

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES MANIFESTATIONS OSTEOARTICULAIRES DES ANTI AROMATASES (A PROPOS DE 55 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur EL OUAZZANI FATIMA ZAHRA
née le 22 Septembre 1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur TAOUFIK HARZY

Juin 2013

PLAN

INTRODUCTION	5
BUT DU TRAVAIL.....	7
MATERIEL ET METHODES.....	8
I. Schéma de l'étude	9
II. Population	9
III. Méthodes	10
IV. Analyse statistique	12
RESULTATS.....	13
I. Caractéristiques générales	14
II. Caractéristiques cliniques	18
III. Caractéristiques des douleurs	21
IV. Caractéristiques radiologiques.....	28
V. Caractéristiques biologiques.....	29
VI. Traitements utilisés	32
VII. Evolution	34
DISCUSSION	35
I. Manifestations articulaires	36
1) Caractéristiques des arthralgies	36
2) Anomalies para cliniques	37
3) Hypothèses et facteurs de risque	39
4) Traitements utilisés	40
5) Evolution sous AI	41
II. Manifestations osseuses	42
1) Douleurs osseuses	42
2) Evaluation du risque fracturaire.....	42
3) Traitements utilisés	46
4) Perspectives thérapeutiques.....	49

III. Limites et perspectives	50
CONCLUSION.....	51
RESUME	53
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES.....	63

ABREVIATIONS

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
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

Les anti-aromatases (AI) sont utilisés en traitement adjuvant de première intention chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs. Ils ont optimisé le pronostic du cancer de sein qui reste le cancer le plus fréquent chez la femme. Cependant, ils exposent à des troubles musculosquelettiques.

La fréquence et parfois l'intensité des effets douloureux musculotendineux et articulaires ont surpris la plupart des équipes. Ils sont une cause non négligeable d'arrêt prématuré du traitement qui pose un problème réel d'alternatives thérapeutiques qui n'est pas tranché [1], et on a souvent recours à des traitements antalgiques afin de soulager les patientes.

Ces traitements ont aussi un impact osseux exposant les patientes à un risque accru d'ostéoporose et de fractures, compte tenu de l'effet délétère sur le squelette de la baisse de l'estradiolémie, d'où l'intérêt d'une bonne évaluation du risque fracturaire (par recherche des facteurs de risque cliniques et par ostéodensitométrie) chez toute femme recevant un traitement à base d'AI.

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.

II. But de l'étude :

L'objectif de ce travail est d'estimer la prévalence des arthralgies, évaluer le risque fracturaire et analyser les facteurs prédictifs de survenue des manifestations rhumatologiques dans une cohorte de femmes recevant des AI de 3ème génération adressées du service d'oncologie pour cancer de sein.

MATERIEL ET METHODES

I. Schéma de l'étude:

Il s'agit d'une étude prospective descriptive d'une série de cas, unicentrique, étalée sur une période de deux ans de Janvier 2011 à Décembre 2012, réalisée au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

Pour chaque patiente, une fiche préétablie a été remplie : fiche d'exploitation (annexe).

II. Population :

Nous avons inclus dans notre étude toutes les patientes ménopausées mises sous AI pour cancer du sein. La plupart des patientes ont été adressées en consultation rhumatologique par leur oncologue (service d'oncologie CHU Hassan II de Fès) une fois la décision de traitement par anti aromatases a été prise.

III. Méthodes :

1. Données recueillies:

Pour le recueil des données, nous avons rempli un questionnaire qui vise à préciser les aspects sociodémographiques, cliniques, et para cliniques de chaque malade mise sous AI, 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 générales :

Ces données concernent l'âge des patientes, l'habitat, l'âge de la ménopause, les antécédents médicaux, chirurgicaux, toxiques et familiaux, le poids et la taille.

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 du caractère inflammatoire ou mécanique, le siège, le caractère migrateur, l'intensité, l'aggravation avec le temps.

ü L'ancienneté, le délai d'apparition des signes cliniques après le début des AI

ü Les traitements utilisés

L'examen clinique a recherché :

ü Une douleur à la palpation des articulations, osseuse ou musculaire

ü des signes d'arthrites

ü des signes de tendinopathie

4. Données para cliniques :

a) Données radiologiques :

- Radiographies standards des sites atteints
- Echographie
- IRM
- Ostéodensitométrie (DMO)
- Electromyogramme (EMG) si signes neurologiques

b) Données biologiques :

- Vitesse de sédimentation
- C-réactive protéine
- Anticorps anti nucléaires
- 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 AI:

- a) Des arthralgies mécaniques ou inflammatoires après la prise d' AI
- 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) La survenue de 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 17.0 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, p significatif < 0.05

RESULTATS

I. Caractéristiques générales :

Dans notre étude on a inclut 55 patientes ménopausées traitées pour cancer de sein sous AI.

1) L'âge :

a) L'âge des patientes :

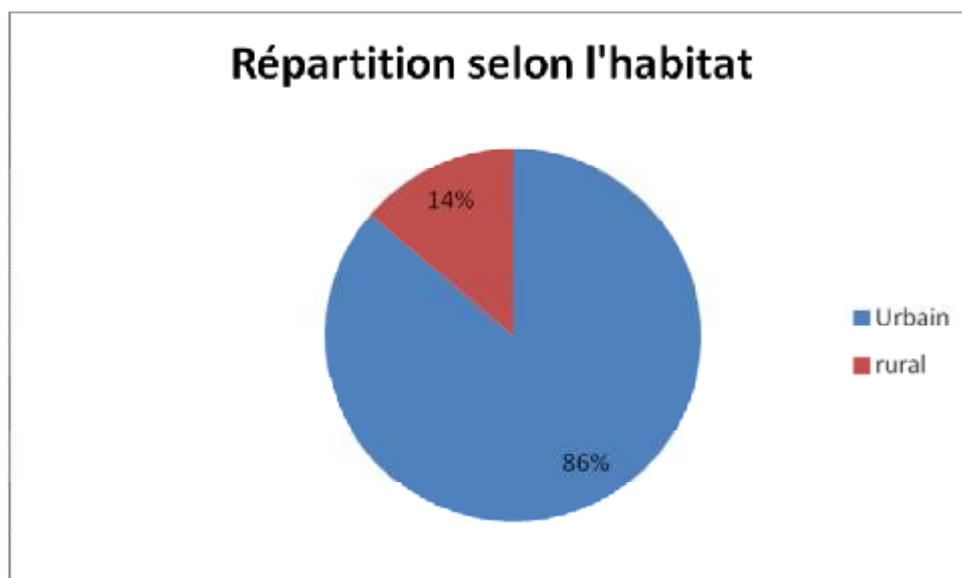
L'âge moyen de nos patientes était de 58 ans, la médiane 56 ans, un écart type de 8 et un étendu de [43-80].

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].

