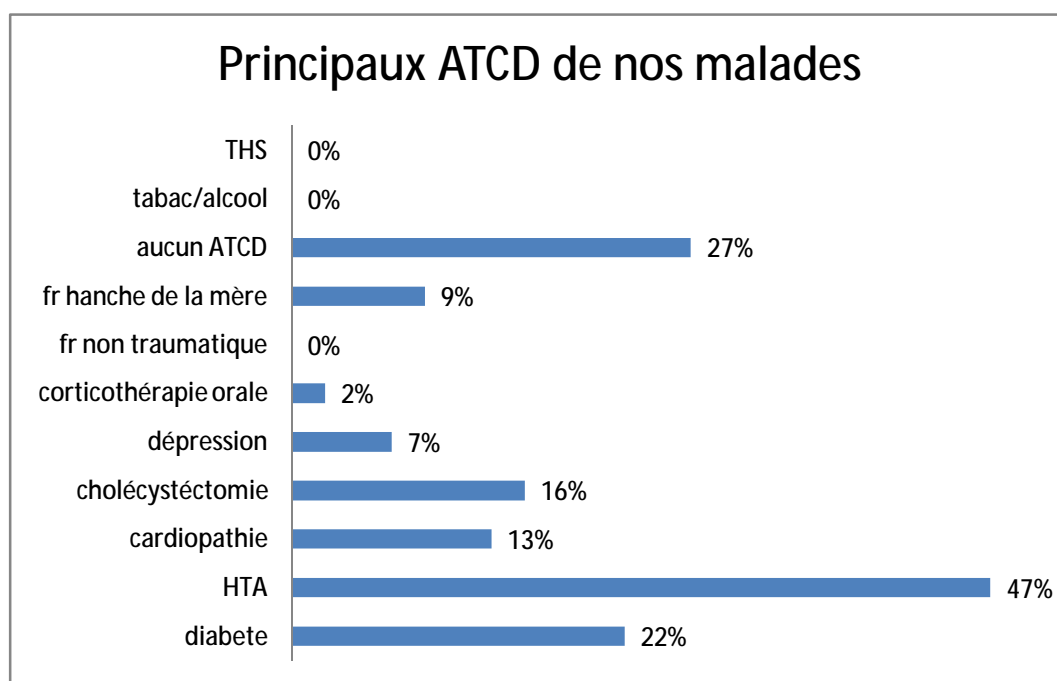
4) L'indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC moyen était de 28,9 kg/ m² avec un étendu de [20 ; 37,7]. L'IMC était normal chez 22% des patientes, en faveur d'un surpoids chez 42 % et d'une obésité chez 36 % des patientes. Aucune femme n'était maigre.



5) Les antécédents pathologiques :

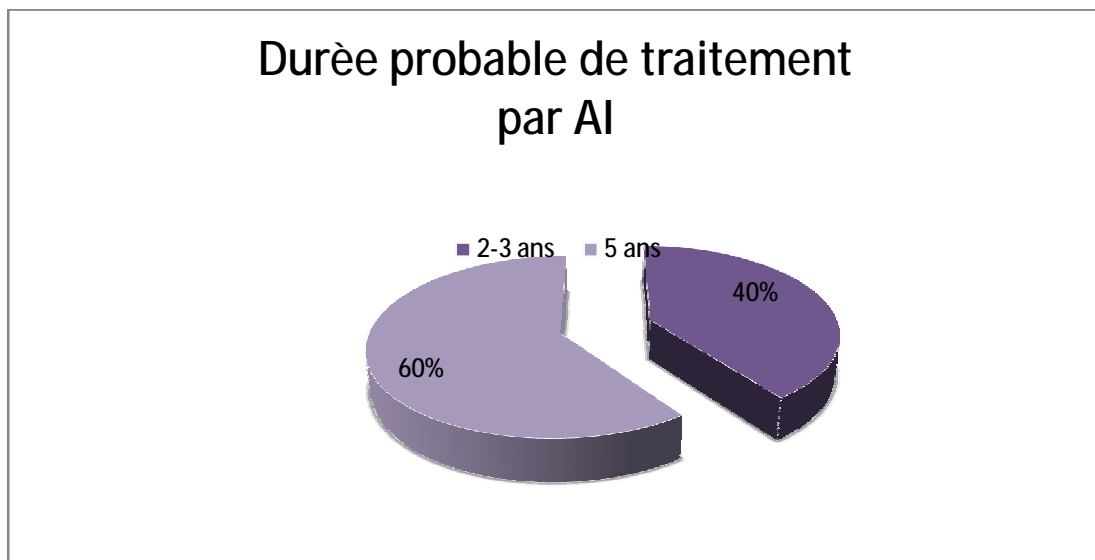
Dans notre série, 10 patientes étaient diabétiques, 21 étaient hypertendues, 6 avaient une cardiopathie, 7 ont été cholécystectomisées, 3 ont eu une dépression, aucune n'a eu une fracture non traumatique, 4 ont une fracture de hanche chez la mère, une seule patiente a pris la corticothérapie orale pendant une longue durée, aucune patiente n'a pris de traitement hormonal de la ménopause, 12 n'avaient aucun ATCD pathologiques et aucune patiente n'avait d'habitudes toxiques.



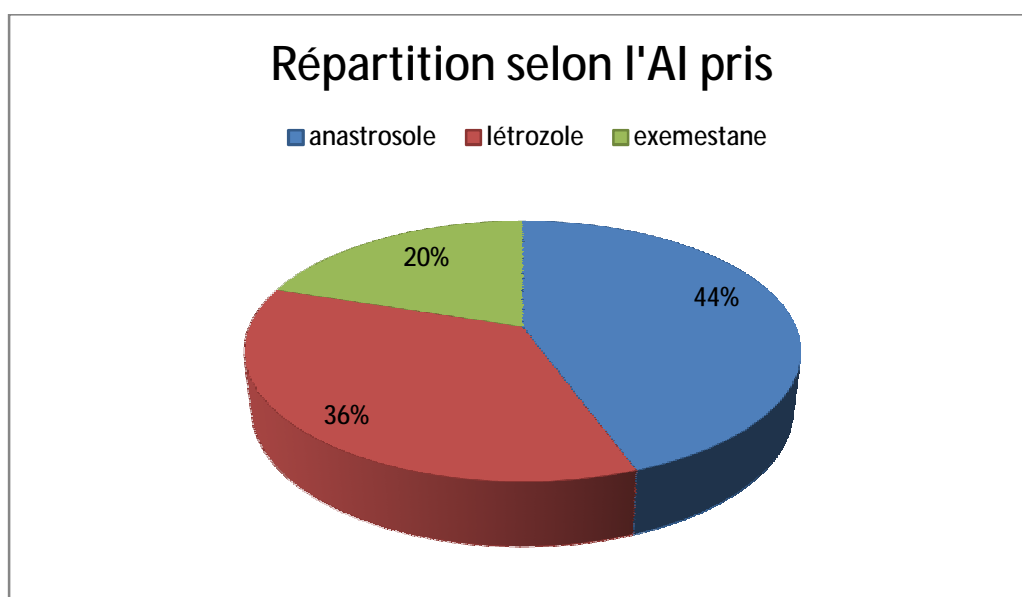
6) Concernant le diagnostic de cancer

Le diagnostic de cancer a été fait entre 1999 et 2010, les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie mammaire avec curage ganglionnaire pour toutes, d'une radiothérapie mammaire pour 36 d'entre elles (80%) et d'une chimiothérapie pour 38 soit 84%.

Pour l'hormonothérapie, 27 patientes avaient reçu les anti aromatases en première intention soit 60% et 18 le tamoxifène d'abord puis les antiaromatases puisqu'elles n'étaient pas encore ménopausées soit 40%. La durée probable de traitement par anti aromatases a varié entre 2-3 ans chez 18 patientes et 5ans chez 27 selon que la patiente a reçu ou non le tamoxifène.



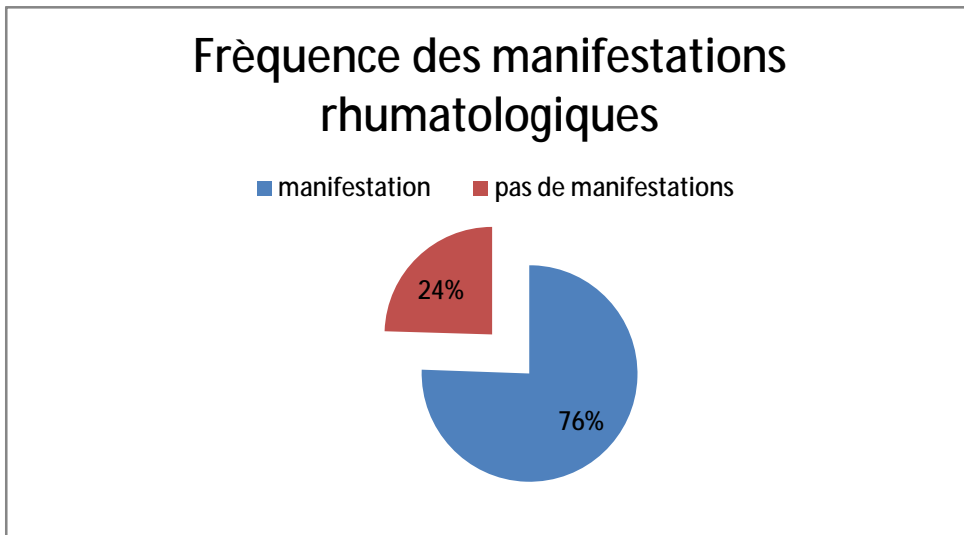
Dans notre série 20 patientes étaient sous anastrozole, 16 sous létrozole et 9 sous exemestane.



