



Année 2022

Thèse N° 048/22

**TROUBLES DE LA DÉMINÉRALISATION OSSEUSE CHEZ LES PATIENTES  
ATTEINTES DE CANCER DU SEIN SOUS ANTI AROMATASE  
(à propos de 57 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/02/2022

PAR

**M. HAJJI AYOUB**

Né le 02 Mai 1995 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Cancer du sein- Anti-aromatases- Déminéralisation osseuse- Douleurs osseuses-  
Hypovitaminose D

**JURY**

<b>M. FETOHI MOHAMED</b> .....	<b>PRÉSIDENT</b>
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
<b>M. BAZINE AZIZ</b> .....	<b>RAPPORTEUR</b>
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
<b>M. EDDOU HICHAM</b> .....	} <b>JUGES</b>
Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	
<b>M. ZINBI ALI</b> .....	
Professeur agrégé de Médecin interne	
<b>M. SINAA MOHAMED</b> .....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologie	

# PLAN

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>9</b>
I.    TYPE DE L'ETUDE .....	10
II.   OBJECTIF DE L'ETUDE.....	10
III.  CRITÈRES D'INCLUSION .....	11
IV.  CRITÈRES D'EXCLUSION.....	11
V.   RECUEIL DE DONNÉES .....	11
<b>RESULTAT</b> .....	<b>12</b>
I.    DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	13
1.  NOMBRE DE CAS RAPPORTÉ .....	13
2.  AGE.....	14
3.  STATUT HORMONAL.....	15
4.  DIAGNOSTIC DU CANCER.....	16
II.   CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES .....	17
1.  Manifestations cliniques préexistantes.....	18
1.1.  Fréquence des douleurs préexistantes .....	18
1.2.  Localisation de la douleur préexistante.....	19
2.  Manifestation cliniques récentes .....	21
2.1.  Fréquence des manifestations cliniques récentes .....	21
2.2.  Caractère des douleurs osseuses récentes .....	22
2.3.  Durée d'apparition des signes osseux .....	23
2.4.  Caractère des douleurs articulaires récentes .....	23
2.5.  Délai d'apparition des troubles articulaires .....	24

---

III. CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES .....	25
1. Ostéodensitométrie initiale.....	25
2. Ostéodensitométrie post anti aromatase.....	26
IV. CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES.....	28
1. 25 OH D3.....	28
2. CALCÉMIE.....	29
V. TRAITEMENTS DES TROUBLES OSTÉOARTICULAIRES .....	30
VI. EVOLUTION .....	32
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>33</b>
I. REVUE DE LITTERATURE .....	34
1. CANCER DU SEIN HORMONODEPENDANT .....	34
2. L’HORMONOTHERAPIE .....	37
3. ANTI AROMATASE.....	39
3.1. L’aromatase .....	39
3.2. Mécanisme d’action .....	40
4. Troubles de la déminéralisation osseuse.....	46
4.1. Facteurs de risques .....	47
4.2. Ostéoporose secondaire aux anti aromatases .....	47
4.3. Physiopathologie de l’ostéoporose induite.....	48
4.4. Densitométrie osseuse DMO.....	49
4.5. Bilan biologique .....	50
5. Nombre de patientes .....	51
6. L’âge.....	51
7. Statut hormonal .....	52
8. Taille tumorale .....	52

---

9. Statut ganglionnaire .....	52
10. Traitements reçus .....	53
10.1. Chirurgie .....	53
10.2. Radiothérapie.....	53
10.3. Chimiothérapie .....	53
11. LA PRISE DE L'ANTI AROMATASE .....	55
12. TROUBLES DE LA DEMINERALISATION OSSEUSE.....	55
II. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	64
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>82</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- AA** : anti aromatase
- RH** : Récepteurs hormonaux
- RE** : Récepteurs œstrogénique
- RP** : Récepteurs progestatifs
- HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- IMC** : Indice de masse corporelle
- ODM** : Ostéodensitométrie
- DMO** : Densité minérale osseuse
- ATAC** : Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination
- RTH** : Radiothérapie
- CMT** : Chimiothérapie
- AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Au Maroc, comme dans de nombreux pays en voie de développement, l'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté, et figure parmi les principales causes de mortalité liées au cancer. La curabilité de ce type tumoral est en augmentation, grâce aux programmes de dépistage et aux progrès thérapeutiques, qui ont certes augmenté la survie des patients.

L'hormonothérapie est un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-sensible. On parle de cancer hormono-sensible lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour l'œstrogène ou la progestérone. Les inhibiteurs de l'aromatase sont de plus en plus utilisés chez la femme ménopausée.

Les inhibiteurs de l'aromatase de la troisième génération sont utilisés pour le traitement du cancer du sein depuis les années 90. Il existe deux types des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein : l'inhibiteur stéroïdien irréversible, Exémestane, et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles, Létrozole et Anastrozole.

Les anti aromatases 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.

Les troubles de déminéralisations osseuses étant très fréquents imposent une 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 préexistante méconnue.

Les patientes ayant une ostéopénie marquée ou déjà une ostéoporose nécessitent souvent un traitement par Bisphosphonate qui a une forte action ostéoclastique.

L'impact osseux des inhibiteurs de l'aromatase est délétère mais il ne faut pas sous-estimer les douleurs musculaires et articulaires qui sont fréquemment rapportées, à savoir : arthralgies, 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 notre étude était d'étudier le rôle des inhibiteurs de l'aromatase dans l'induction de troubles de déminéralisation osseuse chez les patientes atteintes de cancer du sein, à travers une étude rétrospective réalisée au sein du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 2 ans du 1<sup>er</sup> Janvier 2019 au 31 Décembre 2020.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. TYPE DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les troubles de déminéralisation osseuse induits chez les patientes mises sous anti aromatasés, qui a concerné 57 patientes dont les dossiers ont été colligés au service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 2 ans du 1<sup>er</sup> Janvier 2019 au 31 Décembre 2020.

## **II. OBJECTIF DE L'ETUDE**

### **Objectif principal :**

Évaluation du risque des troubles de déminéralisation osseuse chez les patientes atteintes de cancer du sein mises sous anti aromatase définit par les critères suivants :

- Présence de signes cliniques évocateurs : Douleurs osseuses et articulaires.
- Diminution de la densité osseuse sur ostéodensitométrie
- Mesure de la 25 OH D3 : insuffisance ou carence en vitamine D

### **Objectifs secondaires :**

- Étude des facteurs de risque de déminéralisation osseuse chez ces patientes
- Évaluer l'efficacité des traitements proposés pour lutter contre les signes cliniques et radiologiques de la déminéralisation osseuse

### **III. CRITÈRES D'INCLUSION**

Nous avons inclus dans notre étude toute patiente suivie pour cancer du sein, sous anti aromatase

### **IV. CRITÈRES D'EXCLUSION**

Nous avons exclu de notre étude les patients de sexe masculin, les patientes qui n'ont pas reçu un anti aromatase ainsi les dossiers médicaux incomplets ou introuvables

### **V. RECUEIL DE DONNÉES**

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein. Dans un second temps, nous avons sélectionné les dossiers répondants à nos critères d'inclusion. Finalement nous avons utilisé le logiciel Excel pour la saisie des données.

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci-dessous). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données générales de chaque patiente.
- Les caractéristiques clinico-pathologiques .
- Les traitements reçus .
- La surveillance de la densité osseuse durant le traitement.
- Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.

# RESULTAT

## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### 1. NOMBRE DE CAS RAPPORTÉ

Parmi 113 dossiers recueillis, nous avons retenu 57 qui ont répondu à nos critères d'inclusion. Parmi ces 57 patientes, 42 cas ont été traité pour un cancer du sein en adjuvant, alors que 15 sont traitées en phase de métastases dont 9 présentaient des métastases osseuses.

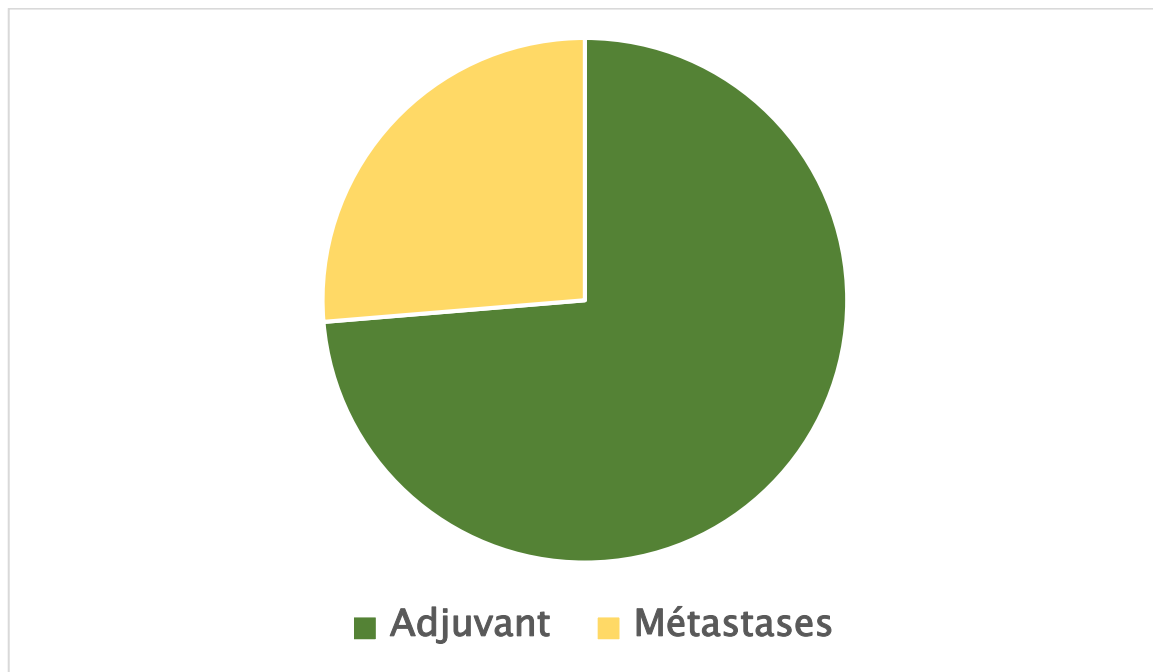


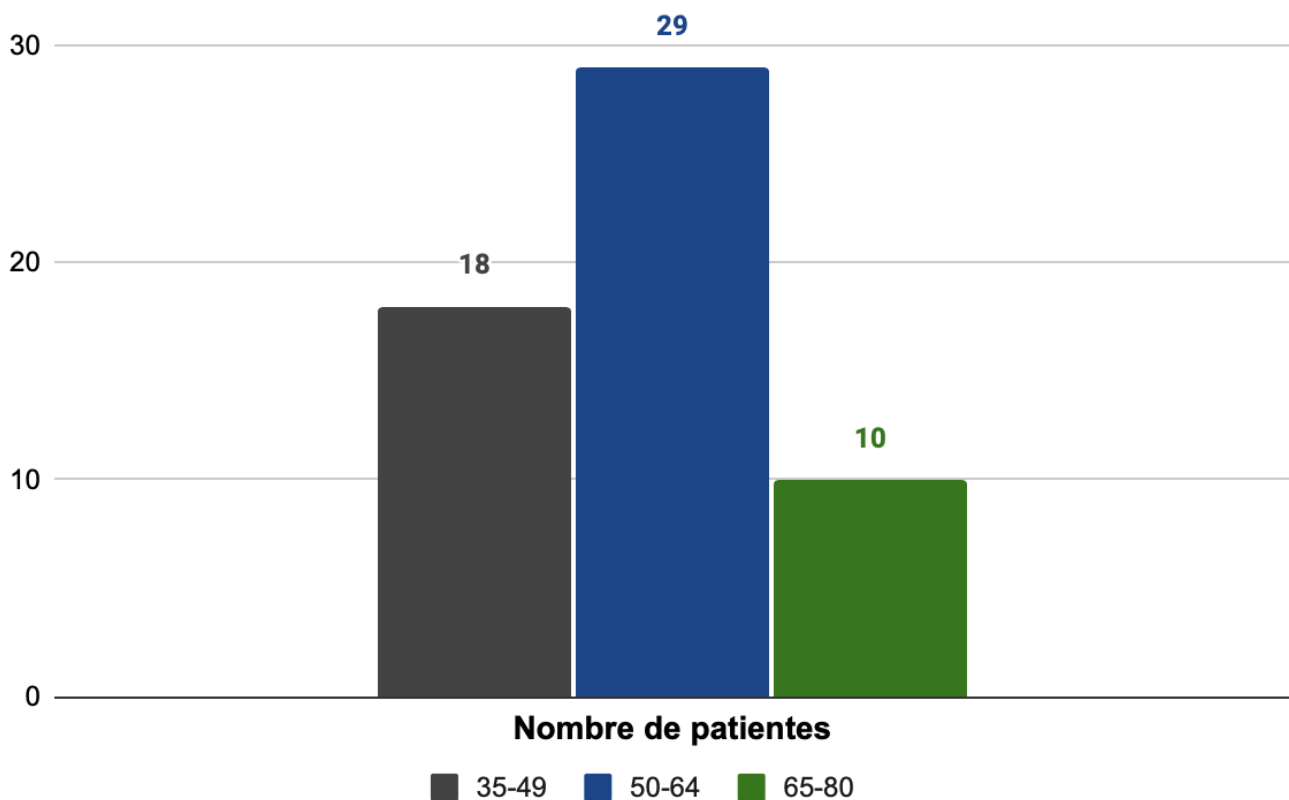
Figure 1 : Répartition des patientes selon le traitement adjuvant ou métastatiques

## 2. AGE

L'âge de nos patientes variait entre 35 ans et 80 ans avec un âge moyen de 58 ans, et une prédominance de la tranche d'âge de 50 à 64 ans chez 29 patientes représentant ainsi 51%.

**Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'âge**

	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	35 ans	80 ans	58 ans



**Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge**

### 3. STATUT HORMONAL

Le statut hormonal a été évalué chez toutes les patientes. 17 d'entre elles ont été encore en activité génitale au moment du diagnostic (soit 30%) , alors que 40 ont été ménopausées (soit 70%).

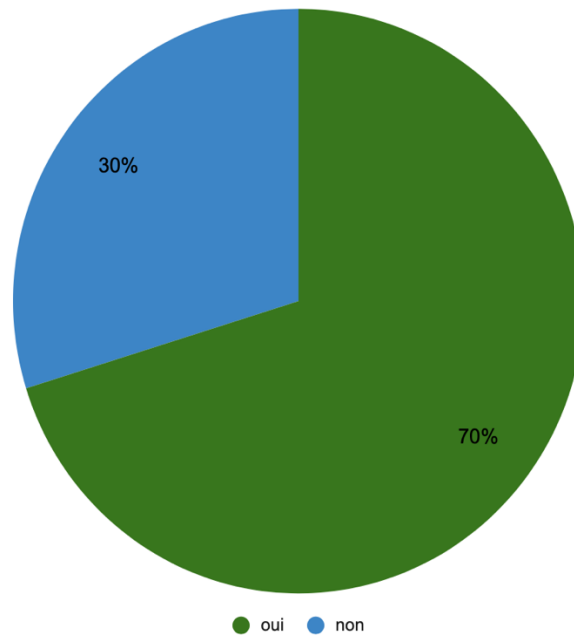


Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut de la ménopause

Toutes les patientes qui ont été en activité génitale lors du diagnostic ont subi une ménopause chimio-induite.

#### 4. DIAGNOSTIC DU CANCER

Le diagnostic de cancer a été fait chez nos patientes entre 2000 et 2020. Toutes les patientes avaient un cancer canalaire infiltrant et ont bénéficié d'une chirurgie mammaire avec curage ganglionnaire, d'une radiothérapie pour 51 d'entre elles et d'une chimiothérapie pour 53.

Toutes les patientes ont bénéficié d'hormonothérapie. 3 patientes ont reçu un traitement par le Tamoxifène, pendant au moins un an, avant de changer vers un anti aromatase.

Toutes les patientes de notre série ont été mises sous un anti aromatase. 41 ont pris le Létrozole soit 72%, et 16 ont pris l'Anastrozole soit 28%.