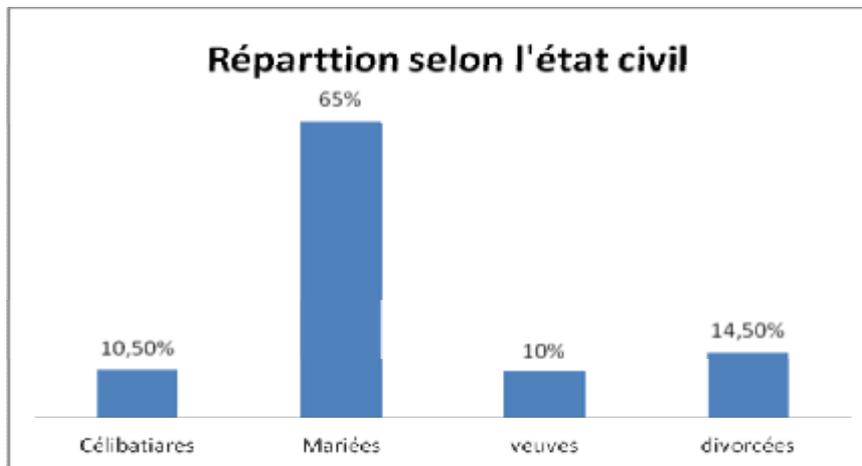
2) l'habitat :

86% des patientes habitent en milieu urbain.



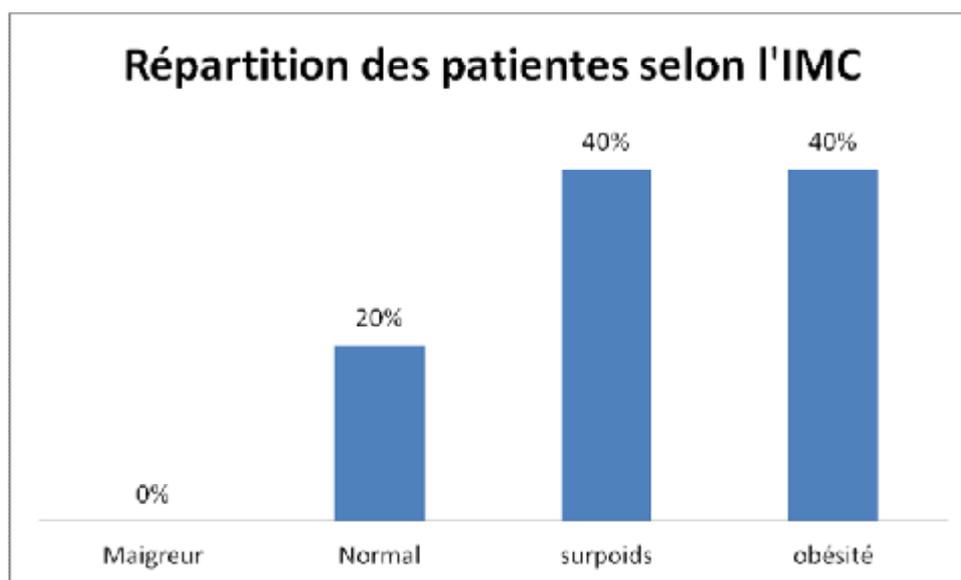
3) L'état civil :

65% des malades étaient mariées, 14.5% divorcées, 10.5 % célibataires et 10% veuves.



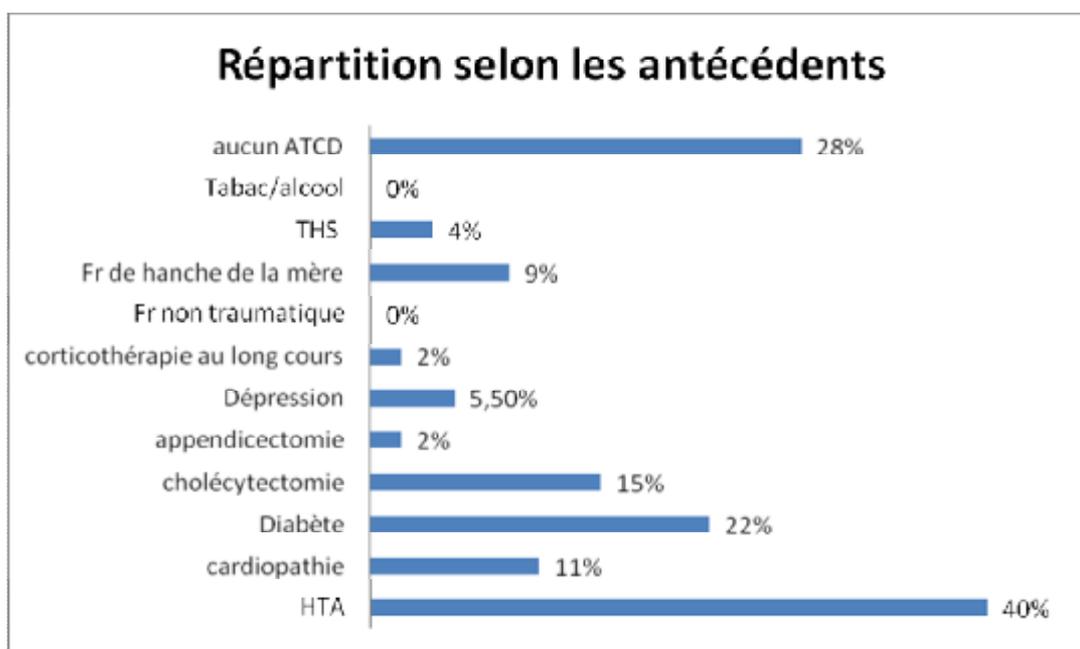
4) L'indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC moyen était de 28,6 kg/ m² avec un étendu de [20 ; 37,7]. L'IMC était normal chez 20% des patientes, en faveur d'un surpoids chez 40 % et d'une obésité chez 40 % des patientes. Aucune femme n'était maigre.



5) Les antécédents pathologiques :