II. Caractéristiques cliniques :

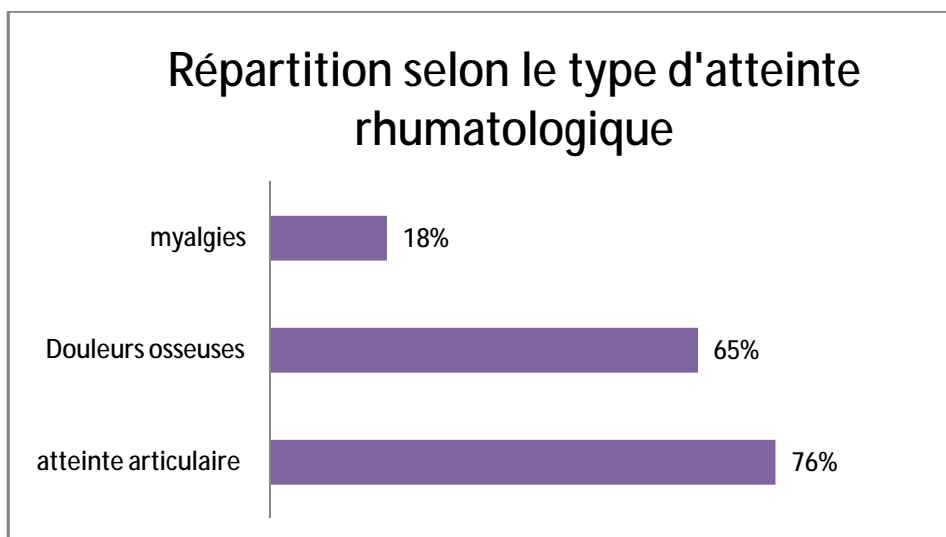
1) Fréquence des manifestations rhumatologiques :

Dans notre série 34 patientes ont présenté des manifestations rhumatologiques et 11 patientes n'avaient aucune symptomatologie.



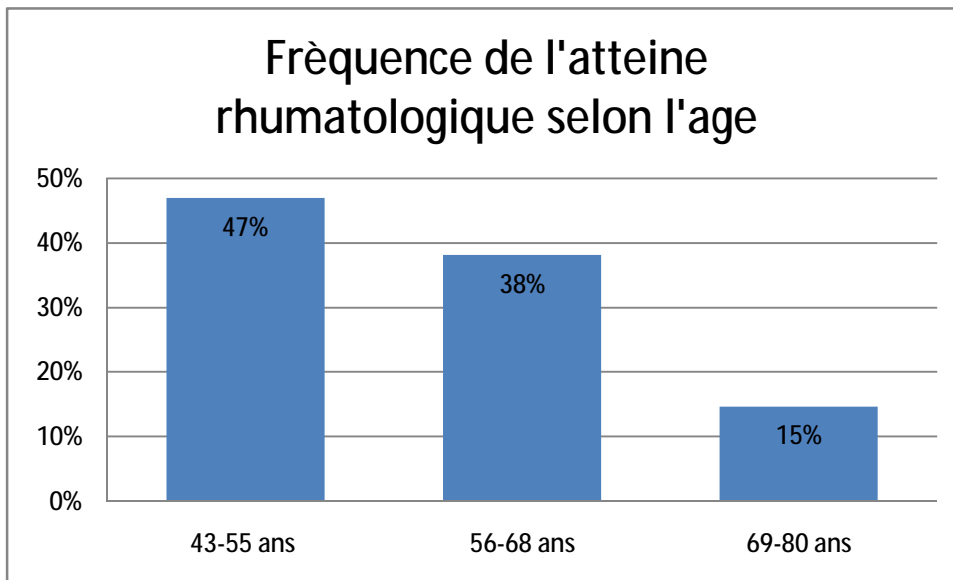
2) Répartition selon le type d'atteinte rhumatologique :

Sur les 34 patientes ayant des manifestations rhumatologiques : 26 patientes ont présenté des atteintes articulaires, 22 ont eu des douleurs osseuses et 6 ont présenté des myalgies. 15 patientes avaient à la fois des atteintes articulaires et des douleurs osseuses.



3) Fréquence de l'atteinte rhumatologique selon l'âge :

La fréquence de l'atteinte rhumatologique des patientes varie avec l'âge en passant de 47% entre 43 et 55 ans à 38 % pour la tranche d'âge de 56 à 68 ans et 15 % pour la tranche d'âge 69 à 80 ans.



4) Fréquence de l'atteinte rhumatologique selon l'IMC :

L'obésité et le surpoids étaient prédominants chez les patientes ayant une atteinte rhumatologique.

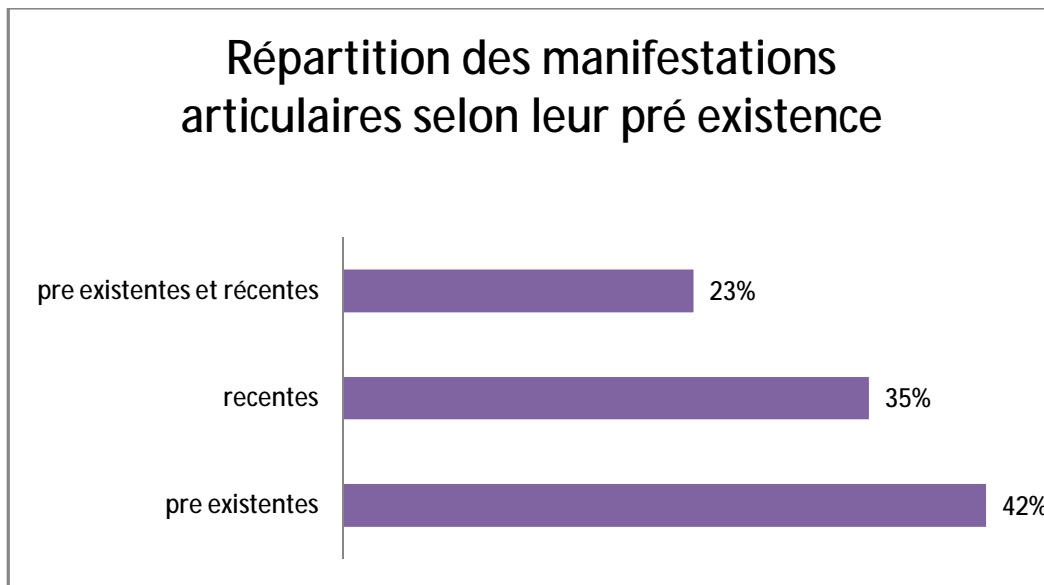
Fréquence des atteintes rhumatologiques selon l'IMC :

| IMC(kg/m) | atteintes | non atteintes | Total |
|-----------|-----------|---------------|-------|
| obésité | 29% | 7% | 36% |
| surpoids | 31% | 11% | 42% |
| normale | 16% | 7% | 22% |
| maigreur | 0% | 0% | 0% |
| TOTAL | 76% | 24% | 100% |

III. Caractéristiques des douleurs :

A) Manifestations articulaires :

Dans notre série, 76 % des patientes avaient des manifestations articulaires, chez 11 d'entre elles, elles étaient pré existantes avant la prise des anti aromatases, chez 9 récentes (après anti aromatases) et 6 patientes avaient à la fois des manifestations articulaires pré existantes et récentes.



Chez les 6 patientes ayant des manifestations pré existantes et récentes on a observé une aggravation des symptômes chez 3 d'entre elles.

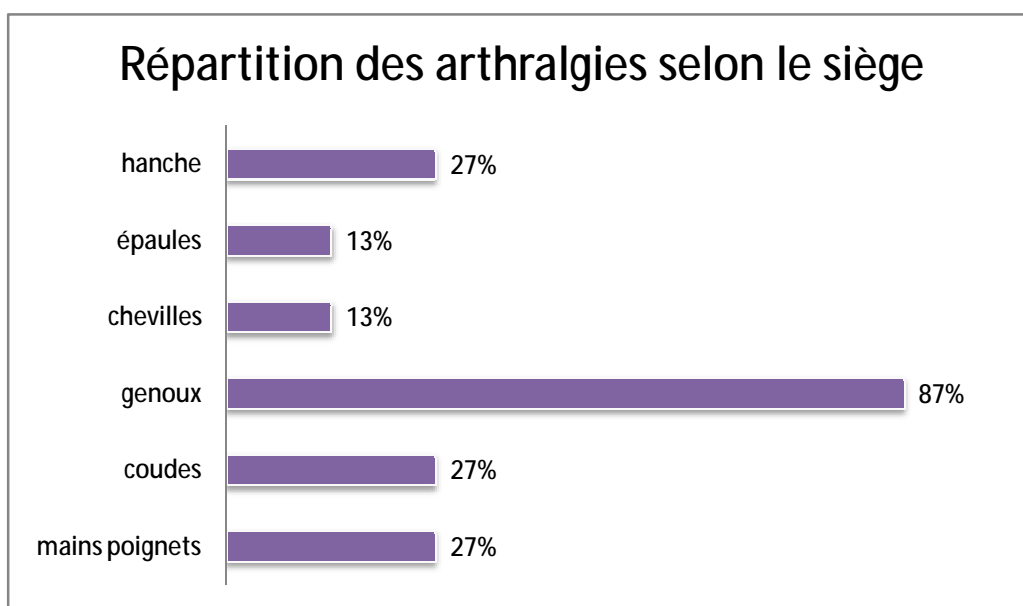
Le délai moyen d'apparition des symptômes articulaires par rapport à la prise des AI est de 6 mois avec un étendu de [1 ; 36] mois.

Répartition selon le délai d'apparition des symptômes articulaires

| délai | nombre | pourcentage |
|--------------|--------|-------------|
| >ou = 6 mois | 3 | 20% |
| <6 mois | 12 | 80% |

Chez les 15 patientes ayant des manifestations récentes, une seule patiente a présenté une ténosynovite et 14 patientes avaient des arthralgies d'horaire mécanique.

Chez ces 15 patientes, le siège de l'atteinte articulaire est représenté comme suit : 13 patientes avaient des arthralgies des genoux, 4 avaient des atteintes des mains et poignets ,4 au niveau de la hanche, 4 au niveau des coudes et 2 pour les épaules et les chevilles.