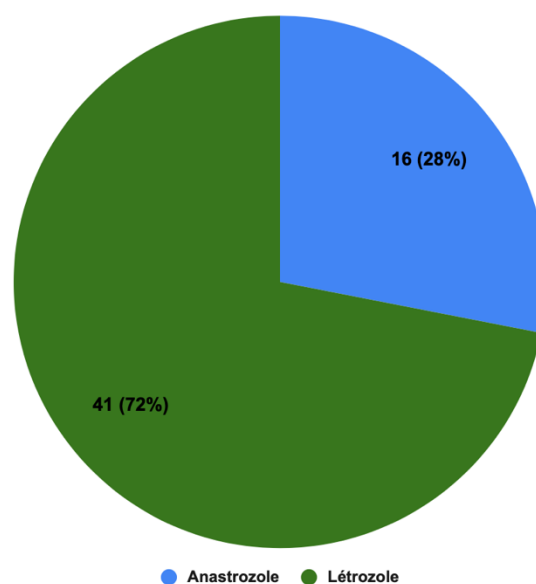


Figure 4 : Répartition des patientes selon l'AA pris

## II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Parmi les 57 patientes de notre série, 45 ont présenté des manifestation cliniques après la prise d'un anti aromatase. 29 d'entre elles avaient des manifestations préexistantes avant de démarrer un anti aromatase alors que 16 l'ont eu après avoir commencé un traitement par un anti aromatase.

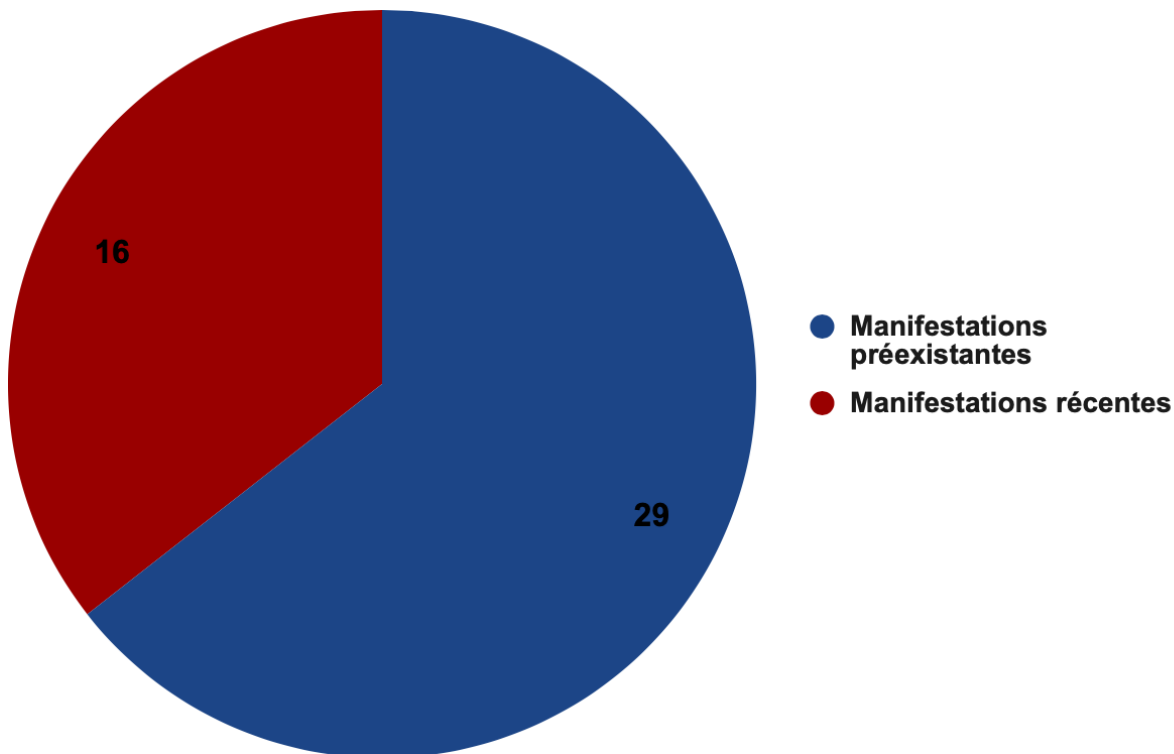


Figure 5 : Répartition des manifestations cliniques selon leurs période d'existence

## 1. Manifestations cliniques préexistantes

### 1.1. Fréquence des douleurs préexistantes

Dans notre série, 29 patientes présentaient des douleurs ostéoarticulaires au début de la prise en charge par anti aromatase (soit 51%), alors que 28 ne présentaient aucun signe clinique (soit 49%).

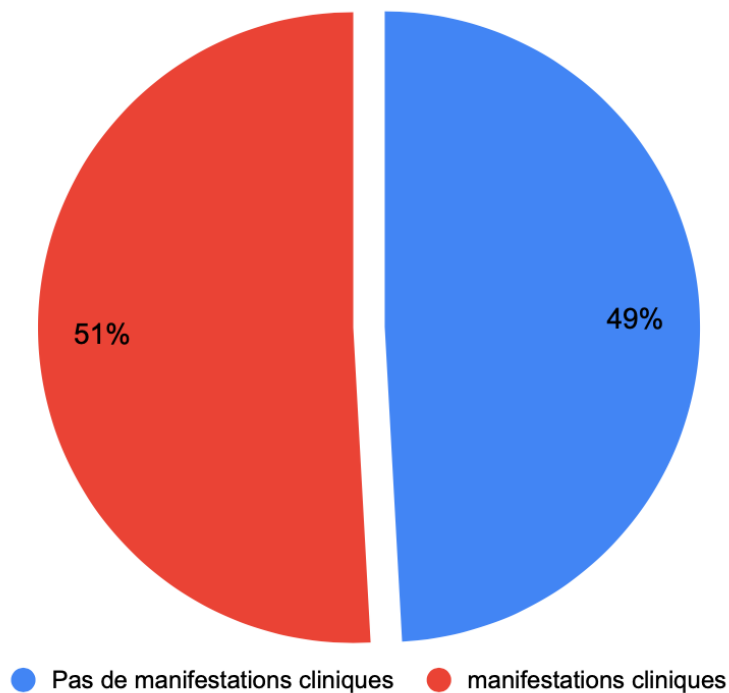


Figure 6 : Statut clinique avant la prise d'anti aromatase

## 1.2. Localisation de la douleur préexistante

Parmi les 29 patientes qui présentaient des douleurs initialement, 21 avaient des douleurs osseuses alors que 18 avaient des douleurs articulaires.

### i. Douleurs osseuses

21 patientes présentaient des douleurs osseuses, 16 avaient des douleurs axiales dont 11 ont des douleurs lombaires alors que 5 présentaient des douleurs dorsales. 3 avaient des douleurs périphériques et 2 d'entre elles avaient des douleurs diffuses.

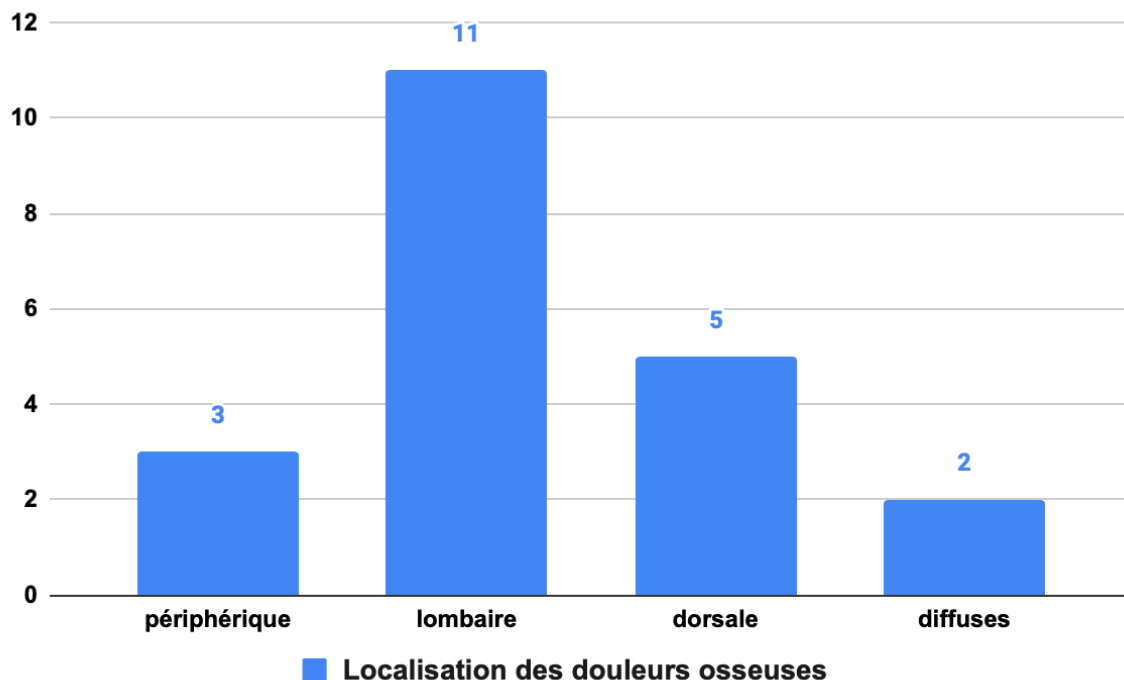


Figure 7 : Localisations des douleurs osseuses

ii. Douleurs articulaires préexistantes

18 patientes avaient des douleurs articulaires, dont 9 avaient des douleurs de la hanche, 5 des douleurs de l'épaule, 3 douleurs du poignet et 1 des talalgies.

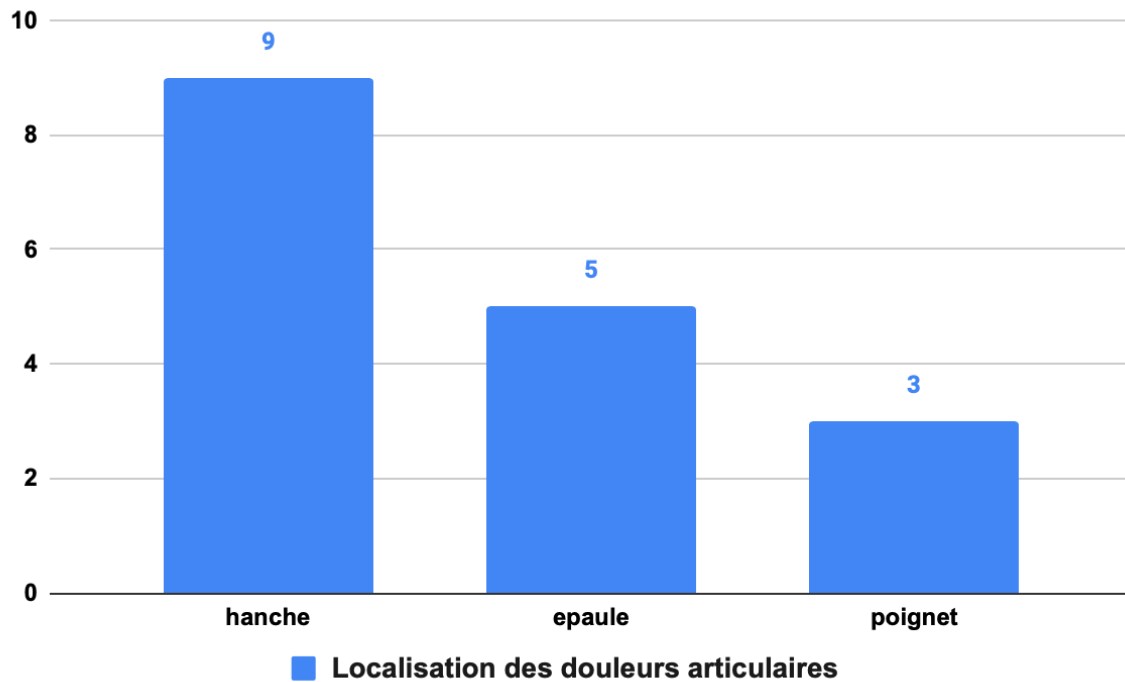


Figure 8 : Localisations des douleurs articulaires initiales

## 2. Manifestation cliniques récentes

### 2.1. Fréquence des manifestations cliniques récentes

45 patientes de notre série (soit 79%) ont présenté des manifestations cliniques après la prise des anti aromatasés dont 29 avec des manifestations préexistantes.

Chez les 29 patientes ayant des manifestations préexistantes, on a remarqué une aggravation sous anti aromatase chez 12 d'entre elles.

L'état clinique chez 20 patientes parmi 28 sans troubles initiaux a été marqué par l'apparition de douleurs osseuses.

25 d'entre elles ont présenté des douleurs osseuses (soit 55%), alors que 27 ont présenté des douleurs articulaires (soit 60%).

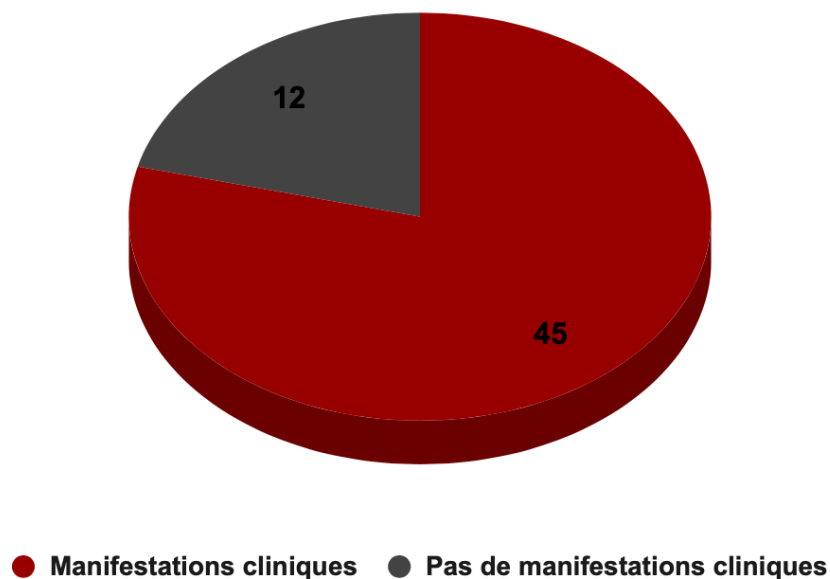


Figure 9 : Répartition des patientes selon la présentation de signes cliniques post thérapeutiques

## 2.2. Caractère des douleurs osseuses récentes

25 patientes ont présenté des douleurs osseuses après la prise d'anti aromatase. 16 avec des douleurs axiales (11 ont présenté des douleurs lombaires et 4 des douleurs dorsales), 4 avec des douleurs périphériques et 5 avec l'association des deux

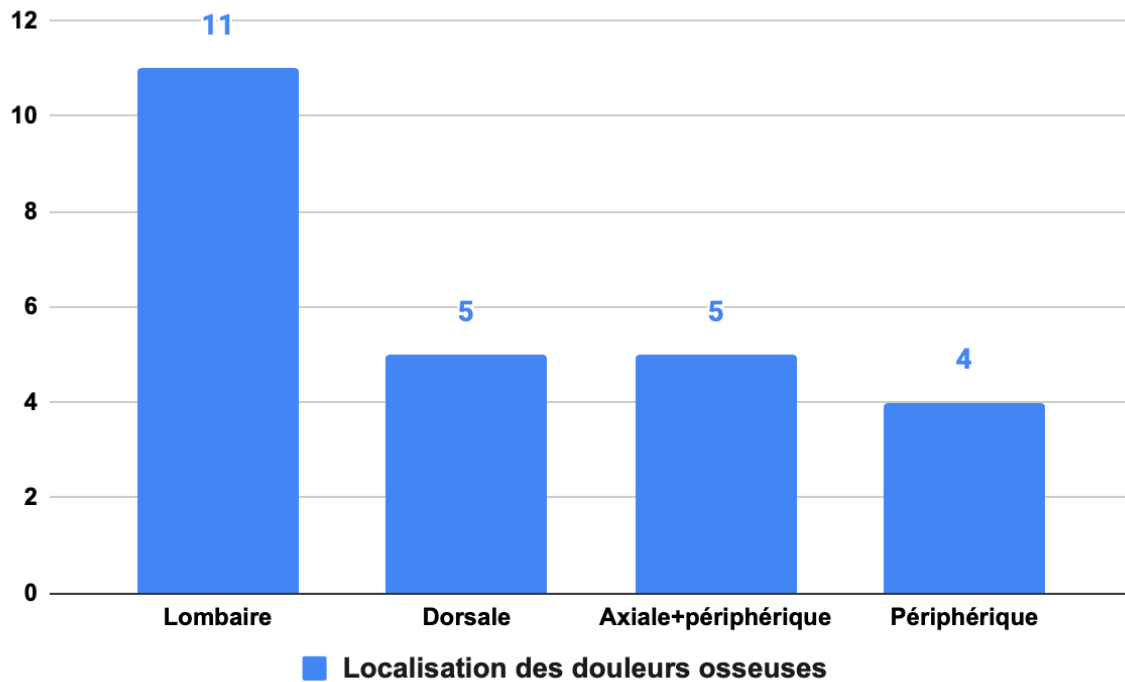


Figure 10 : Localisation des douleurs osseuses post anti aromatases

### 2.3. Durée d'apparition des signes osseux

Le délai moyen d'apparition des signes osseux est de 10 mois avec un étendu de 1 à 36 mois.