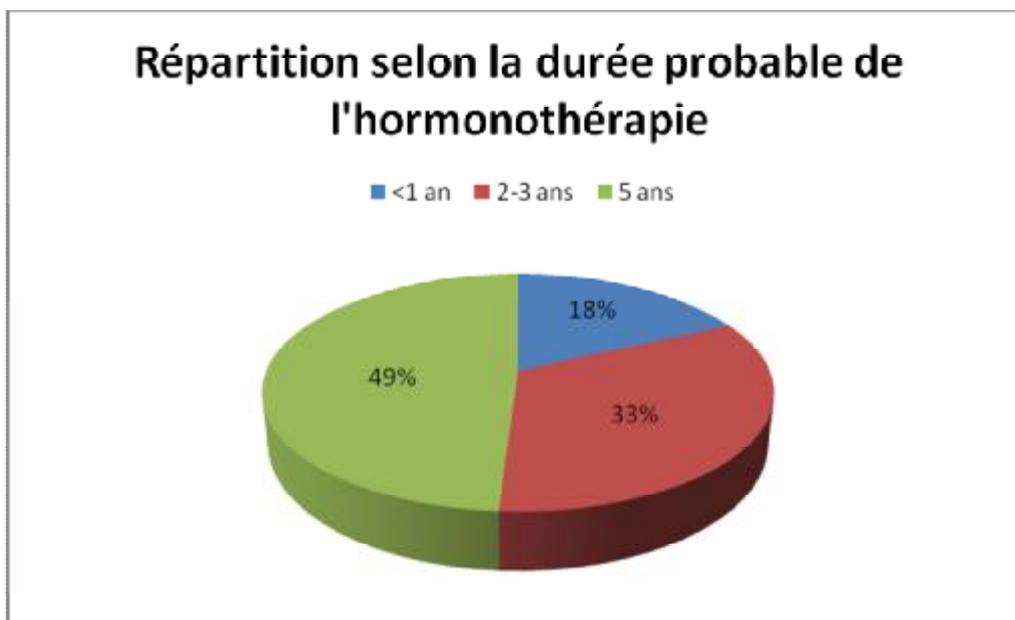
Dans notre série, 12 patientes étaient diabétiques, 22 étaient hypertendues, six avaient une cardiopathie, huit ont été cholécystectomisées, une patiente a eu une appendicectomie, trois ont eu une dépression, aucune n'a eu une fracture non traumatique, cinq ont un antécédent de fracture de hanche chez la mère, une seule patiente a pris la corticothérapie orale pendant une longue durée, deux patientes ont pris un traitement hormonal de la ménopause, 15 n'avaient aucun ATCD pathologique et aucune patiente n'avait d'habitudes toxiques.



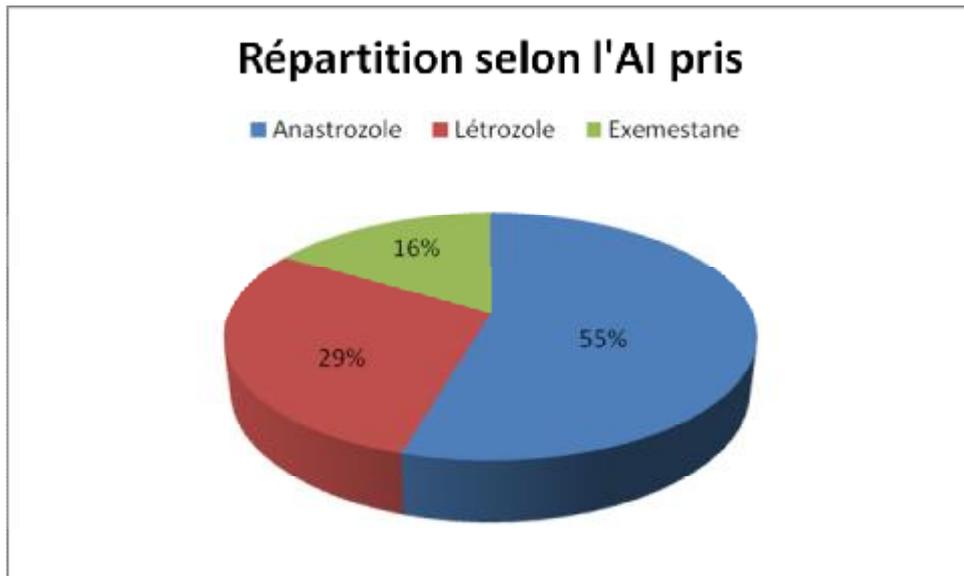
6) Concernant le diagnostic de cancer

Le diagnostic de cancer a été fait entre 1999 et 2012, les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie mammaire avec curage ganglionnaire pour toutes, d'une radiothérapie mammaire pour 40 d'entre elles (73%) et d'une chimiothérapie pour 47 soit 86% dont 15 par taxanes soit 27.5%.

Pour l'hormonothérapie, 35 patientes avaient reçu les AI en première intention soit 64% et 20 le tamoxifène d'abord puis les AI puisqu'elles n'étaient pas encore ménopausées soit 36.5%. La durée probable de traitement par AI a varié entre 2-3 ans chez 18 patientes et 5ans chez 27 selon que la patiente a reçu ou non le tamoxifène, alors que dix patientes viennent de commencer l'hormonothérapie par AI.



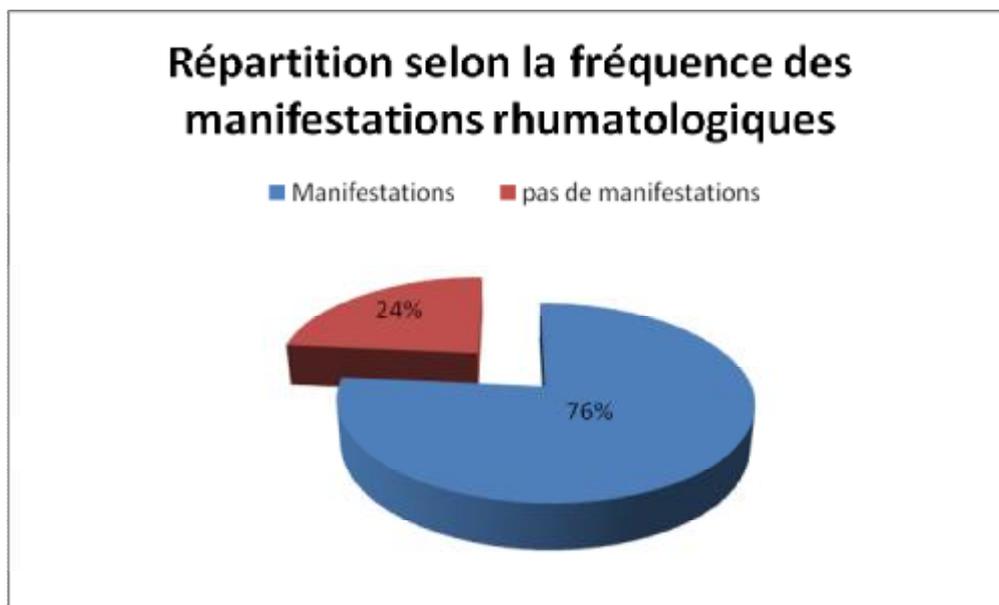
Dans notre série 30 patientes étaient sous anastrozole, 16 sous létrozole et 9 sous exemestane.