Parmi ces 15 patientes, 8 avaient une symptomatologie bilatérale mais uniquement 5 d'entre elles avaient une atteinte symétrique.

Chez ces 15 patientes, l'intensité de la douleur évaluée sur une échelle EVA a été représentée comme suit : 11 patientes avaient une douleur moins de 40 %, 2 patientes avaient une douleur de 40 à 70 % et 2 patientes au-delà de 70 %.

Répartition des patientes selon l'intensité de la douleur

| intensité | Nombre | fréquence |
|------------|--------|-----------|
| <40% | 11 | 74% |
| 40-70% | 2 | 13% |
| > ou = 70% | 2 | 13% |

Parmi les 15 patientes ayant des arthralgies récentes sous AI, 4 ont aggravé leur symptomatologie au fil du temps dont une seule a arrêté provisoirement son traitement.

Tableau récapitulatif de l'atteinte articulaire :

| | nombre | fréquence |
|-----------------------------|---------------|-----------|
| Pré existantes | 11 | 42% |
| récentes | 9 | 35% |
| Préexistantes et récentes | 6 | 23% |
| Délai > ou = 6 mois | 3 | 20% |
| Délai < 6 mois | 12 | 80% |
| Symptomatologie bilatérale | 5 symétriques | 62% |
| | 3 asymétrique | 38% |
| Symptomatologie unilatérale | 7 | 47% |
| Intensité < 40% | 11 | 73% |
| Intensité 40-70 % | 2 | 13% |
| Intensité > ou =70 % | 2 | 13% |

B) Douleurs osseuses:

Dans notre série 65% des patientes avaient des douleurs osseuses, chez 9 d'entre elles, elles étaient préexistantes, chez 10 patientes elles étaient récentes et 3 patientes avaient des douleurs osseuses pré existantes et récentes.

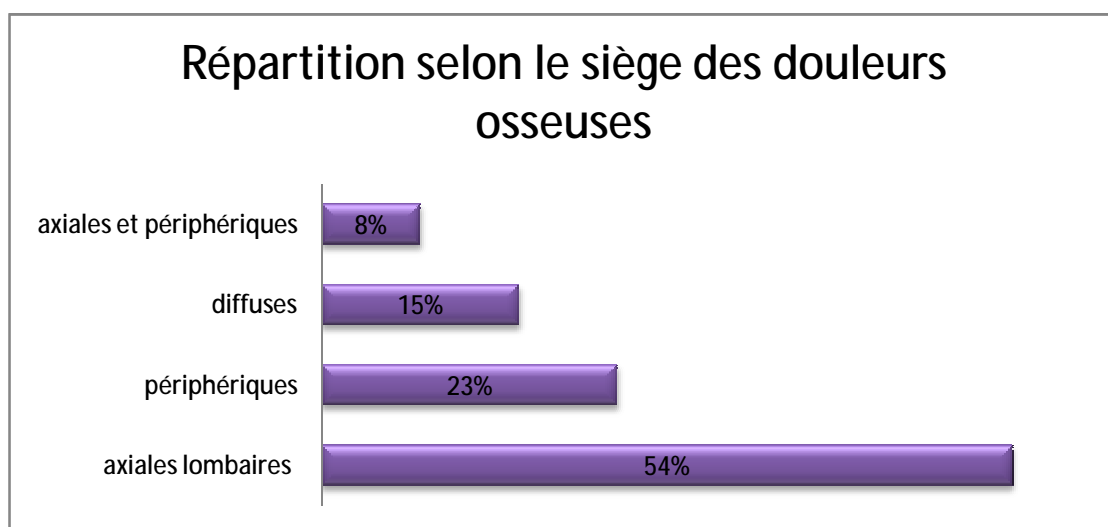
Le délai moyen d'apparition des douleurs osseuses sous AI était de 4 mois, avec un étendu [1 ; 12] mois.

Répartition selon le délai d'apparition des douleurs osseuses

| délai | nombre | fréquence |
|--------------|--------|-----------|
| < 4 mois | 7 | 54% |
| >ou = 4 mois | 6 | 46% |

Parmi les 13 patientes ayant des douleurs osseuses récentes (sous AI), 11 avaient des douleurs mécaniques et 2 présentaient des douleurs inflammatoires.

Chez les 13 patientes, le siège des douleurs osseuses a été présenté comme suit : chez 7 patientes la douleur était axiale surtout au niveau du rachis lombaire, chez 3 patientes elle était périphérique, chez 2 patientes elle était diffuse et une seule patiente a présenté à la fois une douleur axiale et périphérique au niveau du membre inférieur droit.



L'intensité de la douleur évaluée sur une échelle EVA a été représentée comme suit : 9 patientes avaient une douleur moins de 40 % et 4 patientes avaient une douleur entre 40 et 70 %.

Répartition selon l'intensité de la douleur osseuse

| intensité | nombre | fréquence |
|-----------|--------|-----------|
| <40 % | 9 | 69% |
| 40 -70% | 4 | 31% |
| >ou= 70% | 0 | 0% |

Une seule des patientes a présenté une aggravation des symptômes, sans survenue de fracture non traumatique .Elle n' pas arrêté son traitement.

Tableau récapitulatif de l'atteinte osseuse

| | nombre | fréquence |
|---------------------------|--------|-----------|
| Pré existantes | 9 | 41% |
| Récents | 10 | 45% |
| Pré existantes et récents | 3 | 14% |
| Délai < 4 mois | 7 | 54% |
| Délai > ou = 4mois | 6 | 46% |
| Horaire mécanique | 11 | 85% |
| Horaire inflammatoire | 2 | 15% |
| Axiales et périphériques | 1 | 8% |
| Diffuses | 2 | 15% |
| périphériques | 3 | 23% |
| Axiales | 7 | 54% |
| Intensité < 40% | 9 | 69% |
| Intensité 40-70% | 4 | 31% |
| Intensité > = 70% | 0 | 0% |

C) Résultats selon le FRAX (FractureRisk Assessment Tool)

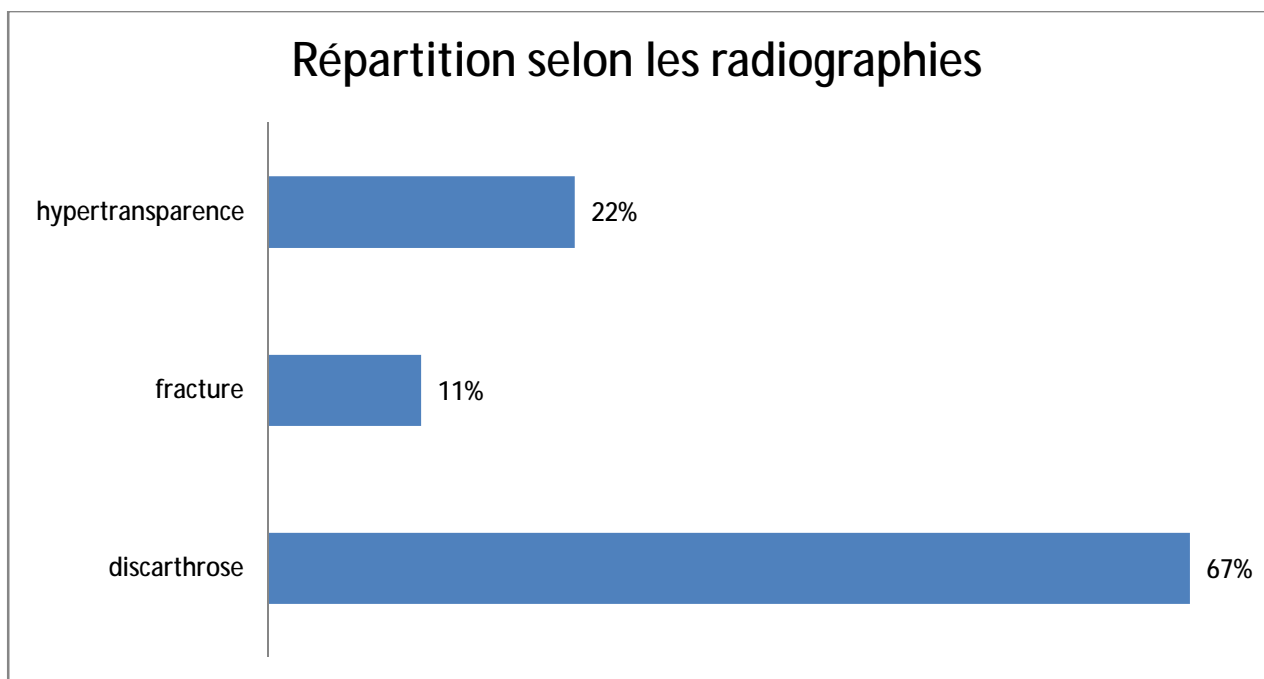
On a calculé le FRAX chez nos patientes, le risque de fractures à 10 ans était inférieur à 7% chez 36 malades et supérieur à 7 % chez 9 malades. Chez ces 9malades, il a varié entre 7,2 et 12%.

Le risque de fractures de hanche à 10 ans était moins de 7 % chez toutes les patientes.

IV. Caractéristiques radiologiques :

1) Radiographies standards :

9 de nos patientes seulement ont bénéficié de radiographies standards, 6 patientes avaient des signes de lombarthrose sur leurs radiographies de rachis, 2 patientes avaient une hyper transparence osseuse et une patiente avait une fracture d'origine ostéoporotique confirmée sur IRM.