**Tableau 2 : Répartition des patientes selon la durée d'apparition des manifestations osseuses**

Délai d'apparition des signes	Nombre de patientes	Pourcentage
> ou = 10 mois	10	40%
< ou = 10 mois	15	60%

### 2.4. Caractère des douleurs articulaires récentes

27 patientes ont présenté des douleurs articulaires après mise sous anti aromatase (soit 60%). 7 avaient une atteinte de l'épaule, 2 atteinte du coude, 3 le poignet, 9 atteinte de la hanche, 4 le genou et 2 atteinte de la cheville.

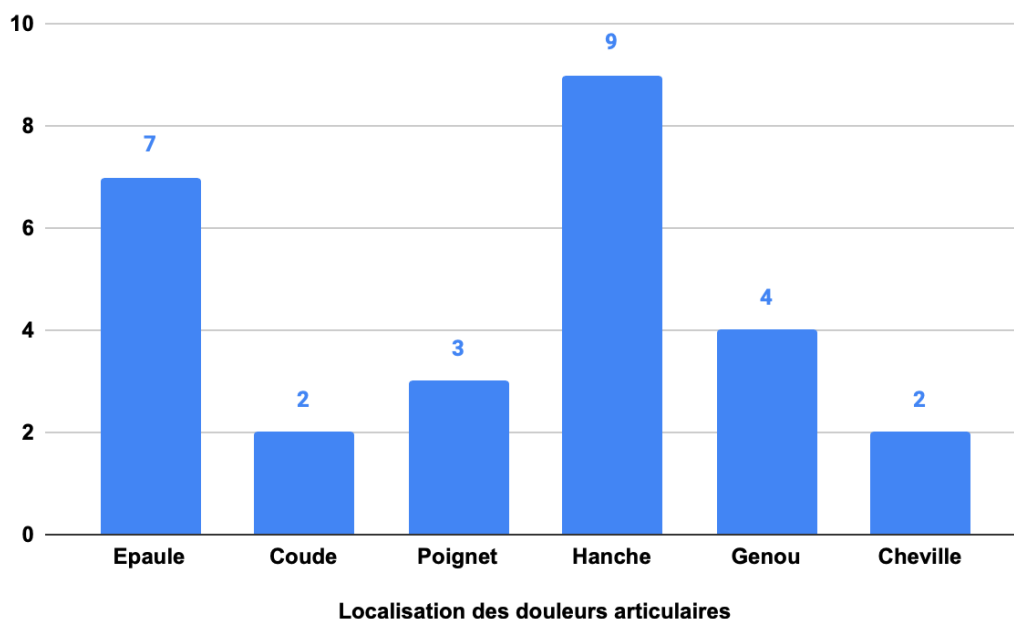


Figure 11 : Caractère des douleurs articulaires post anti aromatase

### 2.5. Délai d'apparition des troubles articulaires

Le délai moyen d'apparition des signes osseux est de 8 mois avec un étendu de 1 à 36 mois.

Délai d'apparition des signes	Nombre de patientes	Pourcentage
> ou = 8 mois	7	26%
< ou = 8 mois	20	74%

**Tableau 3 : Répartition des patientes selon la durée d'apparition des manifestations articulaires**

### III. CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES

Le suivi radiologiques de nos patientes a été assuré par l'ostéodensitométrie. 33 patientes (soit 58%) ont eu des lésions sur ODM initiale.

Après traitement par anti aromatase, 48 patientes ont présenté une ODM anormale.

#### 1. Ostéodensitométrie initiale

Parmi les 33 patientes avec des lésions sur ostéodensitométrie initiale, 20 (35%) ont présenté une ostéoporose alors que 13 (23%) ont eu une ostéopénie.

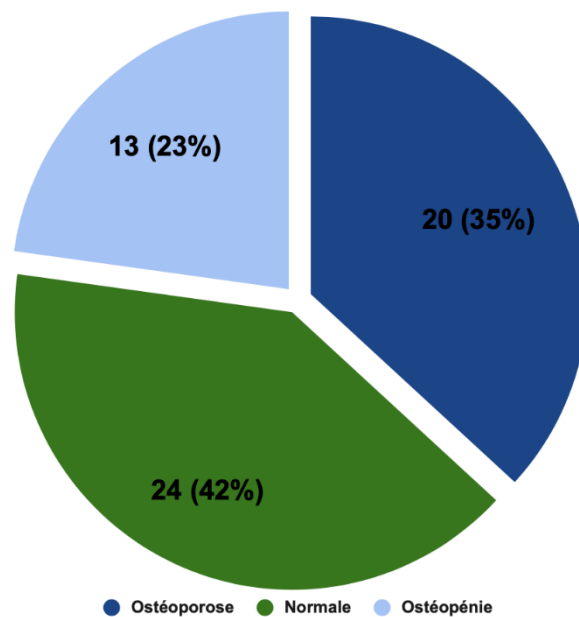


Figure 12 : Répartition des patientes selon leur ODM initiale

## 2. Ostéodensitométrie post anti aromatase

Un contrôle par ostéodensitométrie a été réalisé chez 56 patientes après traitement par anti aromatase dont la durée est étalée de 1 à 36 mois avec une moyenne de 10 mois. 30 (soit 54%) d'entre elles présentaient une ostéoporose alors que 18 (soit 32%) ont eu une ostéopénie sur ODM. Une ostéodensitométrie est revenue normale chez 8 (soit 14%) patientes.

Une patiente n'a pas bénéficié d'ostéodensitométrie de contrôle.

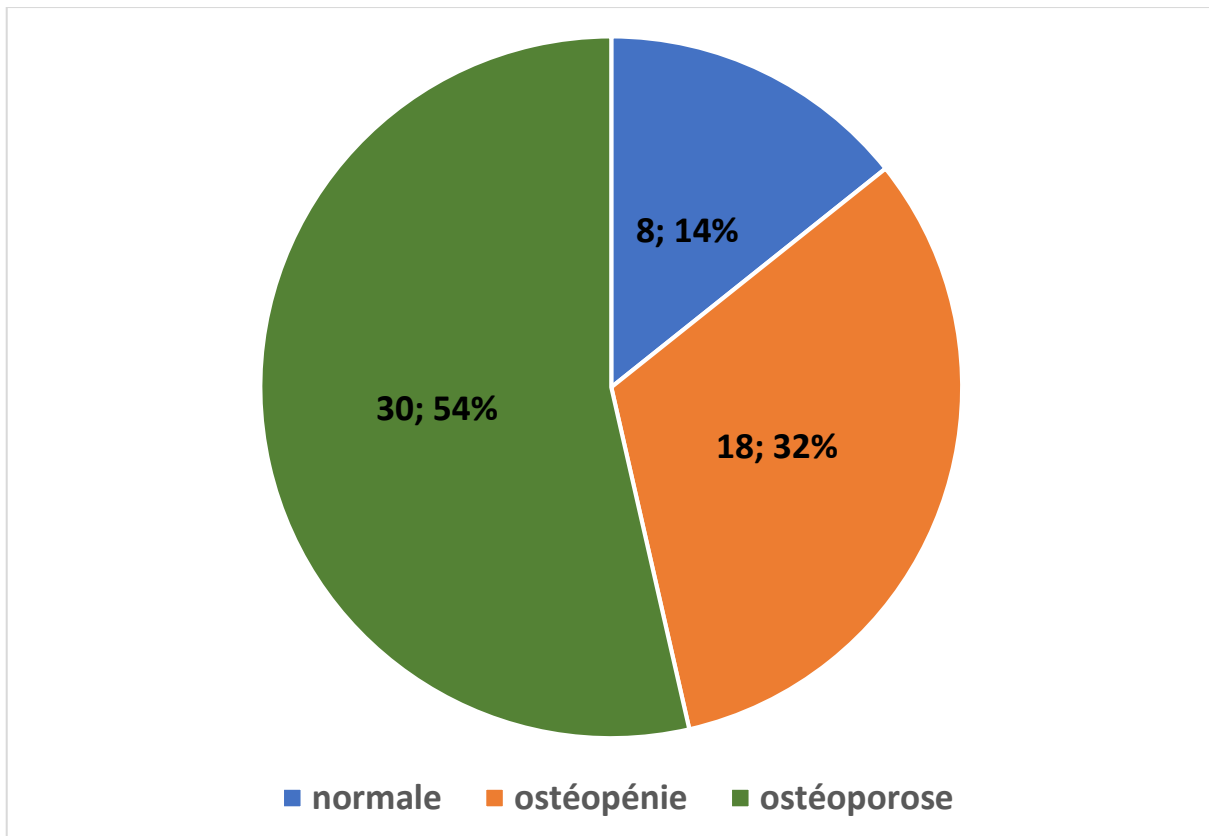


Figure 13 : Répartition des patientes selon leurs ODM de contrôle

Parmi les 24 patientes qui avaient une ODM normale au début du traitement par anti aromatase, 7 ont gardé une ODM de contrôle normale, 12 ont une ostéopénie et 4 une ostéoporose. Une patiente n'a pas bénéficié d'une ODM de contrôle après prise d'anti aromatase.

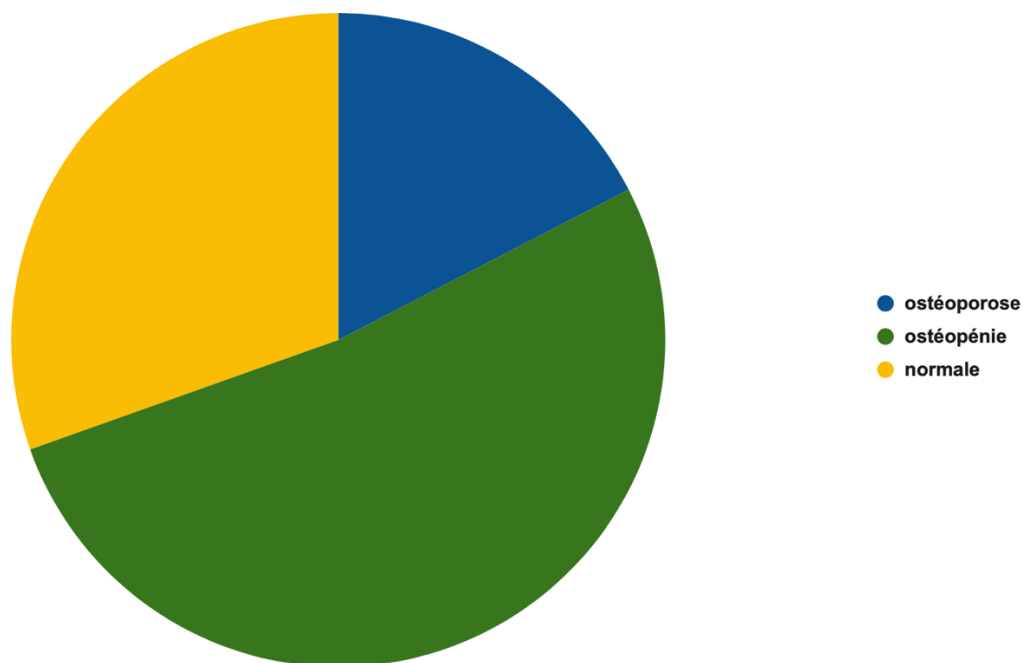


Figure 14 : Répartition des patientes avec une ODM initiale normale selon leur ODM de contrôle

## IV. CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

### 1. 25 OH D3

Parmi les 38 patientes qui ont bénéficié d'un dosage de la 25-OH-D3, 20 ont une carence en vitamine D, 7 ont une insuffisance alors que 11 ont eu un résultat normal. 19 patientes de notre série n'ont pas bénéficié d'un dosage de la 25-OH-D3.

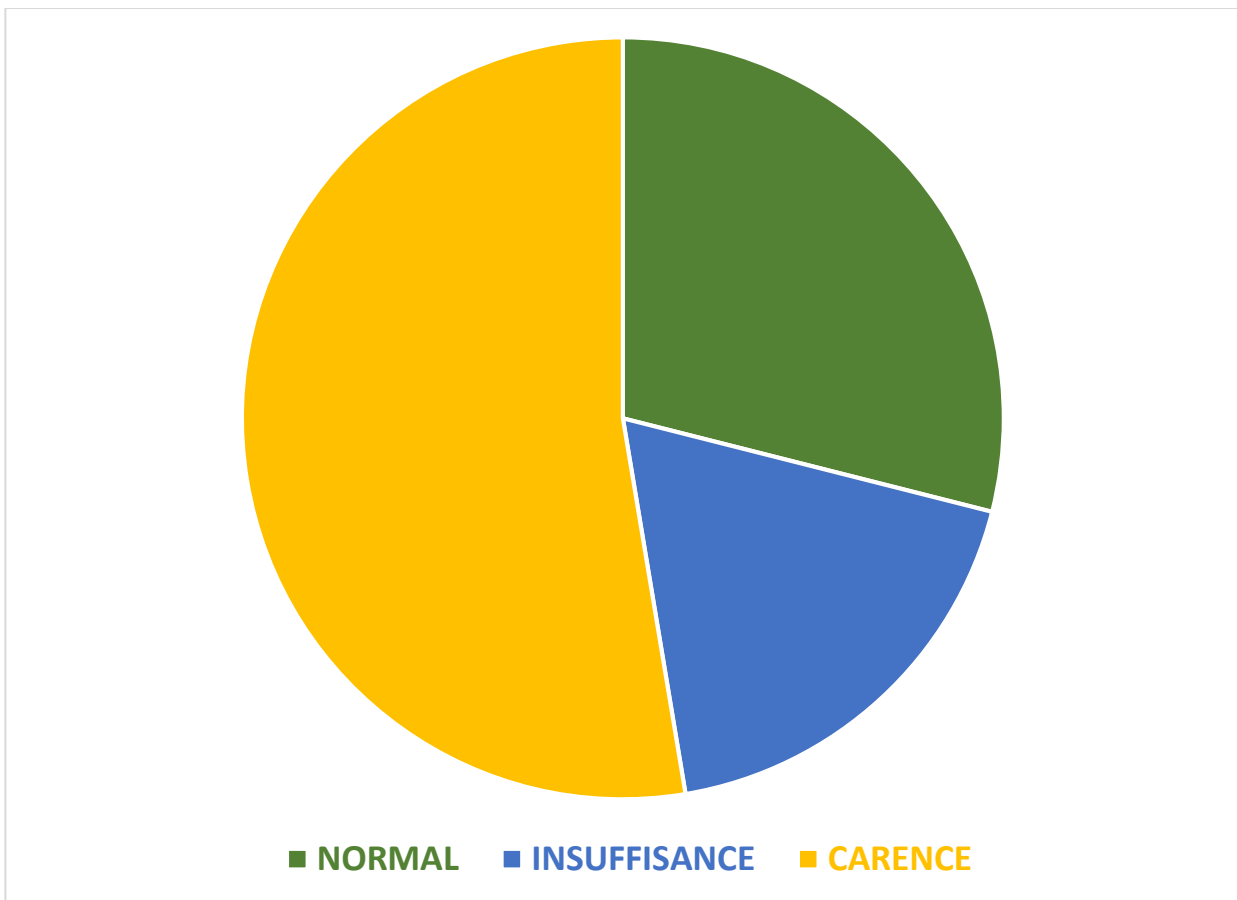


Figure 15 : Répartition des patientes selon les résultats du dosage de la vitamine D

## 2. CALCÉMIE

36 patientes de notre série ont bénéficié d'un dosage de la calcémie, dont 8 ont eu une hypocalcémie et 28 des taux normaux.