II. Caractéristiques cliniques :

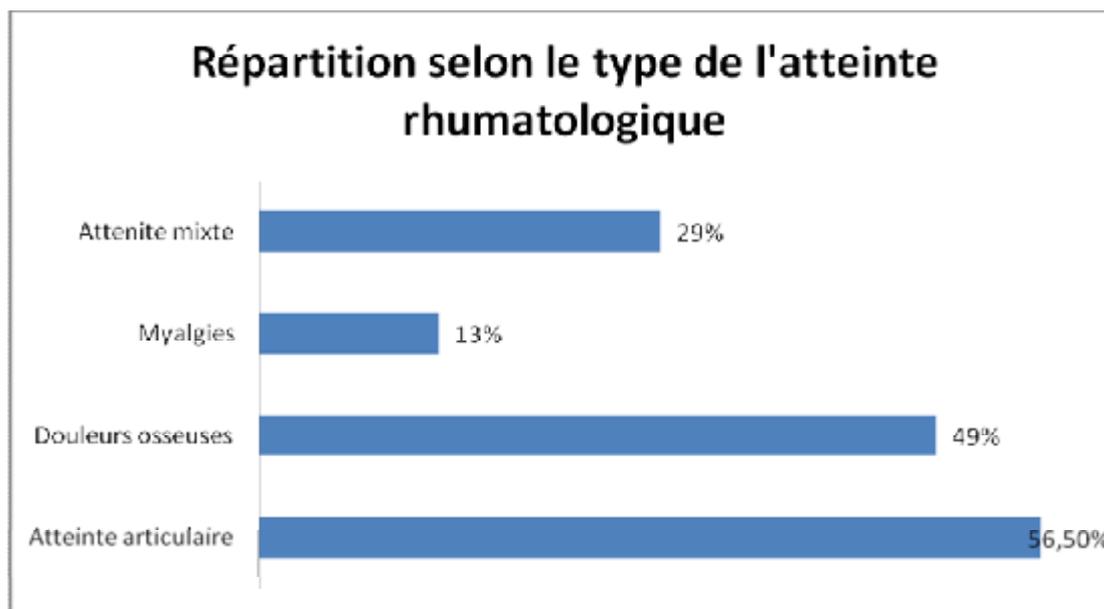
1) Fréquence des manifestations rhumatologiques :

Dans notre série 42 patientes ont présenté des manifestations rhumatologiques et 13 patientes n'avaient aucune symptomatologie.



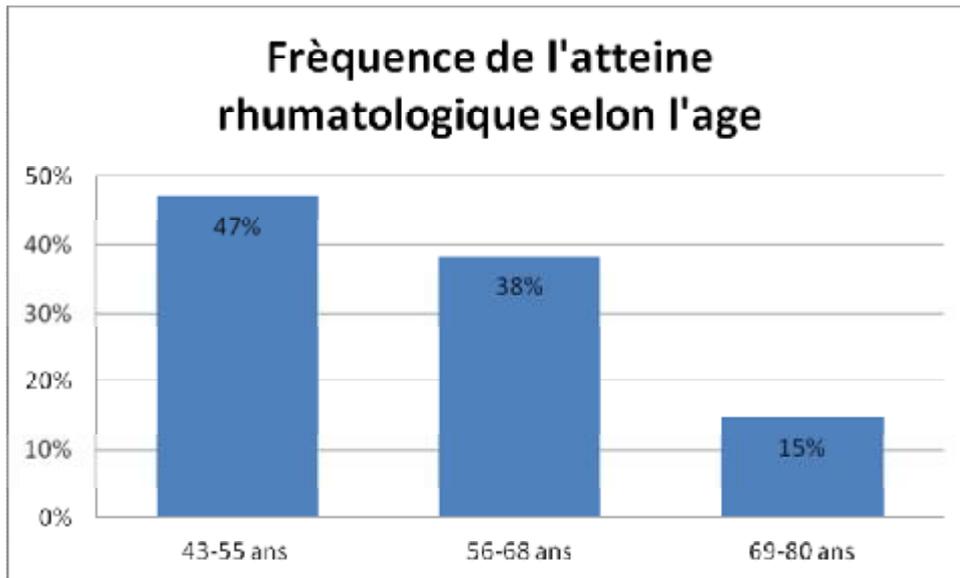
2) Répartition selon le type d'atteinte rhumatologique :

Sur les 42 patientes ayant des manifestations rhumatologiques : 31 patientes ont présenté des atteintes articulaires, 27 ont eu des douleurs osseuses et 7 ont présenté des myalgies. 19 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.

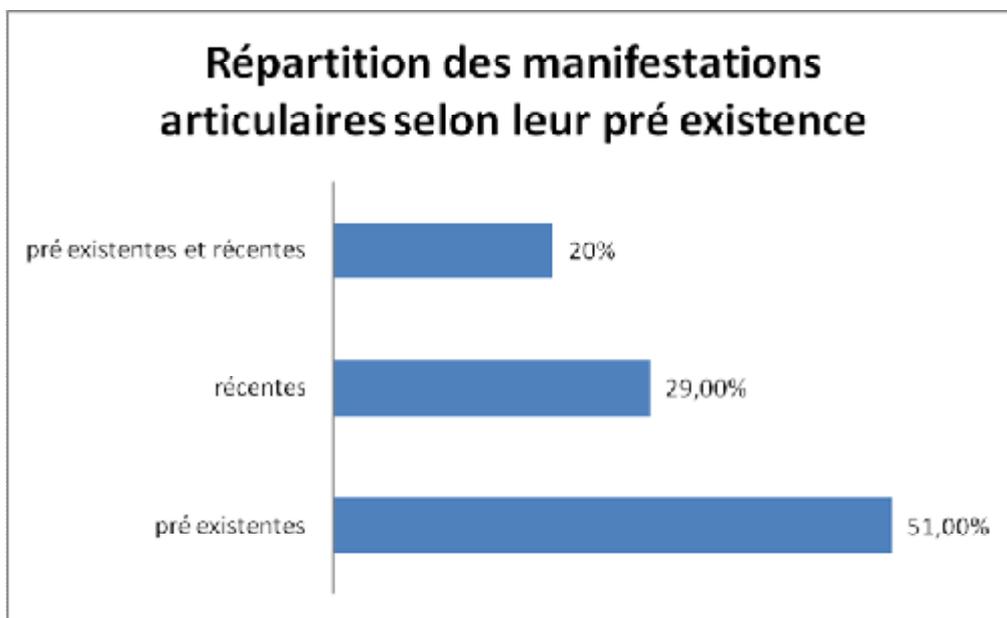
Fréquence des atteintes rhumatologiques selon l'IMC :

IMC(kg/m)	Atteintes	non atteintes	Total
obésité	33%	7%	40%
surpoids	31%	9%	40%
normale	16.5%	3.5%	20%
maigreur	0%	0%	0%
TOTAL	80.5%	19.5%	100%

III. Caractéristiques des douleurs :

A) Manifestations articulaires :

Dans notre série, 31 patientes avaient des manifestations articulaires (soit 56.5 %), chez 16 d'entre elles, elles étaient pré existantes avant la prise d'AI, chez 9 récentes (après AI) 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 4 d'entre elles.