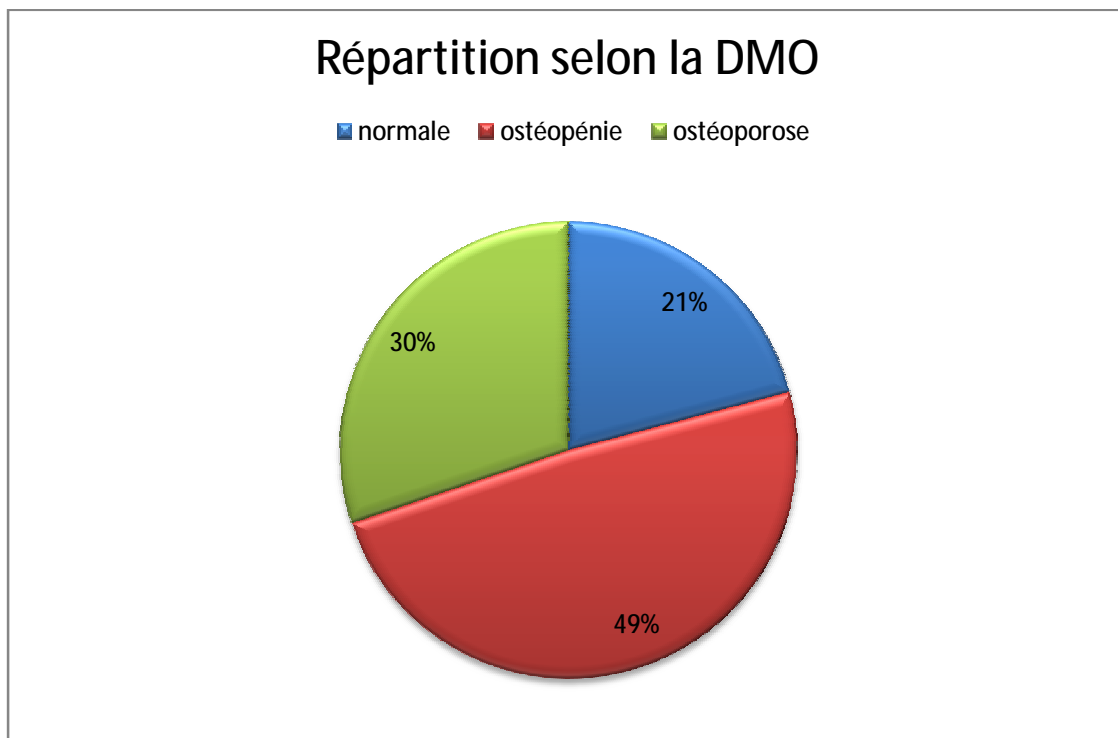


2) Ostéodensitométrie :

Une DMO initiale a été réalisée chez nos patientes afin d'avoir une idée sur la densité osseuse des patientes avant de démarrer les anti aromatasés.

2 patientes n'avaient pas de DMO initiales.

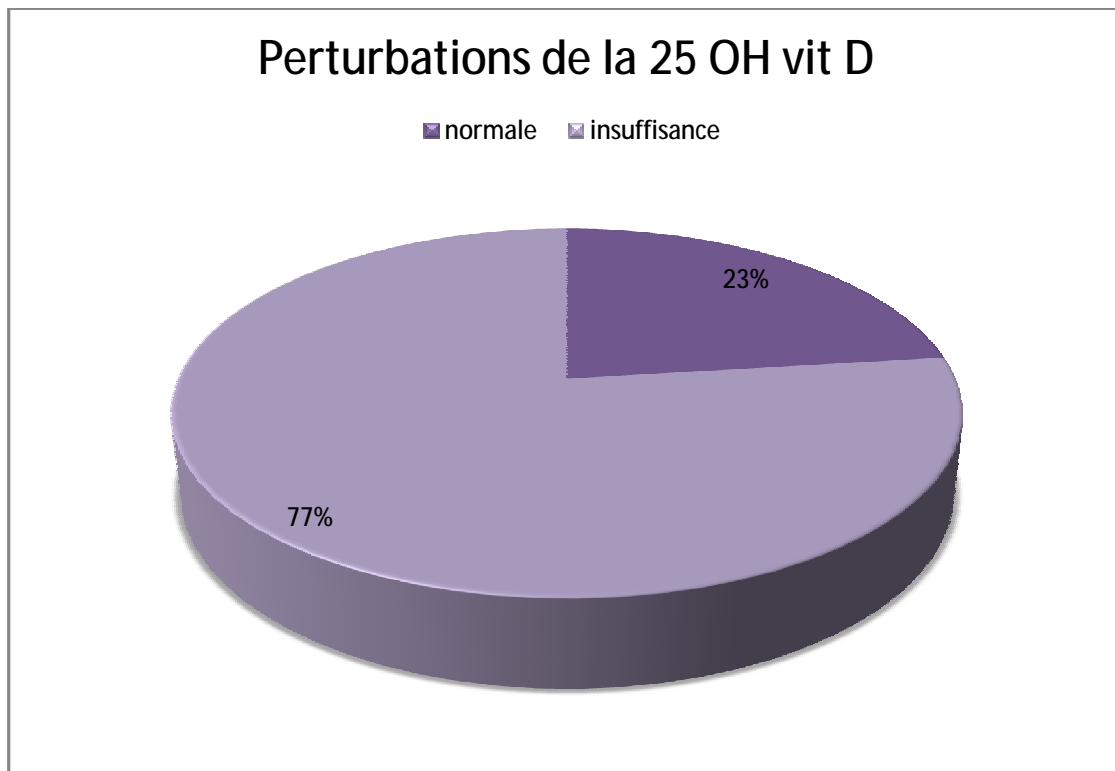
La DMO était normale chez 9 patientes (21%), une ostéopénie était retrouvée chez 21 patientes (49%) et une ostéoporose a été retrouvée chez 13 patientes(30%).



V. Caractéristiques biologiques :

1) 25-OH vitamine D :

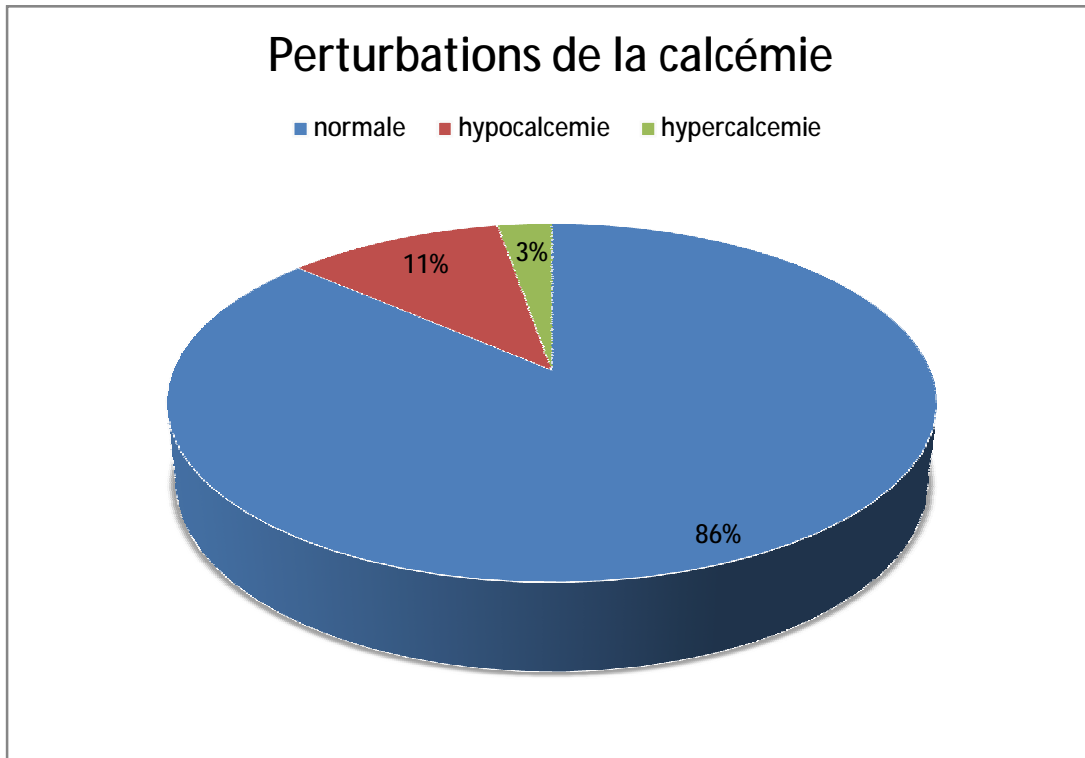
Dans notre série 6 patientes avaient un taux normal de la 25 OH vit D contre 20 patientes qui présentaient une insuffisance ; le reste des patientes n'a pas bénéficié d'un dosage de la 25 OH vit D.



2) La calcémie :

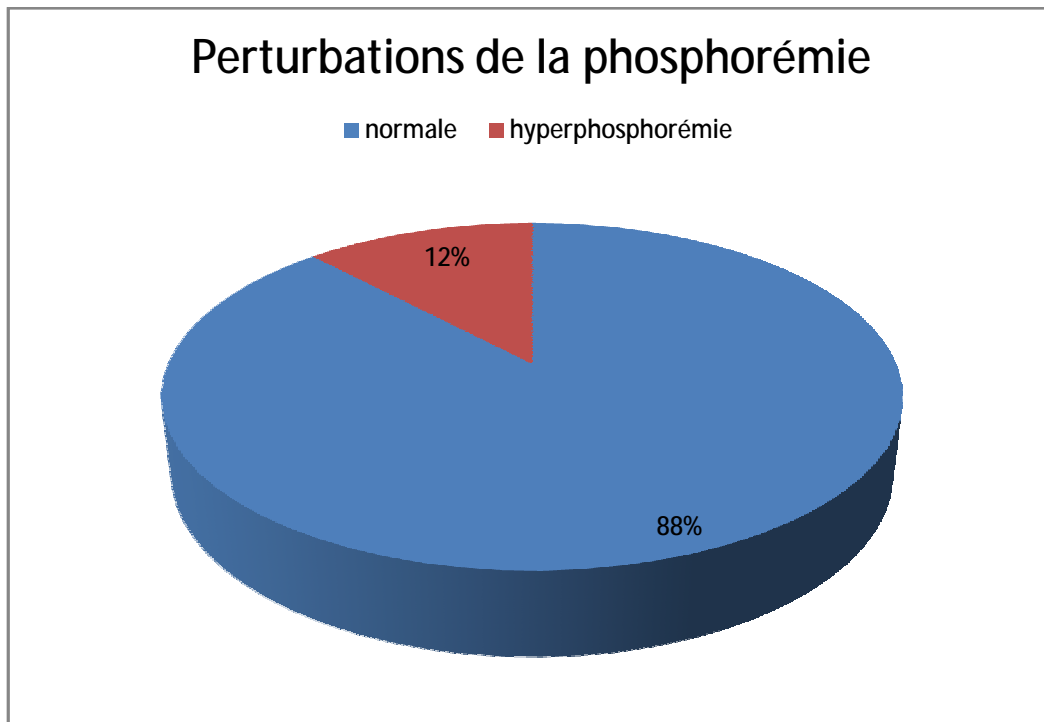
8 de nos patientes n'avaient pas de calcémie .