Le dosage de la calcémie n'a pas eu lieu chez les 21 patientes restantes.

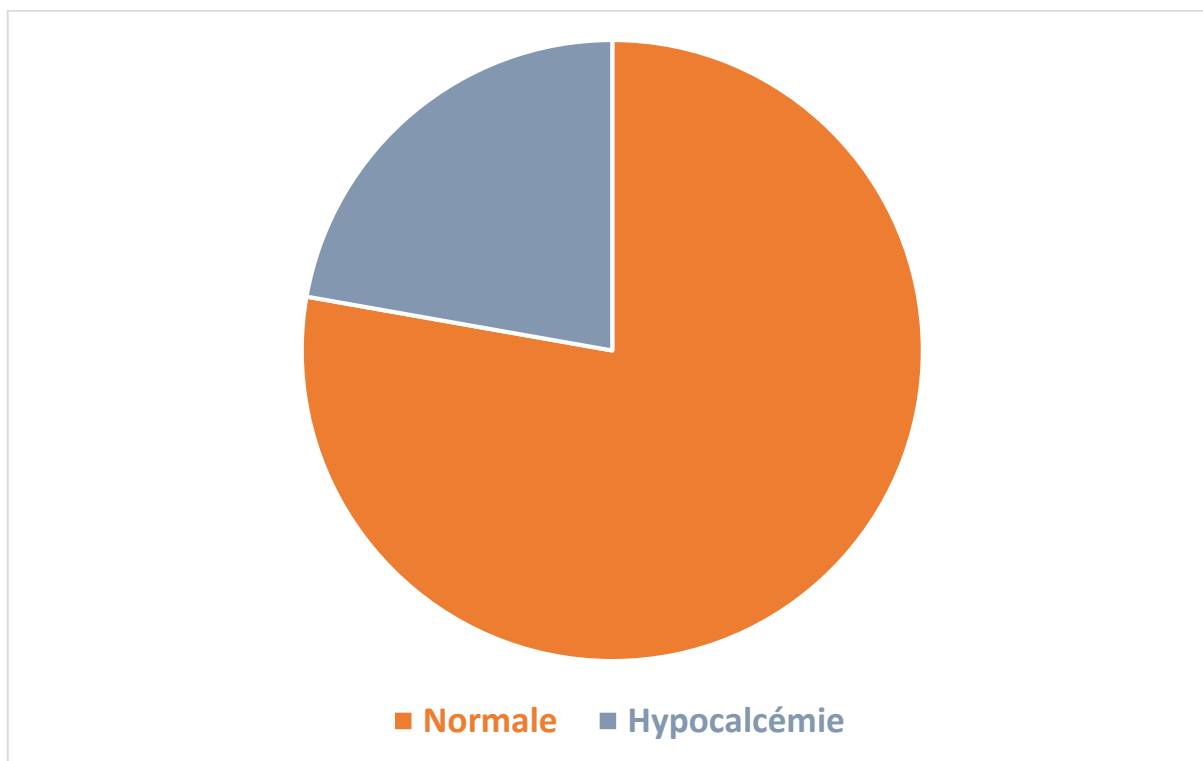


Figure 16 : Répartition des patientes selon les dosages de la calcémie

## V. TRAITEMENTS DES TROUBLES OSTÉOARTICULAIRES

Suites aux manifestations ostéoarticulaires subi par les patientes de notre série après prise d'un anti aromatase. 40 patientes ont bénéficié d'un traitement par Biphosphonate (Acide zolédronique), 22 patientes ont reçu une supplémentation en vitamine D et en Calcium, 20 ont été mises sous antalgiques dont 8 ont été traitées par AINS.

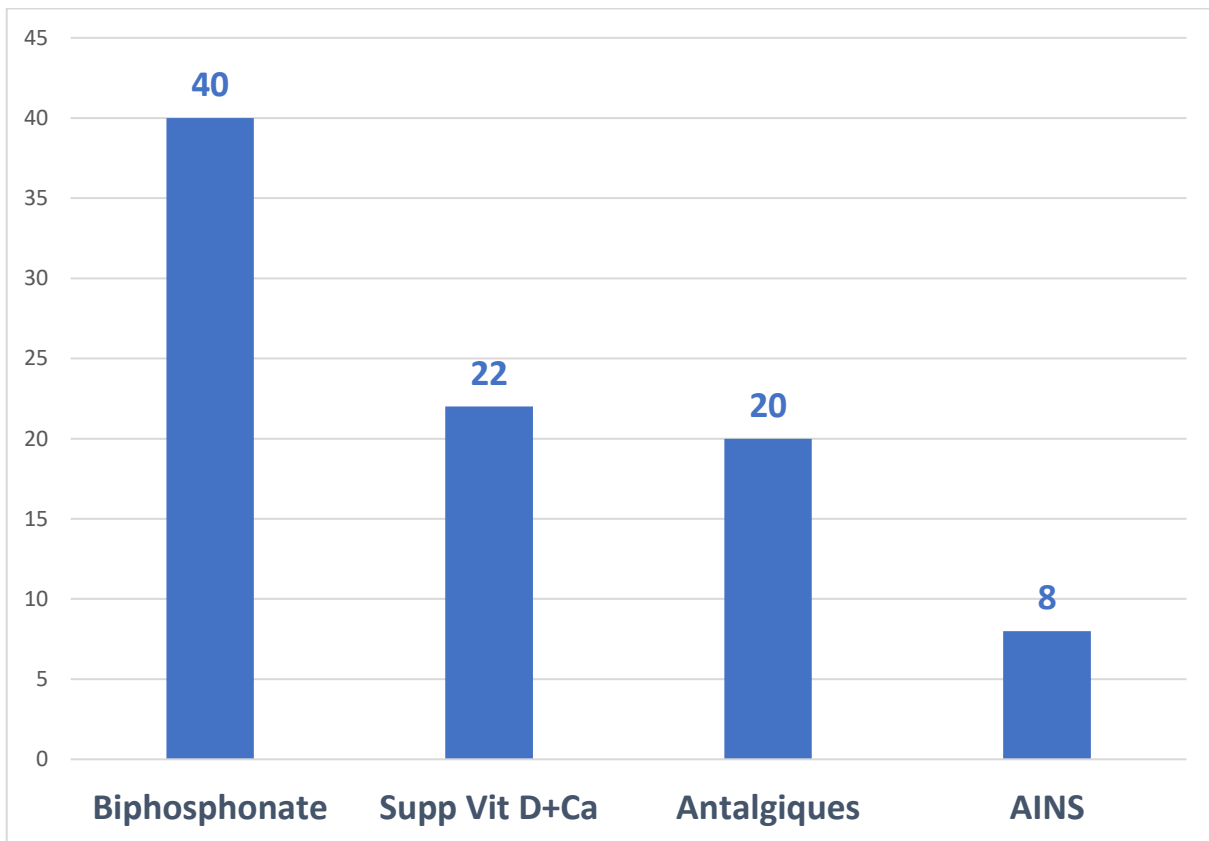
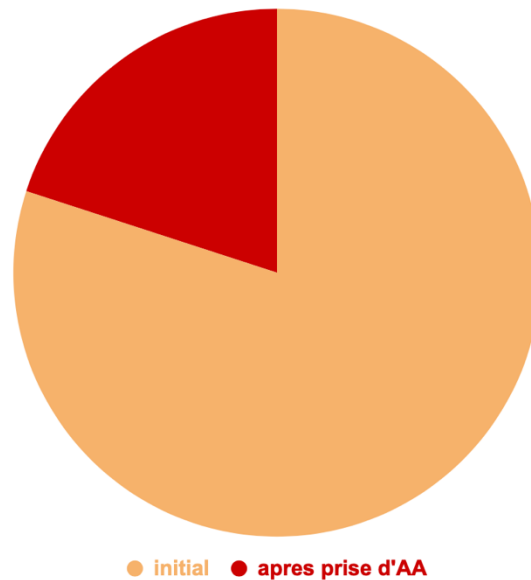


Figure 17 : Répartition des patientes selon les traitement de troubles Ostéoarticulaires

La prise de Biphosphonate a été d'emblée initiée chez 32 (soit 80%) de nos patientes alors qu'elle était récente après traitement par anti aromatase chez 8 patientes (soit 20%).



**Figure 18 : Répartition des patientes selon la prise de Biphosphonate**

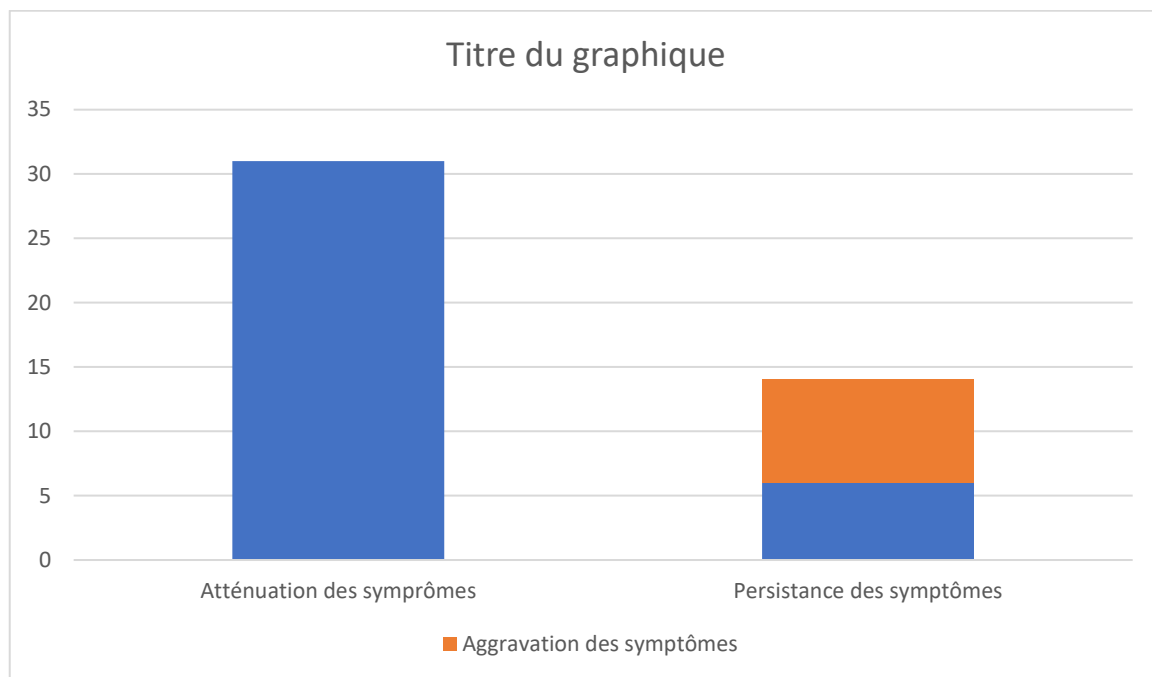
15 de nos patientes étaient en phase métastatique. 9 d'entre elles avaient précisément des métastases osseuses dont 8 présentaient, avant le début du traitement par l'anti-aromatase, une ostéoporose.

Toutes les patientes ont reçu, dès le début de l'hormonothérapie, un traitement reposant sur les Biphosphonates.

L'évolution a été marquée, chez 3 de nos patientes, par l'aggravation clinique des lésions ainsi que par l'extension des lésions sur l'ostéodensitométrie.

## VI. EVOLUTION

L'évolution chez 31 patientes a été marquée par une amélioration clinique avec une atténuation des douleurs ostéoarticulaires. Alors que chez 14 patientes il y'a eu une persistance de la douleur voire une aggravation des symptômes chez 8 d'entre elles.



**Figure 19 : Evolution des signes cliniques sous traitement**

Parmi les 40 patientes qui ont reçu du biphosphonate comme traitement de leurs troubles ostéoarticulaires, 28 ont présenté une amélioration sur le plan clinique.

# DISCUSSION

## I. REVUE DE LITTÉRATURE

### 1. CANCER DU SEIN HORMONODEPENDANT

Un cancer hormonodépendant est un cancer dont la croissance dépend de l'expression des récepteurs hormonaux.

Souvent, les hormones sexuelles ont une action cancérigène si les cellules de la tumeur présentent à leur surface une quantité anormale de récepteurs spécifiques (1). On dit que ces cellules ont développé une hypersensibilité aux hormones.

Lorsque l'hormone se fixe à une de ces cellules, elle stimule leur multiplication, ce qui favorise le développement d'une tumeur (2). L'hormone n'a en revanche aucun effet sur les cellules cancéreuses dépourvues du récepteur spécifique.

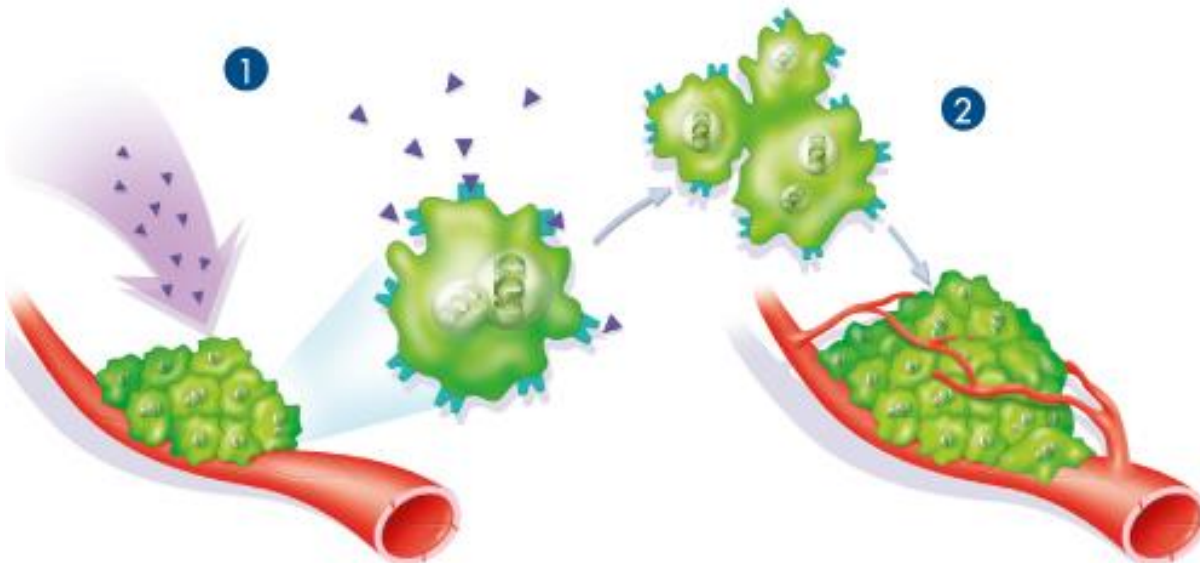


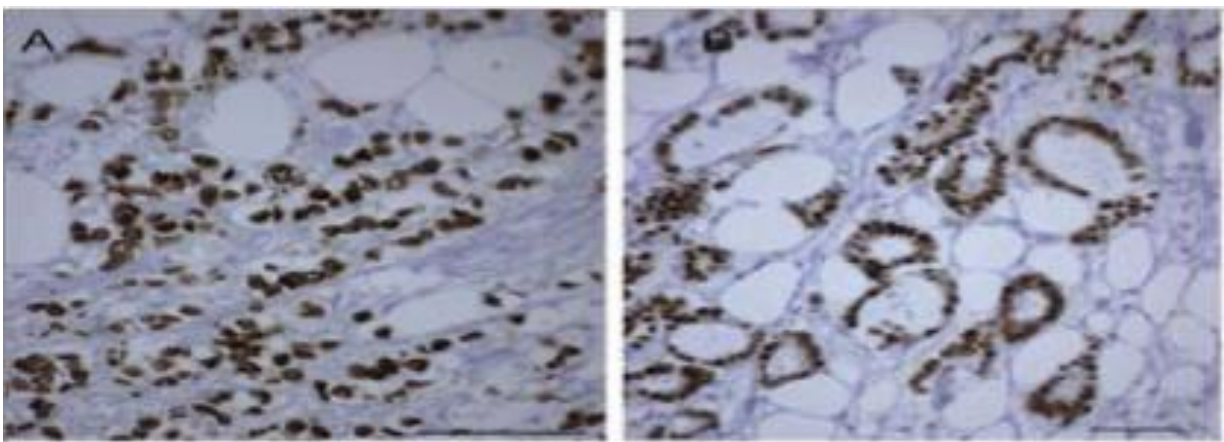
Figure 20 : Expression des récepteurs hormonaux sur la surface de la cellule cancéreuse [1]

Le cancer du sein hormonodépendant est un cancer du sein exprimant des récepteurs ostrogéniques et/ou progestatifs. C'est le type de cancer du sein le plus fréquent, il en représente environ 80% de l'ensemble des cancers du sein et a le meilleur pronostic.