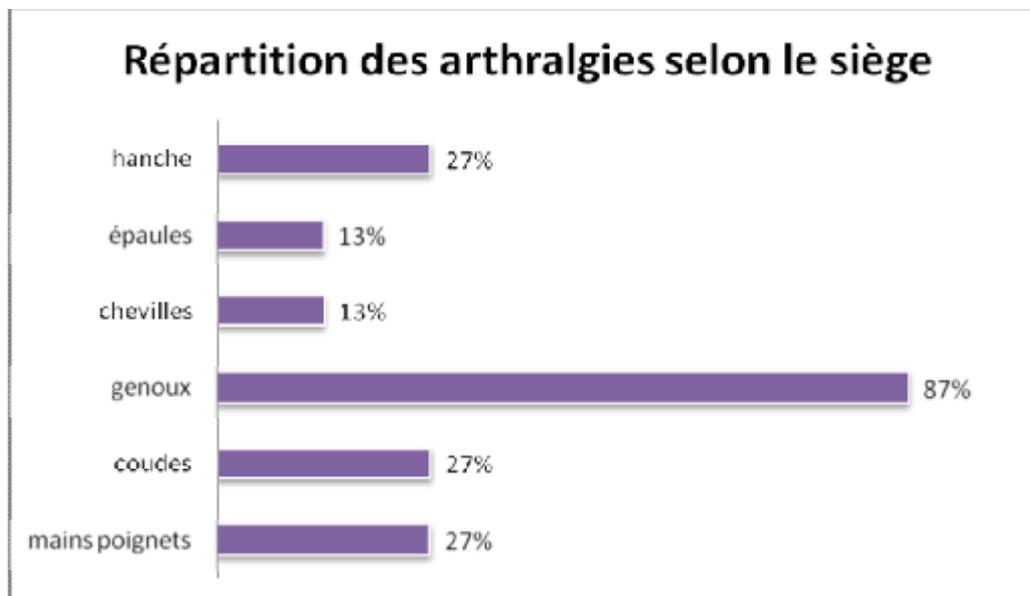
Le délai moyen d'apparition des symptômes articulaires par rapport à la prise des AI est de 6 mois avec un étendu de [1 ; 36] mois.

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 son traitement.

Tableau récapitulatif de l'atteinte articulaire :

	nombre	Fréquence
Pré existantes	16	51%
Récentes	9	29%
Préexistantes et récentes	6	20%
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%

Facteurs prédictifs des arthralgies :

- L'analyse bi-variée a montré que le seul facteur prédictif d'arthralgies sous AI est la présence de douleurs préexistantes lors de l'initiation du traitement par AI ($p < 0.001$).
- D'autres déterminants comme la chimiothérapie par Taxanes, l'antécédent de traitement par Tamoxifène ne sont pas prédictifs.

Facteurs prédictifs d'arthralgies sous AI

Facteurs de risque	Pourcentage de patientes %	P
Chimiothérapie par taxanes	27.5	0.47
Traitement par tamoxifène	36.5	0.84
Douleurs préexistantes	51	<0.001

B) Douleurs osseuses:

Dans notre série 49% des patientes avaient des douleurs osseuses, chez 14 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'a pas arrêté son traitement.

Tableau récapitulatif de l'atteinte osseuse

	nombre	Fréquence
Pré existantes	14	52%
Récentes	10	37%
Pré existantes et récentes	3	12%
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)

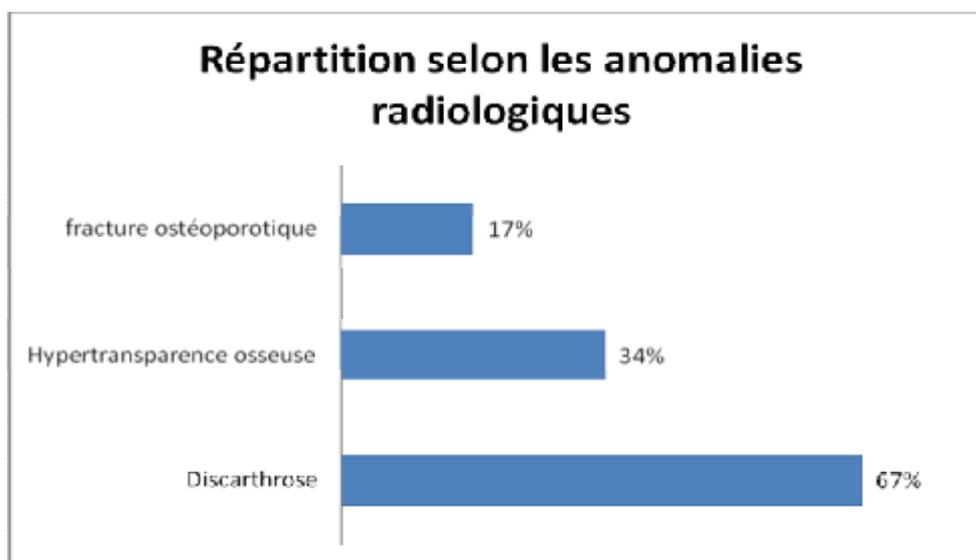
On a calculé le FRAX chez nos patientes, le risque de fractures à 10 ans était inférieur à 7% chez 43 malades et supérieur à 7 % chez 12 malades. Chez ces 12malades, il a varié entre 7,2 et 12%.

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

IV. Caractéristiques radiologiques :

1) Radiographies standards :

12 de nos patientes seulement ont bénéficié de radiographies standards, 8 patientes avaient des signes de lombarthrose sur leurs radiographies de rachis, 4 patientes avaient une hyper transparence osseuse et deux patientes avaient une fracture d'origine ostéoporotique, dont une confirmée sur IRM.

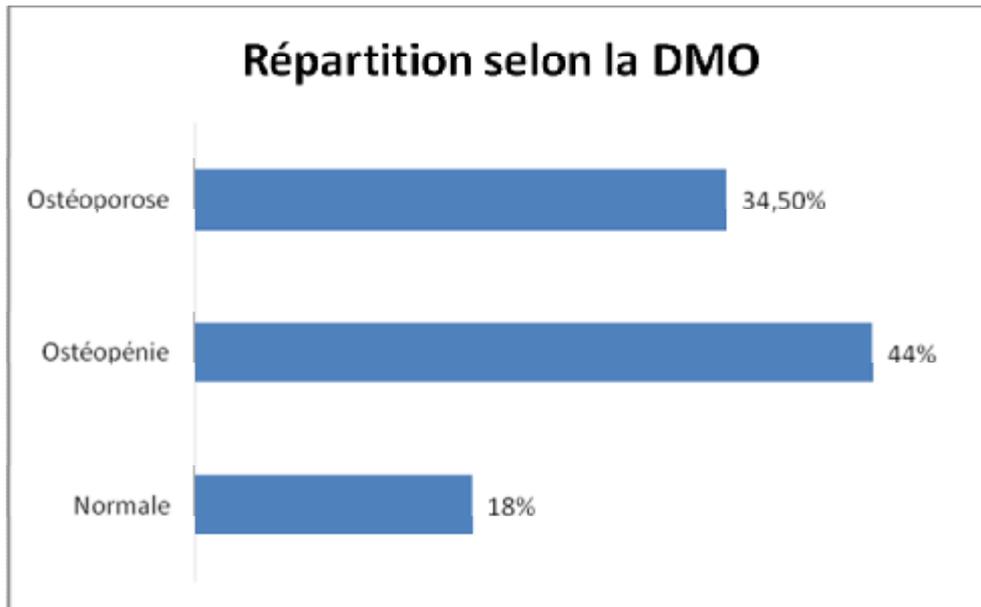


2) Ostéodensitométrie :

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

2 patientes n'avaient pas fait de DMO initiale.