Pour le reste des patientes, la calcémie moyenne est de 94 mg/l, chez 32 patientes la calcémie était normale. Une patiente avait une hypercalcémie et on a noté une hypocalcémie chez quatre patientes.



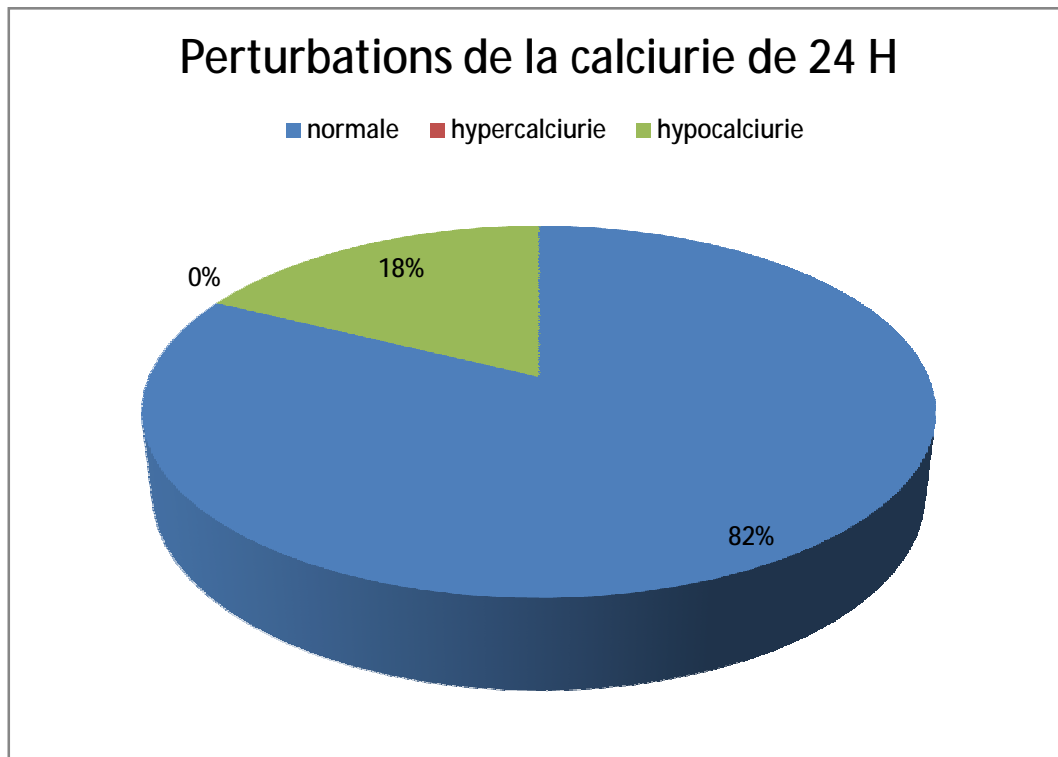
3) La phosphorémie :

20 de nos patientes n'avaient pas bénéficié de phosphorémie. Pour le reste des patientes, la valeur moyenne était de 40 mg /l. On a noté une hyperphosphorémie chez 3 patientes, 22 patientes avaient une phosphorémie normale.



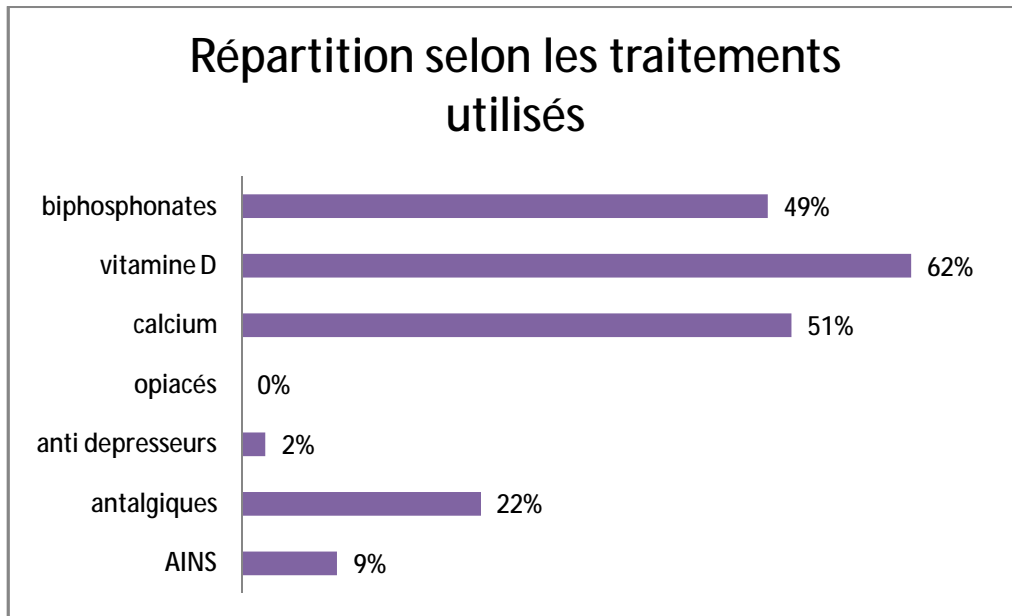
4) La calciurie de 24 heures :

28 de nos malades n'ont pas bénéficié de calciurie de 24H, pour le reste des malades, la calciurie moyenne était de 160 mg/24H. D. 14 patientes avaient une calciurie de 24H normale et 3 seulement avaient une calciurie diminuée mais aucune n'a présenté une hypercalciurie.

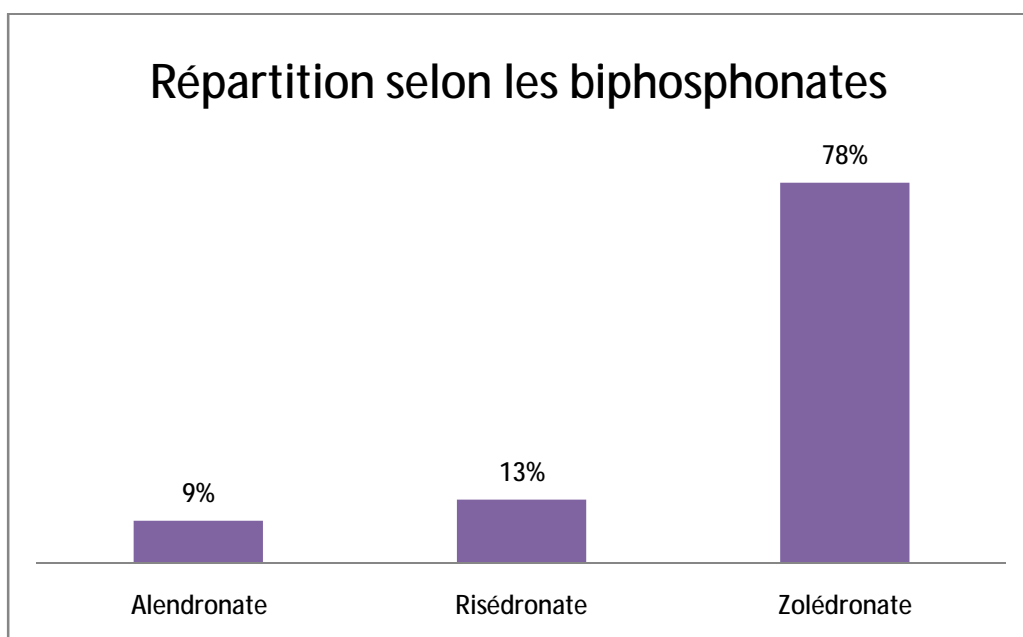


VI. Les traitements utilisés :

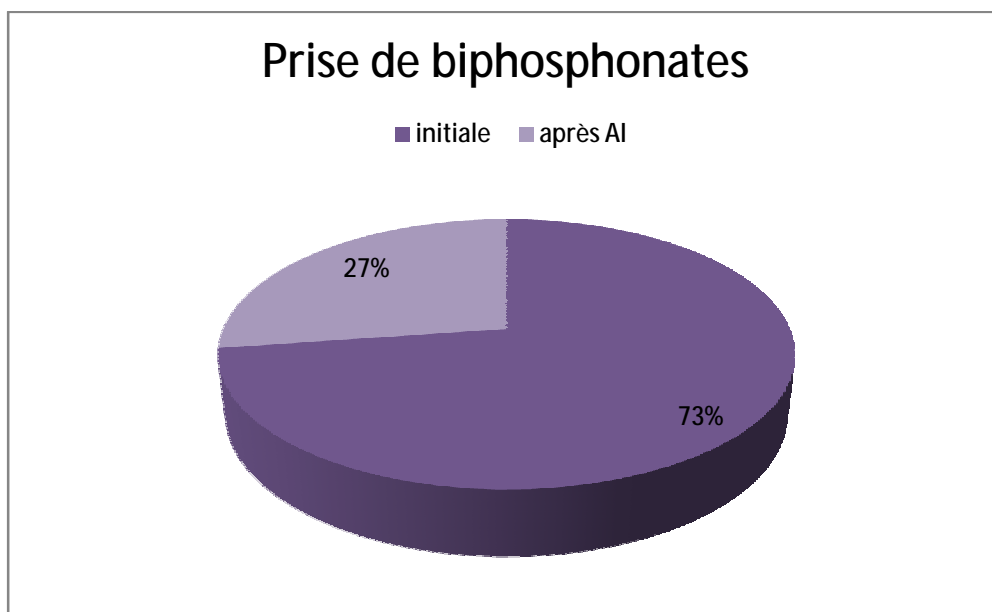
Suite aux manifestations ostéo articulaires survenues sous anti aromatases, nos patientes ont été mises sous divers traitements répartis selon le graphique qui suit :