La présence des récepteurs hormonaux à la surface cellulaire témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein et détermine la réponse de la tumeur à l'hormonothérapie.

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale, tandis que la positivité des récepteurs aux progestérones prouve la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes.

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard, et remplace le dosage biochimique.



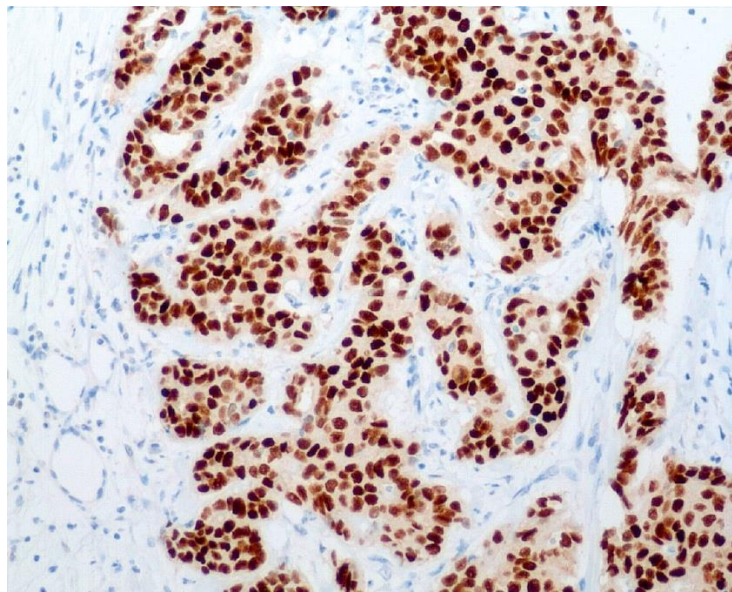
**Figure 21 : Immunomarquage des RE (A) et des RP (B) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm)**

Les récepteurs hormonaux sont systématiquement recherchés pour toute tumeur invasive et s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur.

L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP).

Le fait que la tumeur soit positive (ce qui signifie que les œstrogènes et/ou la progestérone stimulent la croissance des cellules cancéreuses) ou négative (ce qui signifie que les hormones ne stimulent pas la croissance) aura un impact important sur les mesures que vous prendrez ensuite.

Une étude pronostique met en évidence un taux de rechute significativement plus élevé chez les patientes RE - en comparaison aux patientes RE+.



**Figure 22 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales (RE+)**

Les Récepteurs de progestérone sont des facteurs pronostiques puisque leur expression est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal.

Les cellules cancéreuses peuvent présenter également une quantité anormalement élevée de récepteurs à la protéine HER2, on dit alors que le cancer du sein est HER2+. Dans le cas contraire, il est HER2 -

- **Le carcinome luminal A** : il est fortement hormonodépendant, HER2- et a une faible vitesse de croissance.
- **Le carcinome luminal B, HER2-** : il est moins hormonodépendant, HER2- et sa vitesse de croissance est plus élevée.
- **Le carcinome luminal B, HER2+** : il est hormonodépendant et HER2+.
- **Le carcinome non luminal, HER2+** : Non hormonodépendant, mais HER2+.
- **Le carcinome triple négatif** : il n'est pas hormonodépendant, HER2- et sa vitesse de croissance est souvent élevée.

## **2. L'HORMONOTHERAPIE**

L'objectif du traitement est d'empêcher les cellules cancéreuses de se développer en accueillant les hormones nécessaires pour le processus. Comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie est un traitement qui a une action destructrice sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps. Les traitements utilisés dépendent essentiellement sur le statut de la ménopause de la femme réceptrice de l'hormonothérapie, tout en prenant en compte que c'est le statut hormonal avant le diagnostic qui compte.

L'hormonothérapie par anti-œstrogènes ou progestatifs agit en partie en saturant les sites membranaires où les hormones naturelles se lient aux récepteurs hormonaux pour assurer leur transport au noyau, Mais pas toutes les tumeurs mammaires possèdent un taux significatif des RH+.

On distingue différents types d'hormonothérapie dont l'objectif est de bloquer la signalisation hormonale et ceci à travers deux mécanismes physiologiques :

- Blocage de l'activation des RH directement à la surface des cellules tumorales par des agents antagonistes.
- Par inhibition de la synthèse de l'œstrogène au niveau ovarien ou périphérique.

les mécanismes d'action de l'hormonothérapie

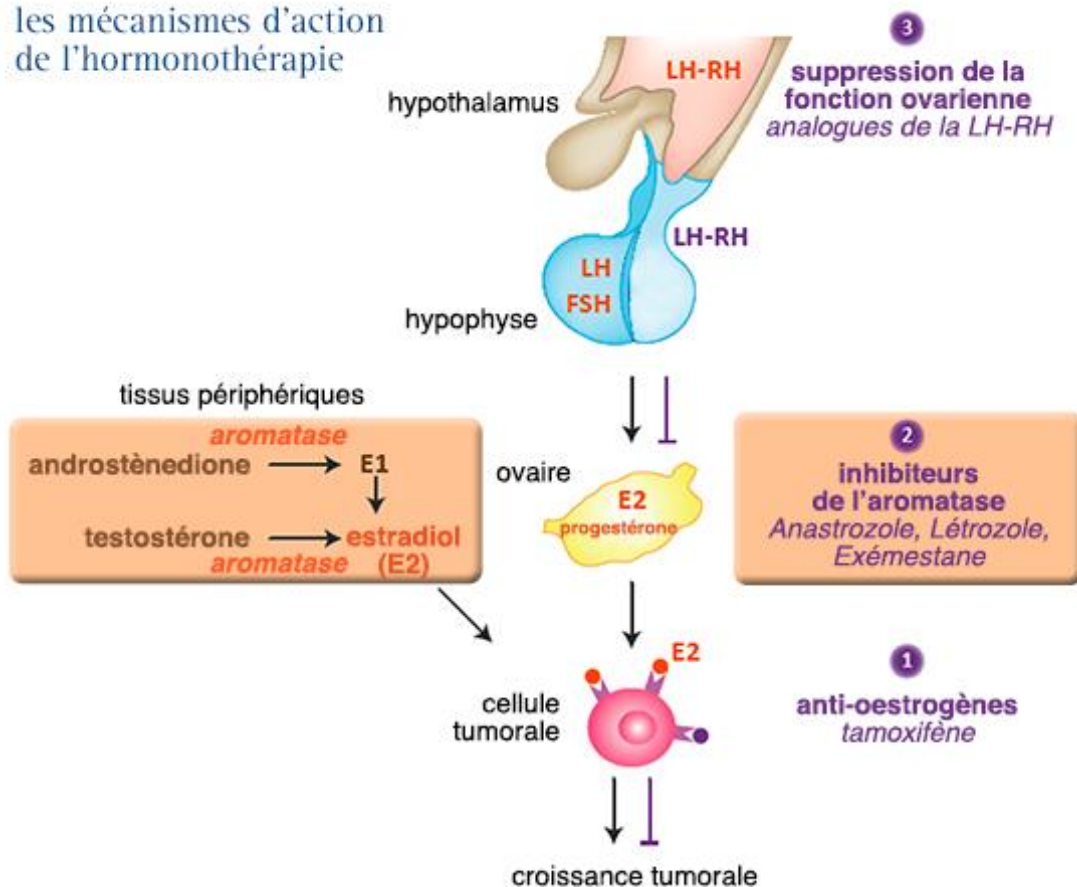


Figure 23 : Types de l'hormonothérapies utilisés dans le cancer du sein

### 3. ANTI AROMATASE

#### 3.1. L'aromatase

La plus grande partie des œstrogènes est produite par les ovaires. Après la ménopause, la production des œstrogènes par les ovaires sera interrompue, c'est là où l'organisme continue à en fabriquer en petite quantité par les androgènes, elles-mêmes produites par les glandes surrénales.

La conversion de l'androgène en œstrogène est catalysée par un complexe enzymatique appelé Aromatase, celle-ci composée d'une réductase ubiquiste et d'un cytochrome P450. L'aromatase est un facteur plus limitant pour la concentration des œstrogènes que pour les androgènes.

L'aromatase est une enzyme qui se trouve dans les cellules productrices d'œstrogènes des glandes surrénales, des ovaires, du placenta, des testicules, du tissu adipeux et du cerveau.

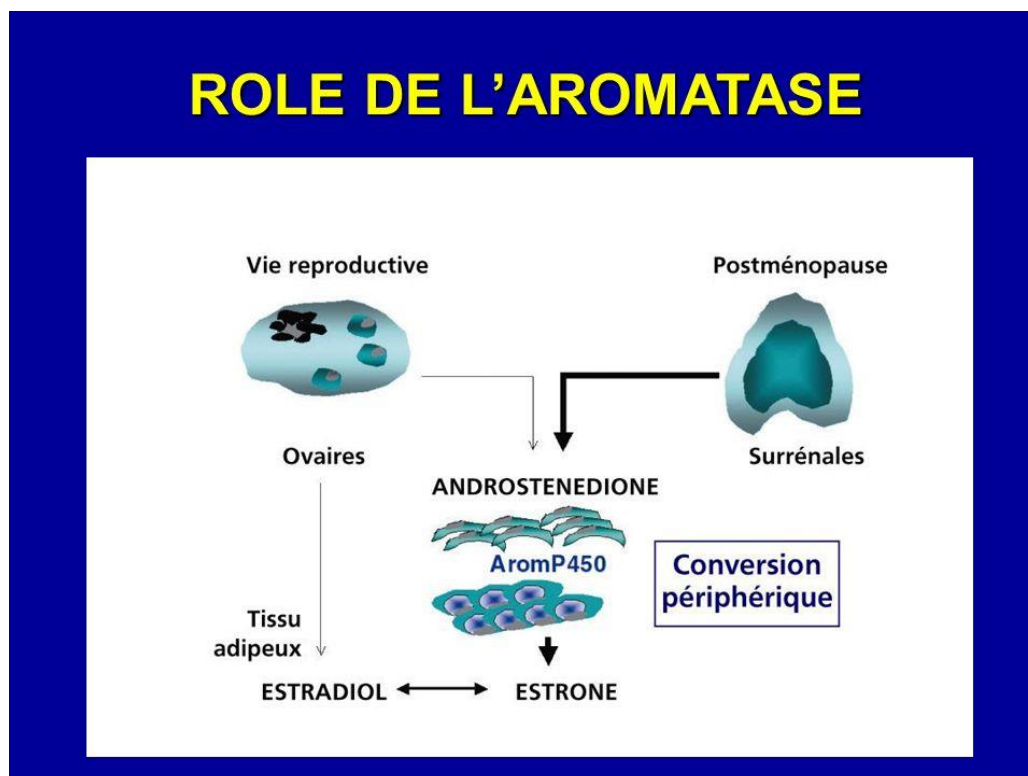


Figure 24 : rôle de l'aromatase

### **3.2. Mécanisme d'action**

Les anti aromatases sont devenu le médicament de première ligne chez la femme ménopausée et dans certains cas avant la ménopause.

Le rôle des anti aromatases est d'empêcher l'action de l'aromatase en entrant en compétition avec cette dernière afin d'arrêter la conversion de l'androgène en œstrogène. La production des œstrogènes s'arrête et la cellule tumorale perd le facteur qui permet sa croissance. La progression de cette dernière est donc arrêtée.

On distingue :

- Les anti aromatases de type stéroïdien : Se lie de façon covalente avec l'enzyme aromatase. C'est le cas de l'EXÉMESTANE.
- Les anti aromatases de type non stéroïdien : interagissent avec l'atome de fer du cytochrome p450 nécessaire à l'hydroxylation. Ils sont des inhibiteurs réversibles de l'aromatase et dans l'ensemble plus spécifique de cette enzyme que ceux de type stéroïdien. C'est le cas de LETROZOLE et ANASTROZOLE.

## Les anti-aromatases

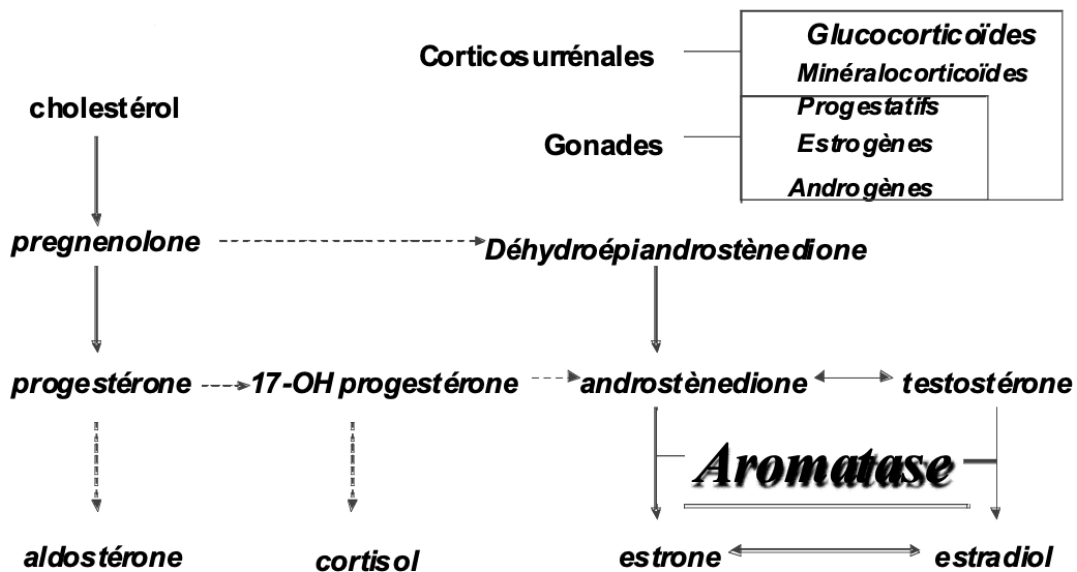


Figure 25 : Mécanisme d'action des anti aromatases

### a. Anti aromatase de type stéroïdien : L'Exémestane

L'Exémestane est un inhibiteur irréversible de l'aromatase, son efficacité chez la femme ménopausée est surtout en rapport avec son action sur certains tissus périphériques dont l'os.

Dans le traitement adjuvant, de grands essais cliniques tel l'étude IES ont montré une supériorité de l'Exémestane par rapport au Tamoxifène en termes de survie sans récives, ainsi qu'une réduction des effets secondaires les plus redoutés associés au Tamoxifène, même si sa tolérance osseuse et cardiovasculaire a été mise à l'épreuve. [2]

Après 2 ou 3 ans de Tamoxifène, le switch vers l'Exémestane montre une amélioration du taux de non récive de cancers du sein, et que l'effet peut persister plusieurs années après l'arrêt du traitement.