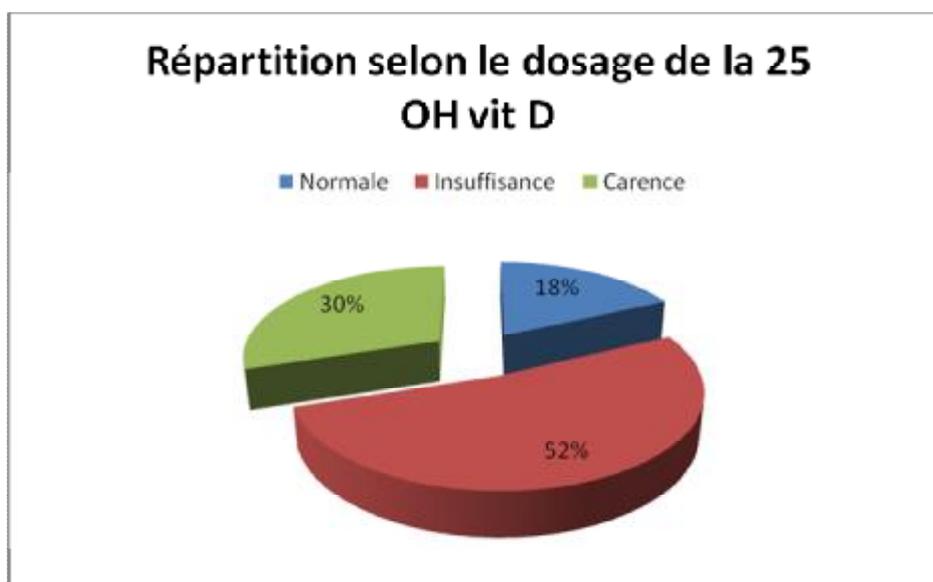
La DMO était normale chez 10 patientes (18%), une ostéopénie lombaire et /ou fémorale était retrouvée chez 24 patientes (44%) et une ostéoporose lombaire et /ou fémorale a été retrouvée chez 19 patientes (34.5%).



V. Caractéristiques biologiques :

1) 25-OH vitamine D :

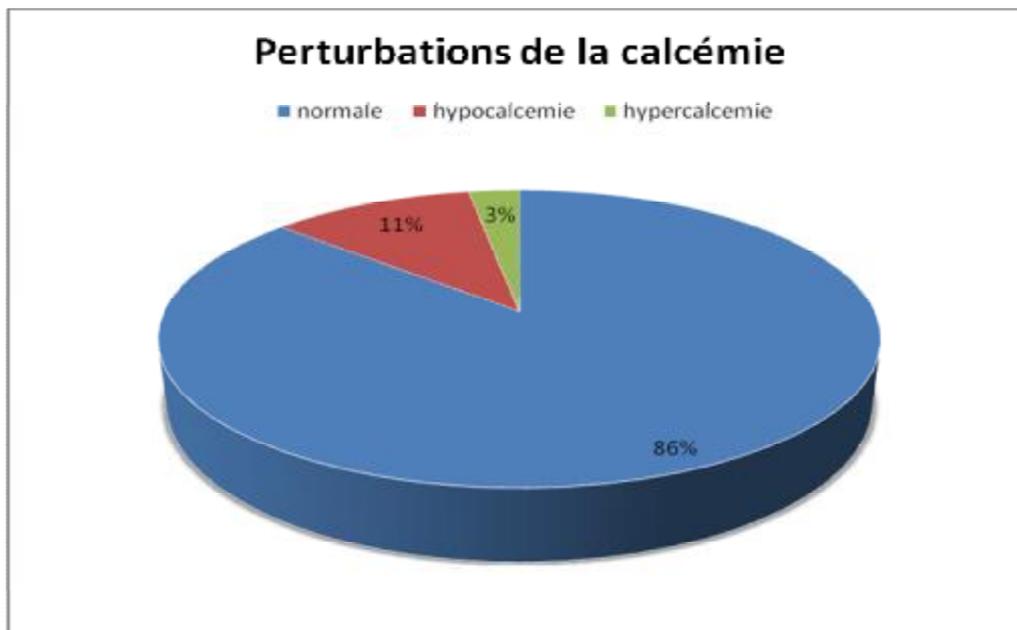
Dans notre série 8 patientes avaient un taux normal de la 25 OH vit D contre 23 patientes qui présentaient une insuffisance et 14 patientes qui avaient une carence ; le reste des patientes n'ont pas fait le dosage de la 25 OH vit D.



2) La calcémie :

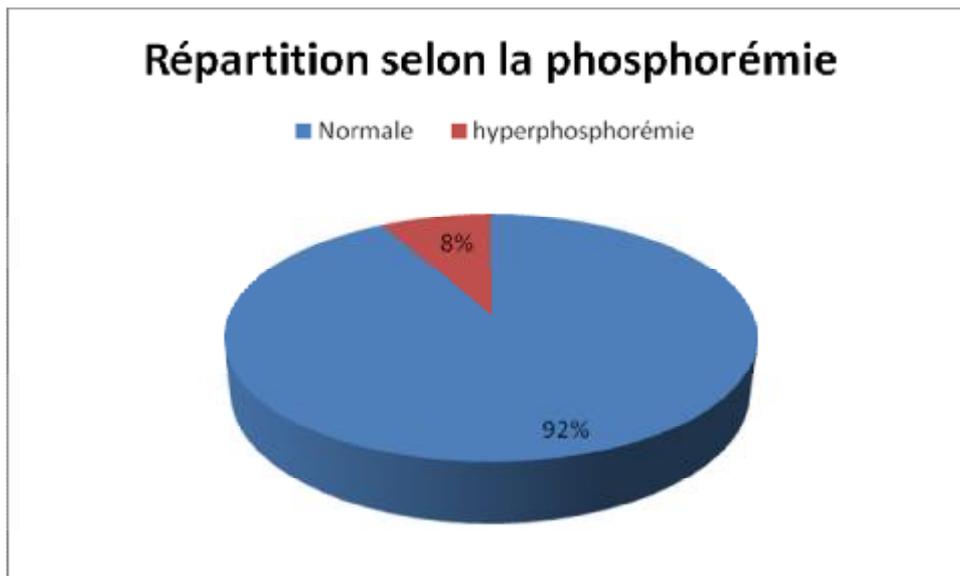
11 de nos patientes n'avaient pas de calcémie.

Pour le reste des patientes, la calcémie moyenne est de 95 mg/l, chez 38 patientes la calcémie était normale. Une patiente avait une hypercalcémie et on a noté une hypocalcémie chez cinq patientes.