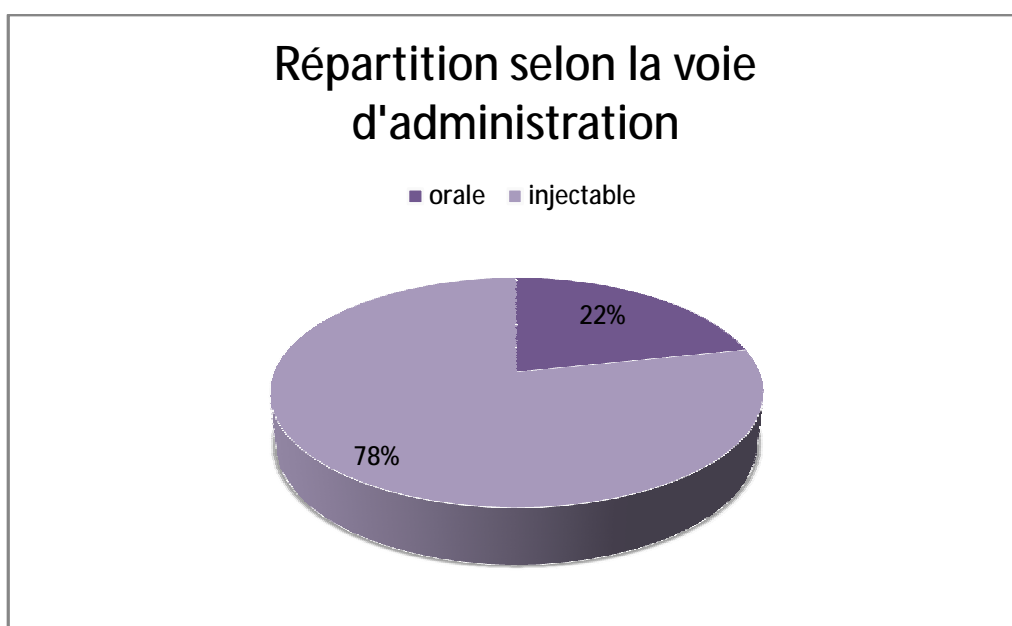
22 de nos patientes ont été mises sous biphosphonates, la majorité des patientes ont pris du zolédronate, le graphique qui suit résume les fréquences :



Dans 73% des cas la prescription des biphosphonates était initiale et dans 27% des cas elle était faite après anti aromatasés.



La voie d'administration varie selon le type de la molécule, 5 de nos patientes étaient sous biphosphonates par voie orale et 18 par voie parentérale.



VII. Evolution :

Parmi les 15 patientes ayant des arthralgies récentes sous AI, 4 ont aggravé leur symptomatologie au fil du temps dont une seule a arrêté provisoirement son traitement par anti aromatasés.

Cette patiente avait à la fois des arthralgies, des douleurs osseuses et des myalgies, on a switché du létrozole vers l'exemestane, avec une amélioration de la symptomatologie après le Switch.

Une seule patiente ayant des myalgies diffuses a arrêté provisoirement son traitement par anti aromatasés après un délai d'un mois. L'évolution a été marquée par la disparition des symptômes à l'arrêt. Puis 2 mois après, on a Switché d'anti aromatasés chez cette patiente du letrozole vers l'exemestane. Après le switch, la symptomatologie s'est améliorée.

DISCUSSION

I. Les manifestations articulaires :

1) Caractéristiques des arthralgies :

La particularité de notre étude c'est que 76% des malades ont fait apparaître des arthralgies. Tandis que l'incidence des arthralgies dans les essais cliniques est de 15 à 25% [86].

Nos patientes étaient ménopausées depuis 6ans, ceci pourrait expliquer l'incidence élevée des arthralgies puisque dans une étude menée par Mao JJ, les femmes ménopausées depuis moins de 5 ans développaient moins d'arthralgies que celles ménopausées depuis plus de 10 ans [87].

Dans notre étude, 36% des femmes étaient obèses et 42 % en surpoids, soit 78 % contre uniquement 22 % de femmes à IMC normal. Ce pourcentage important serait probablement impliqué dans l'incidence des arthralgies. Ce résultat rejoint la littérature puisque dans une étude anglaise, les femmes ayant un IMC > 30 kg/ m² rapportaient beaucoup plus d'arthralgies que les autres femmes [88].

Dans notre étude nous avons remarqué que les femmes plus âgées étaient moins arthralgiques que les femmes moins âgées, ceci peut être du au seuil de tolérance chez elles.

Le délai moyen d'apparition des arthralgies chez nos patientes par rapport à la prise des anti aromatasés était de 6 mois, ce résultat rejoint celui des études où les symptômes apparaissent avec un pic de fréquence à 6 mois et pour la majorité d'entre eux, au cours des deux premières années [86].

Les arthralgies prédominaient chez nos patientes au niveau des genoux, des mains et poignets, des hanches et au niveau des coudes. Cette répartition pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de la gonarthrose chez les femmes âgées.

Ce résultat rejoint celui de la littérature, dans une étude transversale conduite chez 200 femmes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, Crew et Al ont montré que

50 % des femmes rapportent des douleurs musculosquelettiques qui prédominent aux mains, aux genoux et au rachis [89].

2) 25 OH vitamine D et arthralgies :

Dans notre étude, 77% des patientes avaient une insuffisance en vitamine D, ce résultat rejoint l'étude faite par une équipe marocaine, qui a trouvé une hypovitaminose chez environ 91 % des femmes marocaines en bonne santé. L'étude a été faite en pleine période estivale chez des patientes âgées entre 24 et 77 ans [90].

Cette insuffisance pourrait être liée à l'âge, puisqu'une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un jeune de 20 ans [91][92].

Elle peut aussi être liée au pigment de la peau (la mélanine) qui pourrait réduire la synthèse de la vitamine D, ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire.

Le poids, à travers l'IMC et la quantité de masse grasse, affecte également la biodisponibilité de la vitamine D par effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse [93].

La synthèse cutanée de la vitamine D est également influencée par certaines habitudes vestimentaires notamment les vêtements trop couvrants chez les femmes marocaines et par conséquent, le manque d'exposition solaire même si l'ensoleillement est important au Maroc [94].

Tous ces facteurs peuvent avoir une relation avec le taux élevé de l'hypovitaminose D de nos patientes.

Ce résultat est concordant avec les nouvelles recommandations GRIO 2011 qui considèrent que les patientes sous anti aromatases doivent bénéficier systématiquement du dosage de la vitamine D [95].

Récemment, un essai clinique a montré que l'insuffisance en vitamine D était un facteur de risque des douleurs musculosquelettiques et qu'une supplémentation en vitamine D peut réduire l'incidence de ces symptômes à coté de son effet connu protecteur contre la perte osseuse [96].

3) Les traitements utilisés :

Lors de la prescription des anti aromtases, nous avons prévenu nos patientes de la probabilité élevée de survenue de douleurs articulaires.

31% de nos patientes étaient sous AINS et antalgiques. Dans la littérature les médicaments les plus largement utilisés sont les AINS (avec une prise au coucher de façon à atténuer les manifestations inflammatoires au réveil). .

3 de nos malades ont eu une dépression ; dans la mesure où la dépression ou le manque de sommeil augmente la sensibilité à la douleur, le traitement anti dépresseur ou par un sédatif/hypnotique pourrait améliorer la composante douleur des arthralgies.

Nous avons encouragé nos malades à avoir une activité physique régulière puisqu'elle s'associe à des taux circulants bas de CRP et Interleukine 6 [97].

4) Evolution sous anti aromatasés :

Parmi nos patientes qui ont fait apparaître des arthralgies, 4 seulement ont aggravé leur symptomatologie au fil du temps dont une seule a arrêté provisoirement son traitement. On a switché d'anti aromatasés chez cette patiente avec une bonne évolution clinique. Une seule patiente ayant des myalgies diffuses a arrêté provisoirement son traitement et le Switch était différé à 2 mois. La particularité de notre étude c'est qu'aucune patiente n'a arrêté définitivement les anti aromatasés puisque l'intensité des douleurs était légère à modérée.

Dans une étude conduite chez 77 femmes atteintes d'un cancer du sein traitées avec l'anastrozole, 4 patientes ont interrompu leur traitement car les arthralgies étaient invalidantes et ne répondaient pas au traitement proposé [98][99].

II. Les manifestations osseuses :

1) Douleurs osseuses :

Dans notre étude l'incidence des douleurs osseuses est de 65% ; dans 85% des cas il s'agissait de douleurs osseuses mécaniques avec une nette prédominance axiale lombaire, 67% d'entre elles se traduisaient sur les radiographies standards par un pincement discal. Les douleurs osseuses peuvent être en rapport avec l'insuffisance en vitamine D. La composante dégénérative particulièrement lombaire pourrait être également un facteur contributif.

2) Caractéristiques de la DMO :

L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui ne se révèle qu'au stade de complication fracturaire. Il est donc primordial de poser un diagnostic précoce avant le stade de complication.

Nous avons retrouvé une ostéopénie chez 21 patientes soit 49% et une ostéoporose a été retrouvée chez 13 patientes soit 30% des cas.