## Effets secondaires

**Tableau 4 : Effets secondaires de l'Exemestane**

Effets secondaires courants	Effets secondaires moins courants	Effets secondaires rares
Nausées et vomissements Fatigue et épuisement Myalgies et arthralgies	Maux de tête Dérangements d'estomac Perte d'appétit Diarrhée Difficulté à dormir Bouffées de chaleur Hypersudation	Toux, Anxiété, Boulimie

### Contre-indications :

Grossesse et allaitement

Hypersensibilité au principe actif à un des excipients

**b. Anti aromatases de type non stéroïdien :**

◎ **LÉTROZOLE**

Le LETROZOLE est un inhibiteur non stéroïdien très sélectif de l'aromatase. Il inhibe cette enzyme en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe P450-Aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des œstrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Lors d'un essai clinique bien contrôlé, étude MA17, la réponse tumorale complète et partielle chez des patientes traitées par Létrozole a été de 23,6% contre 16,4% chez les patientes sous acétate de mégestrol (Placebo). Une différence très significative en faveur du Létrozole a été mise en évidence lors de la comparaison des traitements en termes de taux de réponse.[3][4]

**Pharmacocinétique :**

**Absorption :** Le LETROZOLE est un médicament dont l'absorption est très rapide et se fait au niveau du tube digestif, (biodisponibilité moyenne absolue : 99,9%). L'ingestion d'aliments diminue légèrement sa vitesse d'absorption mais qui n'impacte pas le degré de l'absorption.

**Distribution :** Le taux de liaison du LETROZOLE aux protéines plasmatiques est d'environ 60% avec principalement l'albumine (55%). Le Létrozole est un métabolite qui se concentre en quantité importante au niveau plasmatique avec environ 80% de la concentration plasmatique. La distribution tissulaire du LETROZOLE est rapide et importante.

**Métabolisme et élimination :** L'élimination du Létrozole se fait essentiellement par la clairance en un métabolite privé d'action pharmacologique appelé Carbinol, elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique. Le Létrozole est transformé en ce métabolite par la majeure participation des isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450. Le rôle de l'excrétion fécale et rénale est mineur dans l'élimination globale du Létrozole.

La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du Létrozole.

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 jours.

### Effets secondaires

**Tableau 5 : Effets secondaires du Létrozole**

Fréquents	Moins fréquents	Rares
Céphalées, nausées, œdème périphérique, fatigue, bouffées de chaleur, alopecie, éruption, vomissements, dyspepsie, prise de poids, douleurs ostéo-articulaires, anorexie	Saignement vaginal, leucorrhée, constipation, thrombophlébite, perte de poids, œdème généralisé, étourdissement, dyspnée	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

### Contre-indication :

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

Préménopause

Grossesse et allaitement.

### ◎ ANASTROZOLE

C'est un inhibiteur de l'aromatase de 3<sup>ème</sup> génération très spécifique, utilisé chez la femme ménopausée.

C'est le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez la femme ménopausée avec un cancer du sein à un stade avancé.

Une étude de phase III a été réalisée chez 9366 patientes ménopausées avec un cancer du sein opérable avec un traitement pendant 5 ans, comparant l'Anastrozole au Tamoxifène, montre une supériorité franche du premier en terme de survie sans récurrence. [5-8]

#### **Pharmacocinétique :**

**Absorption :** L'Anastrozole est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques sont à leurs taux maximaux dans les deux heures suivant l'administration.

**Distribution :** La liaison de l'Anastrozole aux protéines plasmatiques atteint les 40%.

**Métabolisme et élimination :** L'Anastrozole a une demi-vie d'élimination plasmatique lente de 40 à 50 heures. Chez la femme ménopausée, il subit un métabolisme intense avec moins de 10% de la dose ingérée est excrétée inchangée dans les urines dans les 72 heures après l'administration. L'élimination de l'Anastrozole se fait par métabolisation. L'excrétion rénale et hépatique joue un rôle mineur dans son métabolisme.

**Effets indésirables :**

**Tableau 6 : Effets secondaires de l'Anastrozole**

Fréquents	Moins fréquents	Rares
Bouffées de chaleur Douleur/raideur articulaire Trouble de l'humeur, Fatigue, asthénie Nausées, Vomissements Fractures	Cataracte Saignement vaginal Pertes vaginales, Thrombophlébite, dyspnée	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

**Contre-indication :**

- Grossesse, Allaitement
- Préménopause
- Fille prépubère, Femme en âge de procréer
- Sujet de sexe masculin

**Déconseillé dans les cas suivants :**

- Intolérance au lactose.

#### **4. Troubles de la déminéralisation osseuse**

L'os normal est en continuité en remodelage. L'équilibre entre la destruction et la construction osseuse est assuré par différents facteurs tels la vitamine D, le calcium, les œstrogènes, les glucocorticoïdes, la parathormone...

Une diminution de la densité osseuse est le résultat d'un déséquilibre entre la résorption et la formation de la matrice osseuse.

#### **4.1. Facteurs de risques**

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la déminéralisation osseuse :

- Age ;
- Densité minérale osseuse basse ;
- Antécédent personnel de fracture ostéoporotique ;
- Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du premier degré ;
- Corticothérapie ancienne ou actuelle ;
- Maigreur : imc < 19 kg ;
- Tabagisme
- Comorbidités ;
- Hyperthyroïdie ;
- Polyarthrite rhumatoïde ;
- Cancer du sein ;

La déminéralisation osseuse reste très longtemps silencieuse, ce n'est que dans les formes avancées où on peut observer des fractures spontanées ou suite à des traumatismes légers.

La densité minérale osseuse peut être évaluée par la Densitométrie osseuse DMO.

#### **4.2. Ostéoporose secondaire aux anti aromatases**

De grands essais cliniques randomisés réalisés au début de ce siècle ont montré que les anti aromatases ont une certaine toxicité osseuse.

L'incidence fracturaire après 5 ans d'Anastrozole était de 11% lors de l'étude ATAC.

Sur ODM une perte minérale osseuse de 5 à 6 % au niveau du rachis lombaire a été mise en évidence après 5 ans d'Anastrozole.

L'incidence fracturaire sous Létrozole après 5 ans de Tamoxifène, lors de l'essai MA17 était de 5,8 %.

Dans une étude menée par B.Bouvard et Al en 2014 sur des patientes sans ostéoporose initiale, a montré une augmentation du risque fracturaire de 5,6% après 3 ans d'anti aromatase. [9]

#### **4.3. Physiopathologie de l'ostéoporose induite**

La vitesse du remodelage osseux augmente à cause d'une carence en œstrogène, ce qui provoque un déséquilibre entre résorption et formation amenant ainsi à une perte franche de la masse osseuse, et éventuellement à une ostéoporose. Plusieurs cytokines contribuent dans la résorption osseuse facilitant le recrutement et la maturation de précurseurs des ostéoclastes. Ces cytokines sont produits en excès chez la femme ménopausée, d'où le rôle de la substitution œstrogénique dans le blocage de ce processus.

Il a été prouvé que les cytokines tels le TNF-alpha, l'interleukine-1 et l'interleukine-6 interagissent dans les mécanismes complexes du remodelage osseux lors de la carence en œstrogène. Les œstrogènes agissent en régulant la production des différents cytokines, du coup leur carence pourrait accélérer la résorption osseuse.[10]

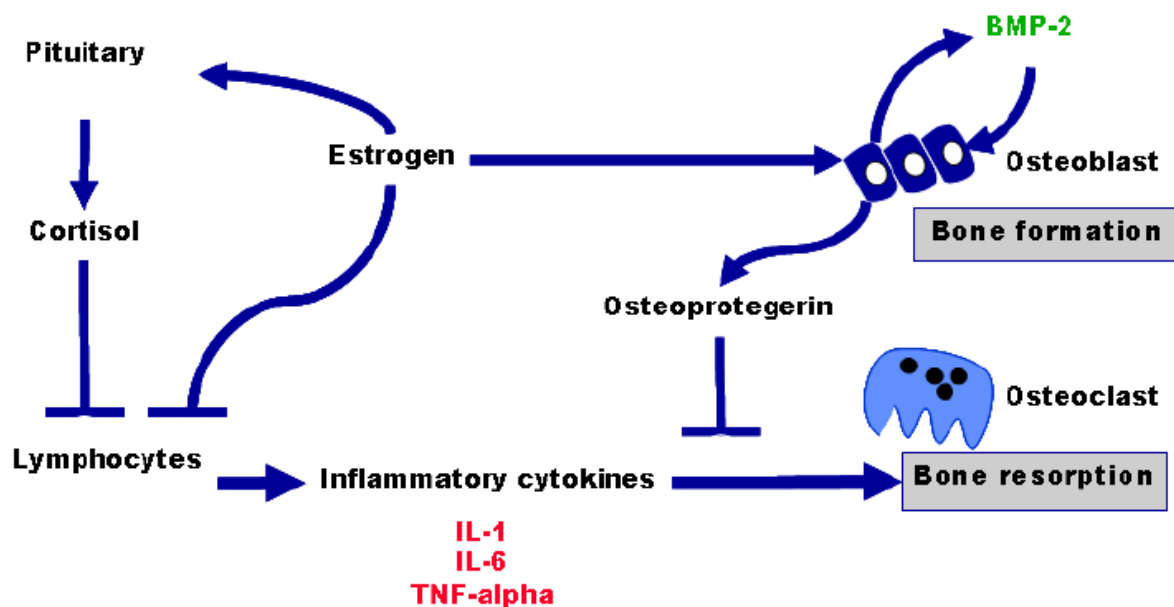


Figure 26 : Mécanismes moléculaires de l'effet des œstrogènes sur les os [11]

#### 4.4. Densitométrie osseuse DMO

La densitométrie osseuse ou 'Ostéodensitométrie' est un examen radiologique qui sert à mesurer la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayon X et indirectement évaluer le risque de fracture, quand celle-ci est anormalement basse on parle de déminéralisation osseuse ou ostéoporose.

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, et par conséquent une augmentation de la fragilité osseuse et de la vulnérabilité aux fractures.[12]

Selon l'OMS une ostéoporose se définit par un T-score  $< -2,5$ .

**Tableau 7 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS**

Normal	T-score $> -1$
Ostéopénie	$-1 > \text{T-score} > -2,5$
Ostéoporose	T-score $\leq -2,5$
Ostéoporose sévère	T-score $\leq -2,5$ + présence d'une ou plusieurs fractures

#### 4.5. Bilan biologique

En association à la carence en œstrogène, les femmes sous AA peuvent avoir d'autres facteurs de risque de faible densité minérale osseuse. Lors d'une étude rétrospective étalée sur un intervalle de 6 ans et intéressant 64 patientes atteintes de cancer du sein, 78% des femmes ont eu au moins une cause secondaire de la perte de minéralisation osseuse, autres que le cancer ou les thérapies liées au cancer [13]. La plus fréquente d'entre elles, était l'insuffisance en vitamine D (38% avec un taux  $< 30$  ng/ml). Les autres causes de la perte osseuse contiennent une hypercalciurie idiopathique et l'hyperparathyroïdie normocalcique.

Les patiente avec un T-score  $< -2,5$  et déjà sous anti aromatases ou qui vont débiter un traitement par AA, devraient bénéficier d'un bilan biologique englobant :

- Un ionogramme complet (Calcémie, Phosphorémie, albuminémie, Protéines totales, Enzymes hépatiques, et les électrolytes)
- La vitamine D (25-OH-D3)
- Une numération formule sanguine

## 5. Nombre de patientes

**Tableau 8 : Tableau comparatif du nombre de patientes pour chacune des études**

	Notre étude	Étude ATAC	Étude MA17	B.Bouvard et al.
Nombre de malades	113	9366	5172	497

L'étude ATAC est la plus importante en nombre de malade avec 9366 patientes à compter 3125 d'entre elles mises sous Anastrozole.

L'étude MA17 a contenu 5172 patientes avec 2575 mises sous Létrozole.

Les 497 patientes incluses dans l'étude de B.Bouvard et al. Ont été mises sous anti aromatases.

Dans notre étude parmi 113 patientes suivi au service dans la période 2019–2020, 57 ont été incluses dont 41 ont été mises sous Létrozole et 16 sous Anastrozole.

## 6. L'âge

L'âge de nos patientes variait entre 35 et 80 ans. La moyenne d'âge était de 58 ans. Dans les études ATAC, MA17 et celle de Bouvard et al. ; les moyennes d'âge étaient respectivement 64,1, 62 et 63,8 ans.

**Tableau 9 : Tableau Comparatif de l'âge moyen**

	Notre étude	L'étude ATAC	L'étude MA17	B.Bouvard et al.
Âge moyen (ans)	58	64,1	62	63,8

L'âge moyen dans notre étude est inférieur des autres études mais la différence n'est pas significative.

## 7. Statut hormonal

Le statut des récepteurs hormonaux est important pour parler d'un cancer hormonodépendant et déterminer les options de traitement du cancer du sein.

Les récepteurs œstrogéniques RE sont positifs chez 100% des patientes incluses dans notre étude, quant aux récepteurs progestatifs RP sont positifs chez 75,4% d'entre elles.

**Tableau 10 : Tableau Comparatif du statut des RH**

	Notre étude	Étude ATAC	Étude MA17	B.Bouvard et al.
Récepteurs hormonaux positifs (%)	100%	83,7%	97,8%	100%

La totalité des patientes de notre étude étaient ménopausées, elles présentaient toutes des récepteurs hormonaux positifs.

La totalité des patientes de l'études de Bouvard et al. Avaient des RH positifs, 83,7% des patientes incluses dans l'étude ATAC avaient des RH positifs contre 97,8% dans l'étude MA17.

## 8. Taille tumorale

32% des patientes de notre étude avaient une taille tumorale classée T1 contre 63,9% dans l'étude ATAC et 57% dans l'étude MA17.

## 9. Statut ganglionnaire

64,3% de nos patientes ont un statut ganglionnaire positif N+ contre 34,9% dans l'étude ATAC et 50% dans l'étude MA17.

## 10. Traitements reçus

### 10.1. Chirurgie

Parmi les 57 patientes de notre étude 42,1% ont bénéficié d'une mastectomie contre 47,8% et 44% dans l'étude ATAC et MA17 respectivement.

97% des patientes de l'étude menée par Bouvard et al. Ont bénéficié d'un traitement par chirurgie mammaire.

### 10.2. Radiothérapie

89,5% ont reçu un traitement par radiothérapie adjuvante contre 63,3% dans la population de l'étude ATAC, 60% des patientes de l'étude MA17 et 96,4% de la population ciblée par l'étude de Bouvard et al.

### 10.3. Chimiothérapie

Une chimiothérapie a été de mise chez 93% des patientes de notre étude contre 22,3%, 46% et 58,4% dans l'étude ATAC, Ma17 et l'étude de Bouvard et al. Respectivement.

**Tableau 11 : Répartition des patientes selon le traitement du cancer du sein associé**

Traitements associés (%)	Notre Étude	Étude ATAC	Étude MA17	B.Bouvard et al.
Mastectomie	42,1	47,8	44	97% chirurgie
Radiothérapie	89,5	63,3	60	96,4
Chimiothérapie	93	22,3	46	58,4

**Tableau 12 : Tableau comparatif entre notre étude, l'étude ATAC, l'étude MA17 et l'étude de B.Bouvard et al.**

	ATAC	MA17	B.Bouvard et al	Notre étude
Nombre de malades	3125	2 575	497	113
Age moyen (ans)	64,1	62	63,8	58
Taille tumeur (%)				
T1	63,9	57	Non mentionné	32,1
T2	32,6			57,1
T3	2,7			7,1
T4	-			3,6
Ganglions (%) N+	34,9	50	Non mentionné	64,3
Récepteurs hormonaux positif (%)	83,7	97,8	100	100
Traitements associés (%)				
Mastectomie	47,8	44	97% opérées	42,1
Radiothérapie	63,3	60	96,4%	89,5
Chimiothérapie	22,3	46	58,4%	93

## 11. LA PRISE DE L'ANTI AROMATASE

Pour l'hormonothérapie, la prise de l'anti aromatase chez nos patientes a été répartie sur deux types, à raison de 72% sous Létrozole et 28% sous Anastrozole. Elles ont pris l'anti aromatase sur une période de 2,8 ans (soit 34 mois).