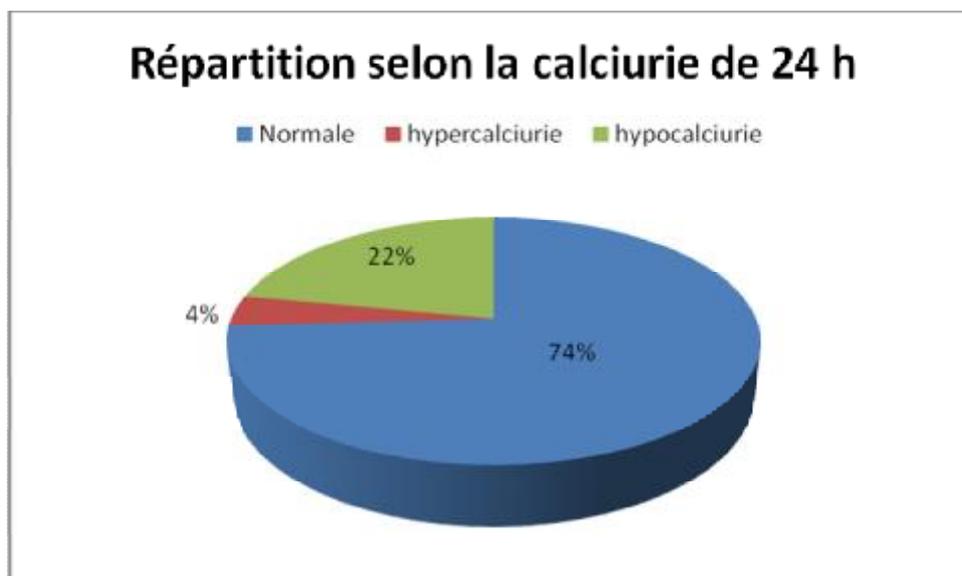
3) La phosphorémie :

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, 32 patientes avaient une phosphorémie normale.



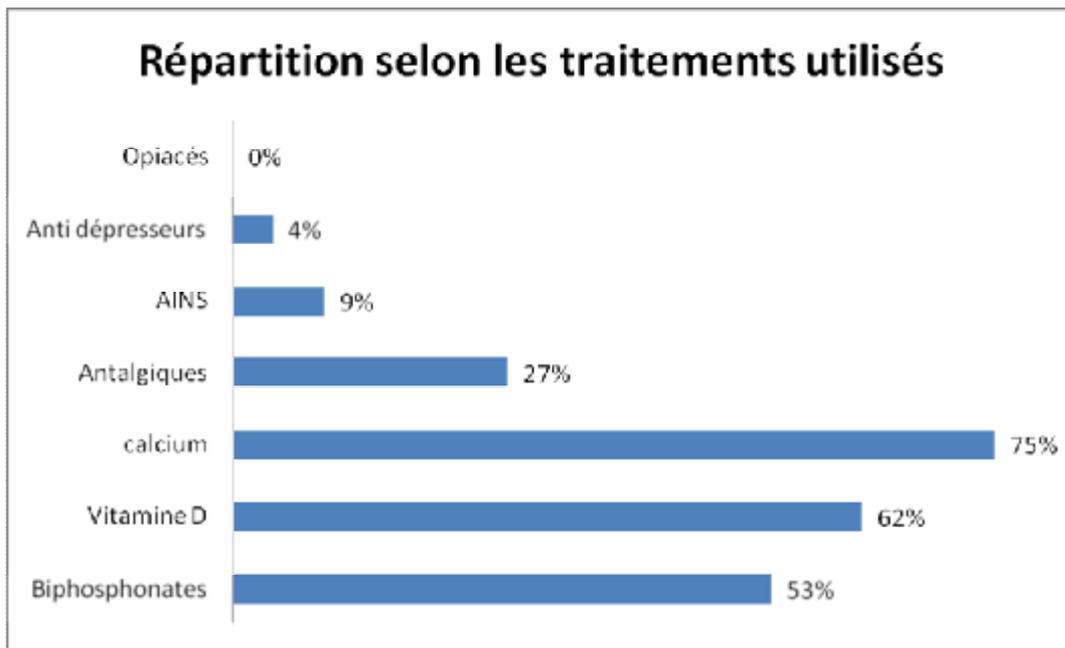
4) La calciurie de 24 heures :

28 de nos malades n'ont pas bénéficié de calciurie de 24H, pour le reste des malades, la calciurie moyenne était de 140 mg/24H. 20 patientes avaient une calciurie de 24H normale et 6 avaient une calciurie diminuée et une seule patiente avait une légère hyper calciurie.