Ce résultat concorde avec celui de l'étude nationale qui a trouvé que 30% des femmes de plus de 50 ans sont ostéoporotiques [100][101].

3) 25 OH vitamine D et DMO :

Notre étude a montré que 77% des patientes avaient une insuffisance en vitamine D et que 30 % étaient ostéoporotiques.

Dans une étude, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 50 à 60% chez les femmes ostéoporotiques[102].

Chez les patients sollicitant un avis pour ostéoporose, près de 72% ont une insuffisance en vitamine D.

L'hypovitaminose D est considérée comme génératrice d'ostéoporose par le biais de la réaction parathyroïdienne, de la sarcopénie, et le risque des chutes ce qui augmente le risque fracturaire [95].

4) Traitements utilisés :

a) hygiène de vie :

Nous avons encouragé nos patientes à faire du sport. Une étude menée sur 4 ans concernant 68 femmes ménopausées a montré que la DMO a été maintenue chez les femmes qui faisaient de l'aérobic et des exercices de résistance, on a noté une baisse de DMO de 2 à 3 % pendant la même période dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) [103]. Une méta-analyse de 18 essais contrôlés et randomisés a constaté que l'aérobic, la perte de poids et les exercices de résistance augmentaient la DMO lombaire [104].

b) calcium et vitamine D :

Une hypocalcémie a été notée chez 4 de nos malades (soit 11%), 51% de nos malades ont été mises sous calcium et 62% sous vitamine D.

Dans une étude, on a démontré que la valeur initiale de la vitamine D est prédictive de la perte osseuse au fémur à 6 mois chez les femmes sous anti aromatasés [105].

Toutes les femmes qui débuteront un traitement par anti aromatasés devront recevoir du calcium+vitamine D selon les recommandations de l'ASCO. Elles doivent également bénéficier d'un screening de l'hypovitaminose selon les recommandations du GRIIO 2011[95].

c) biphosphonates :

49% de nos malades ont été mises sous biphosphonates, deux patientes étaient sous alendronate (9%), 3 patientes sous risédronate (13%) et chez 18 patientes (78%) on a démarré l'acide zolédronique.

Dans les deux grands essais Z-FAST et ZO-FAST, l'acide zolédronique a été administré à la dose de 4mg par voie parentérale tous les 6mois pendant 5 ans. Il a montré beaucoup d'avantages [106][107].

A l'instar de l'ostéoporose post ménopausique, l'alternative thérapeutique à un traitement annuel par acide zolédronique (5mg) semble utile mais le manque d'études randomisées et l'absence d'autorisation de mise sur le marché limite cette utilisation.

D'autres biphosphonates et d'autres horaires peuvent être aussi prescrits. Au cours de petits essais chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein sous anti aromatasés, le risédronate et l'ibandronate oral ont été efficaces dans la réduction de la perte osseuse [108][109].

5) Perspectives thérapeutiques :

Dans un essai de 2 ans randomisé, une dose de 60mg en sous cutané tous les 6 mois de dénosumab (anticorps monoclonal humanisé qui réduit l'ostéoclastogénèse) a amélioré les DMO lombaire et fémorale chez des femmes ménopausées par rapport à celles sous placebo.

Pour les patientes qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux biphosphonates par voie orale ou parentérale, le dénosumab est une nouvelle arme thérapeutique [110].

III. Limites de l'étude :

Notre étude ne permet pas d'évaluer la vraie prévalence des douleurs articulaires et osseuses liées aux antiaromatases à cause du manque de précision dans la description de ces douleurs; il peut s'agir d'arthrose, d'arthralgie ou de myalgies. Une seule patiente peut avoir à la fois des arthralgies, des myalgies et des douleurs osseuses sans distinguer l'une de l'autre.

Deux de nos patientes n'avaient pas de DMO initiales et uniquement 20 patientes avaient des DMO à une année, ce qui nous empêche d'établir un suivi pertinent des patientes et de savoir si il ya ou pas une bonne réponse aux traitements.

Dans notre série, le dosage de la vitamine D a été fait chez 26 patientes uniquement. Ce qui nous empêche d'avoir une idée sur les patientes ayant des insuffisances et la nécessité de les supplémenter en Vitamine D.

D'autre part le faible effectif ne nous a pas permis d'établir un lien entre les arthralgies et les différents facteurs de risque publiés dans la littérature

CONCLUSION

La prise en charge des manifestations ostéo-articulaires des patientes sous anti aromatases doit être multi disciplinaire incluant oncologues et rhumatologues.

Toutes les patientes ménopausées initiant un traitement par anti aromatases devront bénéficier d'une consultation rhumatologique, d'un bilan biologique notamment un dosage de la vitamine D, d'une DMO et devront recevoir une supplémentation vitamino-calcique.

Une DMO est recommandée tous les 2 ans après le début des anti aromatases afin d'optimiser la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein.

Un traitement par biphosphonates doit être envisagé chez les patientes ostéopéniques ayant des facteurs de risque de fracture afin d'éviter la progression vers une ostéoporose. La découverte d'une ostéoporose au début du traitement par anti aromatases doit être traitée selon les recommandations internationales. Les traitements de l'ostéoporose ne sont prescrits qu'après avoir corrigé une éventuelle carence en calcium et/ou vitamine D.

Lorsque les manifestations rhumatologiques sont sévères en particulier dans les cas où l'interruption du traitement est envisagée, l'avis d'un rhumatologue est nécessaire afin d'envisager des examens complémentaires et adapter le traitement. Le Switch des anti aromatases peut constituer une alternative possible dans certaines circonstances.

RESUMES

Résumé

Les anti aromatases sont des traitements efficaces des cancers du sein chez la femme ménopausée. Cependant, ils exposent à des manifestations rhumatologiques qui peuvent conduire à des arrêts thérapeutiques, ils exposent également à un risque accru d'ostéoporose et de fractures à plus long terme.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la prévalence des arthralgies et aux facteurs de risque de fractures chez les patientes traitées pour cancer du sein.

Parmi nos 45 malades inclus dans cette étude, 76% ont fait apparaître des manifestations rhumatologiques. 76% des patientes souffraient d'arthralgies, 65% présentaient des douleurs osseuses et 18% des myalgies.

Dans notre étude, 77% des patientes souffraient d'hypovitaminose D. La vitamine D a un rôle indéniable dans le métabolisme osseux et musculaire. Devant la prévalence importante de l'insuffisance en vitamine D et la fréquence des complications musculosquelettiques, on devrait demander un bilan biologique à toutes les femmes initiant un traitement par anti aromatases afin de rechercher et corriger une hypovitaminose.

Nous avons retrouvé une ostéopénie chez 21 de nos patientes (49%) et une ostéoporose chez 13 patientes (30%).

D'où l'intérêt d'une bonne évaluation du risque fracturaire (par recherche de facteurs de risque cliniques et par ostéodensitométrie) chez toutes les femmes recevant les anti aromatases afin de dépister et traiter une ostéoporose pré existante.

ABSTRACT

Aromatase inhibitors are effective treatment for breast cancers in postmenopausal women. However, they expose to rheumatic manifestations which may lead to therapeutic stop, they also expose to an increased risk of osteoporosis and fractures in the longer term.

In our work, we studied the prevalence of arthralgia and fracture risk in patients treated for breast cancer.

Of the 45 patients included in this study, 76% had rheumatic manifestations. 76% of patients presented with arthralgia, 65% had bone pain and 18 % had myalgia.

In our study, 77% patients suffered from hypovitaminosis D. Vitamin D had an undeniable role in bone metabolism and muscle. Because of the high prevalence of vitamin D deficiency and frequency of musculoskeletal complications, we should seek a biological assessment for all women initiating treatment with an aromatase inhibitors to search and treat a hypovitaminosis.

In our study, we found osteopenia in 21 of patients (49%) and osteoporosis in 13 patients (30%).

Hence the value of a good assessment of fracture risk (clinical risk factors and BMD) in all women receiving aromatase inhibitors to detect and treat pre existing osteoporosis.

ملخص

الأدوية المضادة لإنزيم الأروماتاز هي علاج فعال لسرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس . ومع ذلك، لها أعراض روماتيزمية قد تؤدي إلى وقف العلاج، و قد تعرض أيضا إلى زيادة خطر ترقق العظام والكسور على المدى الطويل.

في عملنا هذا قمنا بدراسة مدى انتشار آلام المفاصل وخطر كسر العظام عند المريضات اللواتي تعالجن من سرطان الثدي. من بين 45 حالة مدرجة في هذه الدراسة، 76% ظهرت عندهن أعراض روماتيزمية. 76% من المريضات تعانين من آلام مفصلية، 65% من آلام العظام و 18% آلام العضلات .

في دراستنا، عوز الفيتامين د يوجد عند 77% من المريضات.

للفيتامين د دور مهم في عملية استقلاب العظام و العضلات, لوحظ أن معدل انتشار نقص فيتامين (د) مرتفع وأن مضاعفات العضلات و العظام كثيرة لذلك لابد من تقييم بيولوجي لجميع النساء اللواتي ستتناولن الأدوية المضادة للأروماتاز, من أجل البحث عن العوز و إصلاحه .

في دراستنا وجدنا قلة العظم عند 21 مريضة (49%) و هشاشة العظام عند 13 مريضة

(30%).