Dans l'étude ATAC l'anti aromatase utilisé chez 3125 patientes est l'Anastrozole, son efficacité et ses effets indésirables sont étudiés en comparaison à ceux du Tamoxifène pendant 5 ans.

Dans l'étude MA17, 2575 patientes ont pris le Létrozole. Cette étude l'a mis en compétition avec un Placebo pour une durée de 5ans.

Dans l'étude Bouvard et al. 389 patientes ont été mises sous anti aromatasés, dont 68,4% ont pris l'Anastrozole, L'Exemestane utilisé dans 19,3% et le Létrozole dans 11,7%.

**Tableau 13 : Patientes ayant reçu un traitement par anti aromatase**

	NOTRE ÉTUDE	ÉTUDE ATAC	ÉTUDE MA17	B.Bouvard et al.
<b>PRISE DE L'ANTI AROMATASE</b>	57	3125	2575	497

## 12. TROUBLES DE LA DEMINERALISATION OSSEUSE

### a. CLINIQUE

Dans notre étude, l'incidence des douleurs osseuses est de 55% ; dans 89% des cas la douleur était mécanique, une nette prédominance lombaire a été remarquée avec 44% des cas, la douleur est dorsale ou une association axiale et périphérique dans 20% des cas, alors qu'elle est périphérique dans 16%.

Chez 29 patientes avec des douleurs préexistantes, une aggravation des signes cliniques a été remarquée chez 12 d'entre elles dont 8 présentaient des douleurs osseuses.

L'état clinique chez 20 patientes sans troubles initiaux a été marqué par l'apparition de douleurs osseuses après prise d'anti aromatase.

La durée moyenne de l'apparition de la douleur osseuse chez ces patientes est de 6 mois.

Des douleurs articulaires ont été remarquées chez 60% des patientes après prise d'anti aromatase.

Une atteinte de l'épaule a été chez 26% d'entre elles, 7,4% avec une atteinte du coude, 11% une atteinte du poignet, 33% ont présenté une atteinte de la hanche, 15% au genou et des douleurs de la cheville chez 7,4% des patientes.

La douleur est mécanique chez 85% des patientes et le délai moyen d'apparition des douleurs articulaires est de 8 mois. Sur une autre étude l'horaire était mécanique dans 97% des cas et le délai moyen d'apparition des douleurs était de 3,2 mois.

Dans l'étude ATAC :

3125 patientes de cette série ont été mises sous Anastrozole, 936 d'entre elles (soit 30,3%) ont souffert de toxicité musculosquelettique au moment où 219 ont subi des fractures (soit 7,1 %)

Dans l'étude MA17 :

2575 patientes ont été mises sous Létrozole dont 2154 ont subi des effets secondaires du traitement. 21,3% d'entre elles ont eu des arthralgies, alors que 3,6% ont subi des fractures.

Dans l'étude menée par B.Bouvard et al. :

Parmi les 497 patientes mises sous anti aromatasés, 122 présentaient une ostéoporose au avant d'initier le traitement. Les 389 patientes restantes ont bénéficié d'une évaluation après les 3 ans de traitement dont 5,6% ont présenté une ostéoporose.

Chez les 122 patientes avec ostéoporose au début du traitement, 9,8% ont subi de nouvelles fractures.

## **b. OSTÉODENSITOMÉTRIE**

### **i. Ostéodensitométrie initiale**

L'ostéodensitométrie est l'examen radiologique de choix pour le suivi des troubles de la déminéralisation osseuses chez les patientes ayant pris un AA.

La totalité de nos patientes ont bénéficié d'une ODM initiale avant de débiter le traitement par AA.

58% ont eu des lésion sur ODM dont 23% avec ostéopénie et 35% ont une ostéoporose. Les 42% restantes ont eu un examen normal.

### **ii. Ostéodensitométrie récente**

Une ostéodensitométrie de contrôle a été réalisé chez 56 patientes, chez 84% d'entre elles des lésions sur ODM ont été objectivé. 31,5% (18) présentaient une ostéopénie et 52,5% (30) une ostéoporose.

Parmi les 24 patientes avec ODM initiale normale seules 30,4% (7 patientes) n'ont présenté aucune lésion sur ODM après le traitement par AA.

Chez les 69,6% qui ont eu une ODM anormale après AA, une ostéopénie a été remarquée auprès de 52,2% (12 patientes) et une ostéoporose chez 17,4% (soit 4 patientes).

Le risque fracturaire est donc élevé chez nos patientes après la prise d'AA avec 69,6% des patientes présentant une diminution du T-score sur l'ODM témoignant une diminution de la densité de la trame osseuse.

L'étude ATAC a comparé l'Anastrozole au Tamoxifène [14]. Après traitement de 31 mois, sur une analyse intermédiaire, 5,9 % des patientes sous Anastrozole avaient eu une fracture contre 3,7 % sous Tamoxifène. Il s'agissait essentiellement de tassements vertébraux. Après 68 mois de traitement, il existait 11 % de fractures sous Anastrozole versus 7,7 % sous Tamoxifène.

Au cours de l'étude MA17, une ostéoporose est diagnostiquée sous Létrozole chez 5,8% des patientes et 3,6% de fractures, mais les différences ne sont pas significatives devant le Placebo.

Au cours de l'étude de B.Bouvard et al. 5,6% des patientes avec une DMO initiale normale au début du traitement ont subi une ostéoporose.

**c. BILAN BIOLOGIQUE**

**i. 25 OH D3**

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'homéostasie calcique et dans le métabolisme osseux.

L'importance d'un taux plasmatique circulant optimal en 25 OH D3, son métabolite actif, a été évaluée dans des études récentes qui suggèrent qu'un minimum de 30 ng/ml (mg/L) est nécessaire pour éviter l'hyperparathyroïdie réactionnelle, la perte osseuse et les fractures ostéoporotiques qui en découlent.

En outre, le maintien d'un niveau suffisant de 25 OH D3 semble largement recommandé pour éviter des problèmes divers tels que musculaires, dentaires et risque de fractures.

Dans notre série, 47,4% (27) de nos patientes ont eu une diminution dans les taux plasmatiques de la vitamine D, avec 53% (20) d'entre elles présentant une carence et 18% (7) une insuffisance.

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 [15][16].

Elle peut aussi être liée à la pigmentation de la peau (par le biais de 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 [17].

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 [18].

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

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 côté de son effet connu protecteur contre la perte osseuse [19].

## ii. Calcémie

63,2% de nos patientes seulement ont bénéficié d'un dosage de la calcémie cherchant des modifications sur les taux circulants.

Toutefois, seulement 22,2% d'entre elles (soit 8) ont eu une hypocalcémie, au moment où 77,8% n'ont pas subi de changement sur les taux de la calcémie.

**d. Traitements reçus**

**i. Biphosphonates**

Des études sur la prise du Zolédronate à la dose de 4mg tous les 6 mois chez les patientes à risque ont montré une amélioration significative de DMO ; Ce traitement a été instauré soit dès le début du traitement par Létrozole, soit de façon différée quand les patientes présentaient au cours du suivi une diminution de la DMO avec un T-score < -2 ou une fracture. Le bénéfice sur la DMO était plus important en cas de traitement immédiat. [20-25]

70,2% des patientes de notre série ont été mises sous biphosphonate type acide Zolédronique -Zometa-.

80% d'entre elles ont reçu le zoledronate dès le début en simultané avec le démarrage de l'anti aromatase.

Pour le reste, la prise de biphosphonate a été corrélée aux résultats de l'ODM.

**ii. Supplémentation de calcium et de la vitamine D**

La correction d'une carence alimentaire en calcium (à évaluer par une enquête alimentaire ; il existe des auto-questionnaires en ligne ; les apports en calcium recommandés sont de 800 à 1 200 mg/j. Il est préférable de conseiller d'augmenter les apports alimentaires en calcium si nécessaire ; une supplémentation médicamenteuse en calcium n'est pas conseillée sans avoir au préalable évalué les apports calciques alimentaires ;

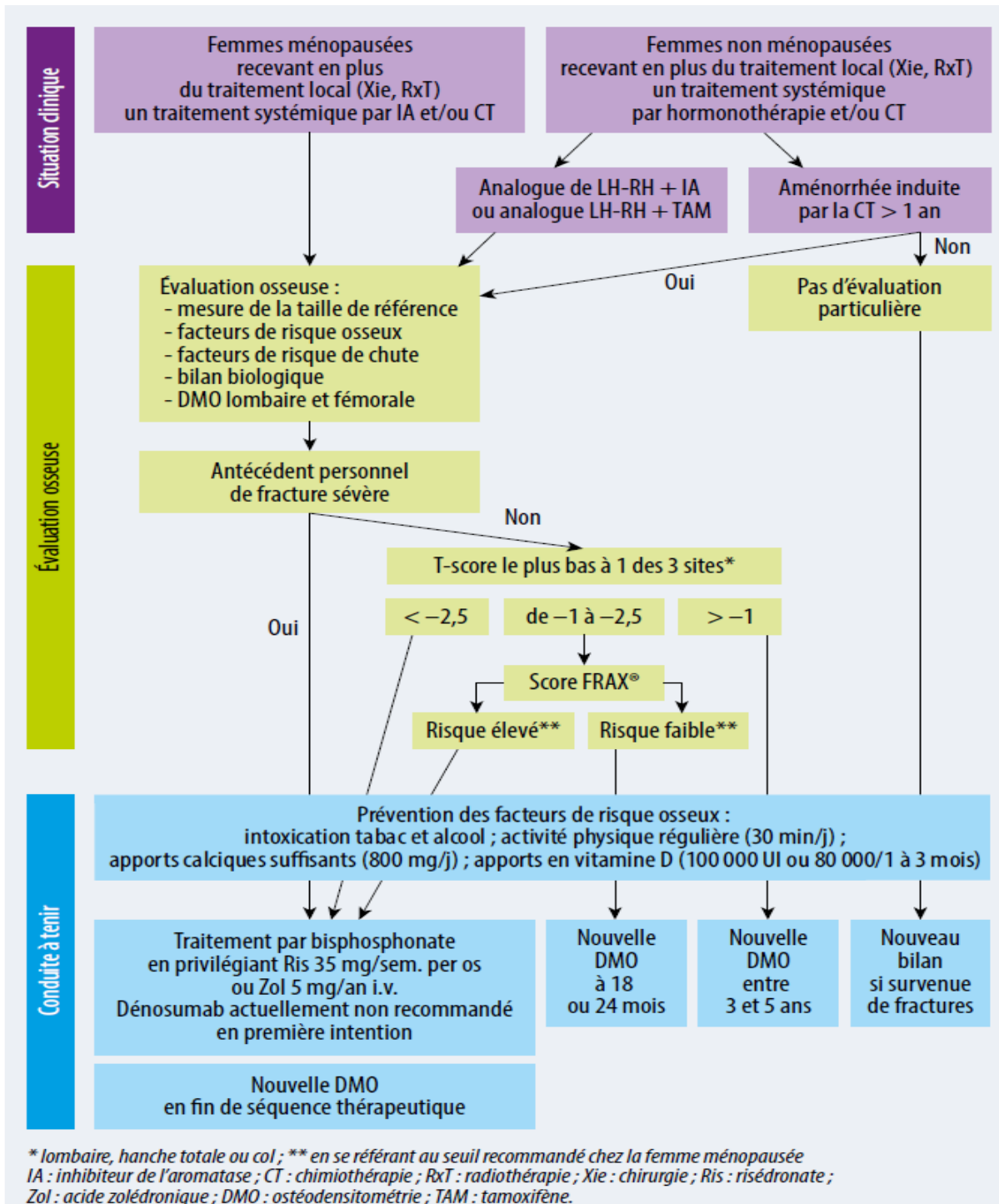
La correction d'une carence ou insuffisance vitaminique D. Il est recommandé de mesurer la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D pour adapter le schéma de supplémentation en vitamine D (afin d'atteindre un seuil optimal de 30 ng/ml ou 75 nmol/L) et de répéter 1 fois au cours du suivi ce dosage pour adapter si nécessaire le schéma d'entretien (surtout dans les cas d'IMC élevé, qui nécessitent souvent une

supplémentation plus importante) ;

38,6% de nos patientes ont bénéficié de la prescription d'une supplémentation en vitamine D et en Calcium initiale.

Ce qui a eu un effet bénéfique par l'atténuation des douleurs musculosquelettiques et ostéoarticulaires chez nos patientes

Chez 35,1% des participantes, nous avons eu recours aux antalgiques pour essayer d'alléger leurs souffrances.



**Recommandations pour la prise en charge de la perte osseuse induite par les traitements adjuvants du cancer du sein y compris les anti aromatasés[26]**

## II. LIMITES DE L'ÉTUDE

Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer précisément le risque de développer des troubles de la déminéralisation osseuse chez nos patientes.

Les facteurs de risques n'ont pas tous été cherchés chez nos patientes, par exemple aucune patiente n'a bénéficié d'une évaluation du risque de fracture (Annexe 2).

La précision des signes cliniques des troubles ostéo-articulaires manquait de précision. Une seule patiente peut avoir à la fois des arthralgies, des myalgies et des douleurs osseuses sans distinguer l'une de l'autre.

27 de nos patientes ont fait leur première ODM au moins 1 mois après avoir commencé leur traitement par anti aromatase. Alors que les signes de déminéralisation osseuse apparaissaient dès 1 mois de traitement. Les résultats peuvent alors ne pas être aussi précis.

Seulement 38 patientes de notre série ont bénéficié d'un dosage de la vitamine D (25 OH D3). Soit 19 d'entre elles ne l'ont pas fait ce qui fait que les résultats présentés manquent de spécificité.

Seulement 36 de nos patientes ont présenté lors de leur suivi un bilan calcique ce qui rend l'évaluation de ce paramètre incomplète.

# CONCLUSION

Les troubles de la déminéralisation osseuse représentent une des complications fréquentes chez les patientes ayant un cancer du sein.

Leur prise en charge doit être multidisciplinaire associant les oncologues et les rhumatologues.

Toute patiente commençant un traitement par anti aromatase doit bénéficier d'un suivi en rhumatologie, une ostéodensitométrie et un bilan biologique. Une supplémentation en vitamine D + Calcium est recommandée.

Une DMO est recommandée avant de débiter le traitement, à 1 an et à 2 ans du traitement afin de mettre le point sur la progression des troubles osseux et optimiser la prise en charge.

Un traitement par biphosphonates doit être envisagé chez les patientes ostéopéniques ayant des un risque de fracture afin d'éviter la progression vers une ostéoporose. La découverte d' une ostéoporose au début du traitement par anti aromatasés 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 troubles sont sévères et l'interruption du traitement est envisagée, une consultation en rhumatologies s'avère indispensable pour approfondir l'enquête diagnostique dans le but d'adapter le traitement.

# RÉSUMÉS

## **RÉSUMÉ**

### **Titre :**

Les troubles de la déminéralisation osseuse chez les patientes atteintes de cancer du sein sous anti-aromatases

### **Mots Clés :**

Cancer du sein, Anti-aromatases, Déminéralisation osseuse, Douleurs osseuses, Hypovitaminose D

### **Introduction :**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Au Maroc, l'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté. La curabilité de ce type tumoral est en augmentation. L'hormonothérapie est un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-sensible. Les inhibiteurs de l'aromatases représentent l'hormonothérapie de choix après la ménopause. Ils ont optimisé le pronostic du cancer du sein. Cependant, ils exposent à des troubles musculosquelettiques, à des manifestations douloureuses articulaires et musculaires.

Les troubles de déminéralisations osseuses étant très fréquents imposent une 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 préexistante méconnue.

Les patientes ayant une ostéopénie marquée ou déjà une ostéoporose nécessitent souvent un traitement par bisphosphonate qui a une forte action ostéoclastique.