و من هنا فلا بد من التقييم الجيد لخطر الكسر (عوامل خطر الكسر و قياس كثافة العظام) عند جميع النساء اللواتي يتلقين الأدوية المضادة للأروماتاز بهدف كشف و علاج ترقق العظام الموجود من قبل.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bulun SE, Lin Z, Zhao H et al. Regulation of Aromatase Expression in Breast Cancer Tissue. *Steroid Enzymes and Cancer: Ann. N.Y. Acad. Sci* 2009; 1155: 121-131
2. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hisnshelwood MM et al, Aromatase expression in health and disease . *Recent Prog Horm Res* 1997 ;52 :185 -213 Antiaromatases P Pujol, J Bringer. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 90-A-32
3. Florence .Trémollières Conséquences osseuses des inhibiteurs de l'aromatase et place des biphosphonates
4. Simpson ER ,Mahendroo MS , Means GD , Kilgore MW ,Corbin CJ,Mendelson CR. Tissue specific promoteurs regulate aromatase cytochrome P450 expression .*Clin chem* 1993 ; 39 :317 -324 Antiaromatases P Pujol, J Bringer. *Encyclopédie Médico-*
5. *Antiaromatases* P Pujol, J Bringer. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 90-A-32
6. Brueggemeier RW. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *Am J Ther* 2001; 8:333.
7. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2431.
8. Dixon JM. Exemestane: a potent irreversible aromatase inactivator and a promising advance in breast cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2:267.
9. Lønning PE. Pharmacology and clinical experience with exemestane. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:1897.
10. Geisler J, Lønning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95:75.

11. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:245.
12. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20:751.
13. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 1998; 56:1125.
14. Wiseman LR, Adkins JC. Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging* 1998; 13:321.
15. [http://www.europadonna.fr/_traitements/page_accueil_homonotherapie.html](http://www.europadonna.fr/_traitements/page_accueil_homonotherapie.html#Anchor-48213)
#Anchor-48213 définition de l'hormono-dépendance.
16. De Crémoux P. Aromatase inhibitors :pharmacological aspects . *Bull cancer* 2000 ; 87 :23 -9
17. http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/module10_item141C.pdf:
hormonothérapies des cancers.
18. De cremoux P, Dieras V,Poupon MF, Magdelenat H,sigal-Zafrani B, Fourquet A et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques *Bull Cancer* 2004 ; 91 :917-27

19. Budzar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqviste C, Vogel Clet et al. Anastrozole a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex study group. *J Clin Oncol* 1996,14 :2000-2011
20. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate; *J Clin Oncol* 1998; 16 :453-461
21. Gershanovich M, Chaudri H, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2,5 mg daily 0,5mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 :639-645
22. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J et al. Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. Results of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2000; 36(suppl4) :86-87
23. Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 2001; 19:2767.
24. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. (2006) Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 104: 87-91
25. Lee, JC and J C Healy, Normal sonographic anatomy of the wrist and hand. *Radiographies*, 2005. 25 (6) :p. 1577-90

26. Laroche M, Borg S, Lassoued S, et al. (2007) Joint pain with aromatase inhibitors; abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 34(11): 2259-63. Epub 2007 Oct 15
27. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2594-8.
28. Eckersell CB, Popper P, Micevych PE (1998) Estrogen-induced alteration of mu-opioid receptor immunoreactivity in the medial preoptic nucleus and medial amygdala. *J Neurosci* 18: 3967-76
29. Flores CA, Shughrue P, Petersen SL, et al. (2003) Sex-related differences in the distribution of opioid receptor-like 1 receptor mRNA and colocalization with estrogen receptor mRNA in neurons of the spinal trigeminal nucleus caudalis in the rat. *Neuroscience* 118: 769-78
30. Evrard H, Baillien M, Foidart A, et al. (2000) Localization and controls of aromatase in the quail spinal cord. *J Comp Neurol* 423: 552-64
31. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis, *Lancet Oncol* 2008; 9: 866-72
32. Sestak,I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATACtrial : a retrospective,exploratory analysis .*Lancet oncol* , 2008. 9 (9) : p 866-72
33. O Loustau, M Laroche, H Roche, J Vial, A Denis, S Borg, H Chiavassa-Gandois, JJ Raihac, N Sans Toulouse- France : Tenosynovites et traitement anti aromatasés.

34. Hernandez JL, Garces CM, Sumillera M et al. Aromatase Expression in Osteoarthritic and Osteoporotic Bone., *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1696–1700
35. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome the breast (2007) 16 ; 223-234
36. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients , *Journal of steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2009
37. Ribot C, Trémollières F, Pouillés JM. Aromatase and regulation of bone remodeling *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):37-42
38. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide: Pharmacologic Options. <http://www.nof.org/physguide/pharmacologic.htm> (4 October 2007, date last accessed).
39. World Health Organization. Technical Report Series 921: Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO 2003; 1–192.
40. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ* 2002; 167:1141.
41. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929.
42. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
43. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785.

44. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4042
45. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18:1439.
46. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1:S3.
47. Reproduced with permission from: Pant, S, Shapiro, CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss. *Drugs* 2008; 68:2591
48. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989.
49. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298:2761.
50. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297:387.
51. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721.
52. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375.
53. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993.

54. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767
55. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:857.
56. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997; 103:274.
57. Langlois JA, Visser M, Davidovic LS, et al. Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age. *Arch Intern Med* 1998; 158:990.
58. Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, et al. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004; 292:2890.
59. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259.
60. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155.
61. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:737.
62. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121:406.
63. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167:133.

64. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:203.
65. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis 1994; World Health Organization, Geneva.
66. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2787.
67. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164:1113.
68. National Osteoporosis Foundation. *America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation*. National Osteoporosis Foundation; 2002.
69. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2222
70. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385.
71. <http://www.shef.ac.uk/FRAX> Accessed February 6, 2009.
72. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581
73. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:417.

74. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033.
75. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009; 169:2087.
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339:b4229.
77. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437.
78. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
79. Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005; 36:22.
80. Kanis JA, Borgström F, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int* 2005; 16:15.
81. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, et al. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:1153.
82. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15:862.

83. Evaluation du risque de fracture d'après la communication présentée par T. Thomas T et C. Alexandre 54èmes Journées annuelles du Centre Viggo Petersen - L'Actualité Rhumatologique 2009 Paris, 26-27 mars 2009
84. The International Society for Clinical Densitometry, International Osteoporosis Foundation. 2010 Official Positions on FRAX.
<http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/Official%20Positions%20ISCD-IOF%20FRAX.pdf> (Accessed on July 11, 2011).
85. Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis. *J Clin Oncol* 2008; 26:5380.
86. Burstein H, J. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007; 16 : 223-234
87. Mao JJ, Stricker C, Bruner D et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-relates arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009 (sous presse).
88. Sestak,I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATACtrial : a retrospective,exploratory analysis .*Lancet oncol* , 2008. 9 (9) : p 866-72
89. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. (2007) Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aroma- tase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3877-83.
90. Allali F, EL Aichaoui S, Khazani H, et al .High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco /relationship to lifestyle, physical performance, bone markers , and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ;38 (6) :444-51.

91. Dawson-Hugues B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al.
IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4
92. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hugues B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:B369
93. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81
94. Allali F, EL Aichaoui S, Saoud B, maaroufi H, Abouqal R, Hajjaj- Hassouni N .The impact of clothing style on bone mineral density among post menopausal women in Morocco : a case-control study.*BMC Public Health* 2006 ;6 :135
95. Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gouvain, Thierry Thomas pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) La vitamine D chez l'adulte :Recommandations du GRIO : Mai 2011.
96. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119 (1):111-8.
97. Saxton JM, Daley A, Woodroffe N, et al. Study protocol to investigate the effect of a lifestyle intervention on body weight, psychological health status and risk factors associated with disease recurrence in women recovering from breast cancer treatment *BMC Cancer* 2006;6:35.

98. Presant CA, Bosserman KL, Upadhyaya G (2006) Aromatase inhibitor associated arthralgia and bone pain: frequency and characterization in clinical practice. ASCO2006. J Clin Oncol 24(18S), abstract 6137
99. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al.
(2006) Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res Treat 104: 87-91
100. El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S ,et al Bone mineral density of the spine and femur in a group of healthy Moroccan men . Bone 2009 ; 44(5) :965-9
101. El Maghraoui A, Guerboub AA, Achemlal L ,et al . Bone mineral density of the spine and femur in healthy Moroccan women ,J Clin Densitom 2006 ; 9 (4) :454-60
102. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L ,Chen YT .Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population .Curr Med Res Opin 2005 ; 21 (7) :1069-74
103. Kemmler W, Engelke K, von Stengel S et al. Long-term four-year exercise has a positive effect on menopausal risk factors: the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study. J Strength Cond Res 2007; 21: 232-239.
104. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD000333.
105. ASBMR 31st Annual Meeting A09003438 Low Vitamin D predicts bone loss in breast cancer patients on Aromatase Inhibitors
106. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:829.

107. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112:1001.
108. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6336.
109. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:2644.
110. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4875.

ANNEXES

Aggravation par AI : oui non

Récente :

Délai entre début du traitement/AI et les symptômes : mois

Type : Arthralgies Mk Imf RN RM

Arthrites

Siège :

Migration :

Bilatéralité: Symétrie :

Intensité : EVA

Aggravation avec le temps :

A l'origine d'un arrêt de traitement oui non

Douleurs osseuses :

Pré-existante :

Depuis :

Type : Mk Imf

Siège : axiale périphérique

Diffuses

Intensité :

Aggravation/AI :

Récentes :

Délai/début AI :

Type :

Siège :

Intensité :

Aggravation :

Survenue de Fracture non traumatique : site délai/AI :

Myalgies oui non

Explorations :

§ Radiologiques :

- Rx standard :

- Echographie

- IRM :

- DMO initiale : Tscore lombaire

Tscore fémoral : Dt Gche

- § Biologiques :
- | | |
|-----------------|------------------|
| -CRP : | -VS : |
| -AAN | - FR : |
| - Calcémie : | - Phosphorémie : |
| - PAL : | -Calciure 24 H : |
| - 25 OH vit D : | |

§ EMG :

Traitement utilisé :

- AINS :

- antalgiques :

- anti dépreseurs :

- opiacés :

- Calcium :

- Vit D :

- bisphosphonates : molécule dose

- Initiale après/AI : délai

- Autres :

- Amélioration/TTT :

Evolution :

Arrêt AI : Délai cause :

Disparition symptômes après arrêt : délai :

Switch vers un autre AI

Lequel

évolution après switch

DMO à 1 an : Tscore lombaire :

Tscore fémoral :Dt

Gche