### **Objectif :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et comparative réalisée au sein du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, ayant pour objectif d'étudier le rôle des inhibiteurs de l'aromatase dans l'induction de troubles de déminéralisation osseuse chez les patientes atteintes de cancer du sein.

### **Matériel et méthodes :**

Pour répondre à cet objectif, nous allons mener une étude rétrospective au sein du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les données répertoriés étaient : Les données épidémiologiques des patientes, les données de la conduite à tenir (traitements du cancer du sein, hormonothérapie : durée, type) ostéoporose induite, traitement des troubles de la déminéralisation osseuse.

### **Résultats :**

Toutes les patientes incluses dans notre étude ont bénéficié d'un traitement par anti aromatasés. Deux AA de type non stéroïdien ont été utilisés, Le Létrozole chez 72% des patientes et L'Anastrozole chez 28% d'entre elles.

34% des patientes sans signes cliniques initiaux ont présenté des douleurs osseuses après prise d'AA.

69,6% des patientes avec ODM initiale normale ont présenté des lésions de déminéralisation osseuse après prise d'AA avec 17,4% ont eu une ostéoporose.

70,2% de nos patientes ont reçu un traitement par Biphosphonate, dont 80% ont pris le biphosphonate avant d'initier le traitement par AA.

Une amélioration sur le plan clinique a été observée chez 70% des patientes qui ont été mises sous Biphosphonates.

### **Conclusion :**

La prise d'AA chez les patientes avec un cancer du sein est un facteur favorisant l'apparition des troubles de la déminéralisation osseuse. Le traitement par Biphosphonates a prouvé son efficacité en améliorant les signes cliniques et en augmentant la densité minérale osseuse.

## **ABSTRACT**

### **Title :**

Bone demineralization disorders in breast cancer patients on aromatase inhibitors therapy.

### **Keywords :**

Breast cancer, Aromatase inhibitors, Bone demineralization, Bone pain, Hypovitaminosis D

### **Abstract :**

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. In Morocco, the incidence of breast cancer has increased considerably. The curability of this tumor type is increasing. Hormone therapy is a key element in the therapeutic approach to hormone-sensitive breast cancer. Aromatase inhibitors are the hormone therapy of choice after menopause. They have optimized the prognosis of breast cancer. However, they expose to musculoskeletal disorders, joint and muscle pain.

Bone demineralization disorders are very frequent and require an evaluation of the risk of fracture by researching clinical risk factors and by bone densitometry in all women receiving hormonal treatment in order to detect frequent calcium and vitamin D deficiencies and to treat pre-existing osteoporosis that is not known. Patients with marked osteopenia or osteoporosis often require treatment with bisphosphonate, which has a strong osteoclastic action.

### **Objective :**

This is a retrospective, descriptive and comparative study carried out in the oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes, with the aim of studying the role of aromatase inhibitors in the induction of bone demineralization

disorders in patients with breast cancer.

### **Material and methods :**

To meet this objective, we will conduct a retrospective study in the medical oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

The index data were: Epidemiological data of the patients, data of the course of treatment (breast cancer treatments, hormone therapy: duration, type) induced osteoporosis, treatment of bone demineralization disorders.

### **Results :**

All patients included in our study were treated with Aromatase inhibitors. Two non-steroidal AAs were used, Letrozole for 72% of our patients and Anastrozole in 28%.

34% of the patients without initial clinical signs had bone pain after taking aromatase inhibitors.

69.6% of the patients with normal initial ODM had bone demineralization lesions after taking AA with 17.4% having osteoporosis.

70.2% of our patients were treated with Biphosphonate, 80% of them took Biphosphonate before initiating AA treatment. Clinical improvement was observed in 70% of the patients who were put on Biphosphonates.

### **Conclusion :**

patients with breast cancer being treated with aromatase inhibitors have more chances to develop bone demineralization disorders. Biphosphonate treatment has proven to be effective in improving clinical signs and increasing bone mineral density.

## ملخص

### العنوان :

اضطرابات هشاشة العظام عند النساء اللاتي تستعملن الأدوية المضادة لأنزيم الأروماتاز كعلاج لسرطان الثدي

### الكلمات الدالة :

سرطان الثدي، مضادات أنزيم الأروماتاز، هشاشة العظام، ألم العظام، نقص في الفيتامين د.

### ملخص :

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا في النساء في جميع أنحاء العالم. في المغرب، في السنوات الأخيرة، ازدادت حالات الإصابة بسرطان الثدي بشكل ملحوظ. ومع التطور الملحوظ في المجال الطبي، ظهرت مجموعة من الأدوية التي تساهم في تحسين ظروف مجموعة كبيرة من النساء التي تعاني من هذا النوع من الأورام.

يعتبر العلاج الهرموني عنصر رئيسي في النهج العلاجي لسرطان الثدي الحساس للهرمونات. مثبطات الأروماتاز هي العلاج الهرموني المفضل بعد انقطاع الطمث. لقد ساهمت بشكل كبير في تحسين الوضعية الصحية لهذه الفئة. إلا أن هذا النوع من الأدوية يعرض لاضطرابات العظام والمفاصل والعضلات، لذا يتوجب علينا تقييم خطر التعرض للكسر من خلال البحث عن عوامل الخطر السريرية وقياس كثافة العظام عند كل امرأة تتلقى العلاج الهرموني من أجل تحري وجود عوامل أخرى للكسور المتكررة كالنقص في الكالسيوم وفيتامين (د) وعلاج هشاشة العظام غير معروفة من قبل عند المرضى الذين يعانون منها بالفعل، حيث غالبا ما تتطلب العلاج بالبيفوسفونات التي تساهم في الحفاظ على كثافة العظام.

### المواد والأساليب :

لتحقيق هذا الهدف، سنجري دراسة بأثر رجعي في مصلحة علم الأورام بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس.

كانت بيانات الدليل كالتالي: البيانات الوبائية للمرضى، بيانات الرعاية الصحية للمرضى (علاج سرطان الثدي، العلاج الهرموني: المدة، النوع) ، هشاشة العظام المستحثة ، علاج اضطرابات هشاشة العظام.

### النتائج :

استفادت كل النساء المشمولات في دراستنا من علاج يعتمد في الأساس على مثبطات الأروماتاز، حيث تم استعمال Létrozole عند 72٪ منهن بينما استعملت 28٪ منهن Anastrozole. 34٪ من المرضى الذين لم يظهروا أعراضا سريرية أولية تم تشخيصهن بآلام العظام بعد تناولهن لمثبطات الأروماتاز. 69,6٪ من المرضى الذين كان لديهم كشف كثافة عظام عادي في بداية العلاج أظهرن انخفاضا في كثافة العظام بعد المراقبة حيث لاحظنا وجود هشاشة العظام عند 17,4٪ منهن. عولجت 70,2٪ منهن بالبيفوسفونات، 80٪ منهن شرعن في استعماله منذ البداية، وقد لاحظنا تحسنا سريريا عند 70٪ من المريضات.

### استنتاج :

تعتبر هشاشة العظام من الأعراض الأكثر شيوعا عند المريضات اللاتي يستعملن مثبطات الأروماتاز. ومع استعمال البيفوسفونات كعلاج لهذه الأعراض، لاحظنا تحسنا ملحوظا لآلام العظام وكذا زيادة في كثافتها.

# ANNEXES

## Annexe 1

### **Fiche d'exploitation :**

#### **Identité :**

Nom :	
Prénom :	
Age :	

#### **Antécédents :**

Personnels	Familiaux
Date des ménarches	ATCD familiaux de cancer
Date de la ménopause	
Age de la première grossesse	
Gestité Parité	
Allaitement : Mode Durée	

<b>Date de diagnostic :</b>				
<b>Circonstance diagnostic</b>				
<b>cTNM :</b>				
<b>Type histologique :</b>				
<b>pTNM</b>				
<b>Statut de la Maladie</b>	<b>Adjuvante</b>	<b>Métastases</b>		<b>Sites des Métastases</b>
		Oui	Non	
<b>Grade SBR</b>				
<b>Statut des récepteurs hormonaux :</b> RE RP				
<b>Statut HER2</b> Ki 67				

<b>Protocole thérapeutique</b>	
<b>Durée de traitement par anti aromatases</b>	

Tolérance des anti aromatases :

<b>Clinique</b>	<b>Radiologique</b>		<b>Biologique</b>
	DMO initiale		Calcémie
	DMO post anti aromatases		Vit D

Prise en charge thérapeutique des troubles de déminéralisation osseuse :

<b>Traitement</b>	<b>Évolution</b>

## Annexe 2

### Facteurs de Risques

Âge	Le modèle accepte les âges entre 40 et 90 ans. Si des âges inférieurs à 40 ans ou supérieurs à 90 ans sont entrés, le programme calculera les probabilités à 40 et 90 ans respectivement.
Sexe	Masculin ou Féminin. Entrer ce qui est approprié.
Poids	Le poids doit être entré en kg.
Taille	La taille doit être entrée en cm.
Fracture antérieure	Une fracture précédente signifie plus précisément une fracture antérieure à l'âge adulte survenue spontanément, ou une fracture résultant d'un traumatisme qui, chez un individu en bonne santé, n'aurait pas provoqué une fracture. Entrer oui ou non (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Parents ayant eu une fracture de la hanche.	Demander s'il y a eu une fracture de la hanche chez la mère ou le père du patient. Entrer oui ou non.
Actuellement Fumeur	Entrez oui ou non selon que le patient fume actuellement du tabac. (voir aussi les notes sur les facteurs de risques)
Glucocorticoïdes	Entrez oui si le patient est exposé aux glucocorticoïdes oraux ou y a été exposé pendant plus de trois mois à une dose de prednisolone de 5 mg par jour ou plus (ou une dose équivalente d'autres glucocorticoïdes). (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Polyarthrite rhumatoïde	Entrez oui si le patient a un diagnostic confirmé de polyarthrite rhumatoïde. Autrement entrez non (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Ostéoporose secondaire	Entrez oui si le patient a des pathologies fortement associées à l'ostéoporose. Ceci inclut le diabète de type 1 (insulino-dépendant), l'osteogenesis imperfecta chez l'adulte, l'hyperthyroïdisme de longue date non-traité, l'hypogonadisme ou la ménopause prématurée (inférieure à 45 ans). la malnutrition chronique, la malabsorption et les maladies chroniques du foie.
Alcool trois unités par jour ou plus	Entrez oui si le patient prend 3 unités d'alcool par jour ou plus. Une unité d'alcool varie légèrement d'un pays à l'autre de 8 à 10 g d'alcool. C'est équivalent à un verre standard de bière (285 ml), une mesure unitaire de spiritueux (30 ml), un verre de vin de taille moyenne (120 ml), ou une mesure d'apéritif (60 ml)(voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Densité minérale osseuse (DMO)	La DMO du col fémoral est entrée soit en T-score, soit en Z-score. Chez les patients sans test DMO, le champ doit être laissé blanc (provided by Oregon Osteoporosis Center).

## ANNEXE DES FIGURES :

Figure 1 : Répartition des patientes selon le traitement adjuvant ou métastatiques

Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge

Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut de la ménopause

Figure 4 : Répartition des patientes selon l'AA pris

Figure 5 : Répartition des manifestations cliniques selon leurs période d'existence

Figure 6 : Statut clinique avant la prise d'anti aromatase

Figure 7 : Localisations des douleurs osseuses

Figure 8 : Localisations des douleurs articulaires initiales

Figure 9 : Répartition des patientes selon la présentation de signes cliniques post thérapeutiques

Figure 10 : Localisation des douleurs osseuses post anti aromatasés

Figure 11 : Caractère des douleurs articulaires post anti aromatase

Figure 12 : Répartition des patientes selon leur ODM initiale

Figure 13 : Répartition des patientes selon leurs ODM de contrôle

Figure 14 : Répartition des patientes avec une ODM initiale normale selon leur ODM de contrôle

Figure 15 : Répartition des patientes selon les résultats du dosage de la vitamine D

Figure 16 : Répartition des patientes selon les dosages de la calcémie

Figure 17 : Répartition des patientes selon les traitement de troubles Ostéoarticulaires

Figure 18 : Répartition des patientes selon la prise de Biphosphonate

Figure 19 : Evolution des signes cliniques sous traitement

Figure 20 : Expression des récepteurs hormonaux sur la surface de la cellule cancéreuse

Figure 21 : Immunomarquage des RE (A) et des RP (B) de carcinomes mammaires

différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm)

Figure 22 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales (RO+)

Figure 23 : Types de l'hormonothérapies utilisés dans le cancer du sein

Figure 24 : rôle de l'aromatase

Figure 25 : Mécanisme d'action des anti aromatases

Figure 26 : Mécanismes moléculaires de l'effet des œstrogènes sur les os

## **Annexe des tableaux :**

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'âge

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la durée d'apparition des manifestations osseuses

Tableau 3 : Répartition des patientes selon la durée d'apparition des manifestations articulaires

Tableau 4 : Effets secondaires de l'Exemestane

Tableau 5 : Effets secondaires du Létrozole

Tableau 6 : Effets secondaires de l'Anastrozole

Tableau 7 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS

Tableau 8 : Tableau comparatif du nombre de patientes pour chacune des études

Tableau 9 : Tableau Comparatif de l'âge moyen

Tableau 10 : Tableau Comparatif du statut des RH

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le traitement du cancer du sein associé

Tableau 12 : Tableau comparatif entre notre étude, l'étude ATAC, l'étude MA17 et l'étude de B.Bouvard et al.

Tableau 13 : Patientes ayant reçu un traitement par anti aromatase

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Sophie Jacopin, illustrateur : Illustration sur 'l'expression des récepteurs hormonaux sur la surface de la cellule cancéreuse'
- [2]. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2007 ;8:119–27.
- [3]. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19 :2596–2606, 2001, Erratum in: *J Clin Oncol* 19:3302, 2001
- [4]. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007; 25:2006–11.
- [5]. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002 ;359 :2131–9.
- [6]. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex®, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60–2.
- [7]. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex®, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261–71

- [8]. Buzdar A, Howell A, Cuzick J et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:633-43.
- [9]. Bouvard B et al. Fracture incidence after 3 years of aromatase inhibitor therapy. *Annales Oncology* 2014; 25:843-7
- [10]. Rizzoli R, Bonjour JP. Hormones and bones. *Lancet* 1997 ; 349 : S120-S123.
- [11]. Pfeilschifter J: Role of cytokines in postmenopausal bone loss cure osteoporosis *Rep* 1:53-58, 2003
- [12]. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
- [13]. 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
- [14]. Forbes F, Cuzick J, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 months analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:45-53.
- [15]. Dawson - Hugues B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 2010; 21:1151 - 4
- [16]. 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 randomized controlled trials. *B M J* 2009;339:B369
- [17]. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007; 357:266 - 81

- [18]. 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
- [19]. 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
- [20]. Lee SA et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density during aromatase inhibitor treatment of Korean postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2011; 130:863–70.
- [21]. Brufsky AM et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. Cancer 2012; 118:1192–201.
- [22]. Coleman R et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol 2013; 24:398–405.
- [23]. Takahashi S et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. Breast Cancer Res Treat 2012; 133:685–93.
- [24]. Lombart A et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. Clin Breast Cancer 2012; 12:40–8.

[25]. Wagner–Johnston ND et al. 5–year follow–up of a randomized controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial. *Cancer* 2015; 121:2537–43.

[26]. Bouvard, *Joint Bone Spine* 2019 ;86 :542–53



أطروحة رقم 22/048

سنة 2022

اضطرابات هشاشة العظام عند النساء اللاتي تستعملن  
الأدوية المضادة لأنزيم الأروماتاز كعلاج لسرطان الثدي  
( بصدد 57 حالة )

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/01

من طرف

السيد حاجي أيوب  
المزداد في 02 ماي 1995 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - مضادات أنزيم الأروماتاز - هشاشة العظام - ألم العظام - نقص في الفيتامين د

اللجنة

الرئيس	السيد محمد الفتوحى أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء	السيد هشام الضو أستاذ مبرز في علم الدم السريرية
	السيد زينبي علي أستاذ مبرز في الطب الباطني
	السيد سينا محمد أستاذ مبرز في التشريح الدقيق