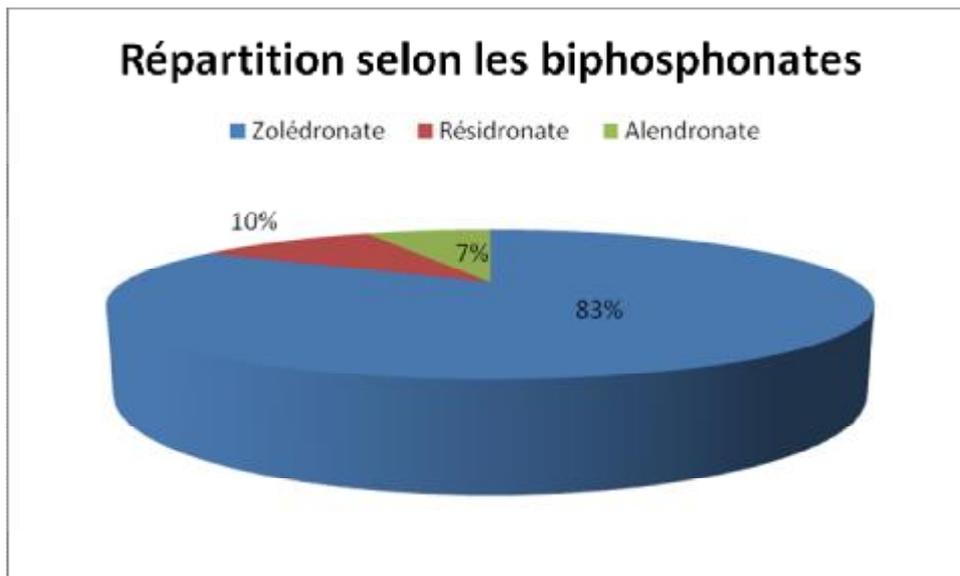


VI. Les traitements utilisés :

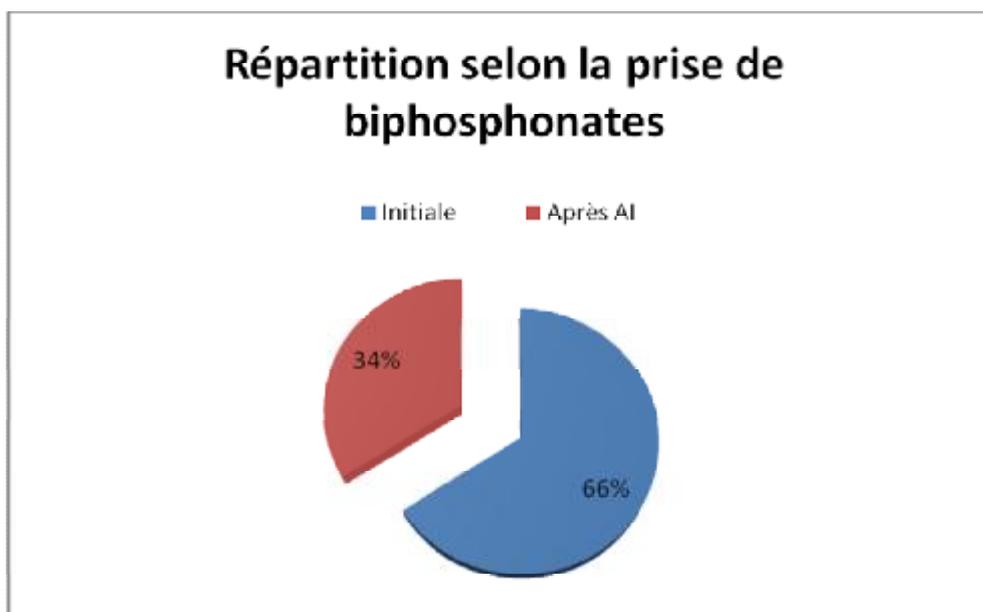
Suite aux manifestations ostéo articulaires survenues sous AI, nos patientes ont été mises sous divers traitements répartis selon le graphique qui suit :



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



Dans 66% des cas la prescription des biphosphonates était initiale et dans 34% des cas elle était faite après AI.



La voie d'administration varie selon le type de la molécule, 5 de nos patientes étaient sous biphosphonates par voie orale et 24 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 AI.

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 AI 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'AI 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 prévalence des douleurs articulaires liées aux AI rapportée dans les essais randomisés est très variable allant de 5.4 à 35.6% à cause du manque de précision dans la description de ces douleurs, alors que le suivi de petits effectifs de femmes dans les essais cliniques montre que la fréquence de survenue des douleurs articulaires serait plus élevée, de 20 à 61% [2] ce qui est compatible avec notre étude : 56.5% de nos malades présentaient des arthralgies.

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 [3].

Dans notre étude, 40% des femmes étaient obèses et 40 % en surpoids, soit 80 % contre uniquement 20 % 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 [4].

Le délai moyen d'apparition des arthralgies chez nos patientes par rapport à la prise des AI 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 [5].

Les arthralgies prédominaient chez nos patientes au niveau des genoux 87%, 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 [6].

2) Anomalies paracliniques :

a. En imagerie

Certains auteurs ont cherché à caractériser, grâce à l'imagerie, les douleurs des mains pour connaître la structure articulaire mise en cause. Les radiographies standard permettent de mettre en évidence des signes d'arthrose, 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 [7].

Une étude française menée chez 20 patientes a conclu que le traitement par anti aromatase est une étiologie méconnue mais fréquente de ténosynovites symptomatiques des mains [8].

b. Anomalies biologiques

Il ne semble pas exister de syndrome inflammatoire ni d'anomalies immunologiques dans les études qui ont dosé ces marqueurs biologiques [9].

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 AI [10].

c. 25 OH vitamine D et arthralgies :

Dans notre étude, 70% des patientes avaient un taux bas 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 [11].

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 [12].

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 [13].

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 [14].

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 aromatasés doivent bénéficier systématiquement du dosage de la vitamine D [15].

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 côté de son effet connu protecteur contre la perte osseuse [16].

3) Hypothèses et facteurs de risque de survenue d'arthralgies sous AI:

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). [17]

Les estrogènes peuvent avoir un effet anti nociceptif : il a été démontré un effet direct des estrogènes sur les fibres opioïdes du système nerveux central car il existe des récepteurs estrogéniques dans les neurones des circuits opioïdes de la moelle et du cerveau [18].

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. 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 [19].

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, ceux qui ont été retenus [20] :

- *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.

Dans notre étude le seul facteur prédictif était la présence d'arthralgies lors de l'initiation de traitement par AI.

4) Les traitements utilisés :

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

36% de nos patientes étaient sous AINS et antalgiques. Dans la littérature les médicaments les plus 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 [21].

5) Evolution sous AI :

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'AI 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 son traitement par AI 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 [22]

II. Les manifestations osseuses :

1) Douleurs osseuses :

Dans notre étude l'incidence des douleurs osseuses est de 49% ; 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) Evaluation du risque de fracture sous AI :

Même si les AI 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 ostéodensitométrie.

a. Caractéristiques de la DMO :

Plusieurs groupes ont publié des recommandations pour l'évaluation du risque de fracture chez les femmes qui vont initier un traitement par AI. Ces recommandations ont été élaborées pour le dépistage, la surveillance, la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

ü L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande la DMO chez les femmes ménopausées prenant les AI et pour les femmes préménopausées qui vont développer une ménopause prématurée suite au traitement [23].

- 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 AI ou une thérapie de castration médicale [24].
- 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 AI 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 [25].

Dans les recommandations 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 AI
- o Les femmes pré ménopausées qui ont développées une ménopause médicamenteuse prématurée [26].

Dans notre étude nous avons retrouvé une ostéopénie chez 24 patientes soit 44% et une ostéoporose a été retrouvée chez 19 patientes soit 34.5% 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 [27].

b. 25 OH vitamine D et DMO :

Notre étude a montré que 70% des patientes avaient une hypovitaminose D et que 34.5 % étaient ostéoporotiques.

Dans une étude américaine, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 50 à 60% chez les femmes ostéoporotiques [28].

L'hypovitaminose D est considérée comme génératrice d'ostéoporose par le biais de la réaction parathyroïdienne, de la sarcopénie, et le risque de chutes ce qui augmente le risque fracturaire [15].

c. Autres facteurs de risque de fracture:

Sur le plan clinique, plusieurs facteurs de risque doivent être recherchés à l'initiation d'un traitement par AI à savoir :

- L'âge avancé : pour tout T-score le risque de fracture est plus élevé avec l'âge [29].
- Antécédents personnels de fracture par fragilité osseuse à l'âge adulte.
- La corticothérapie prolongée à des doses élevées de prednisolone (7,5mg/j ou plus) ou équivalent.
- Antécédents familial de fracture de hanche (parent 1^{er} degré) : est associé à un double risque de fracture de hanche chez les femmes indépendamment de la DMO [30].

- Faible poids : (<58kg) est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.
- Le tabagisme : des méta-analyses ont montré que le tabagisme est associé à une DMO réduite et un risque accru de fracture [31].
- L'alcool : il ya une relation dose-dépendante entre l'utilisation d'alcool et le risque de fracture. 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) [32].
- 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) [33].

Sur le plan biologique, Chez les femmes qui ont une faible masse osseuse, certains bilans peuvent 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 qui sont déjà sous AI ou vont initier un traitement par AI, 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
- Calciurie de 24h pour identifier des femmes avec une hypercalciurie idiopathique.

Dans une étude rétrospective concernant 64 femmes avec cancer du sein, adressées à une clinique de santé des os 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. 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 [34].

3) 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 ($p < 0,001$) [35]. 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 [36].

b) Calcium et vitamine D :

Une hypocalcémie a été notée chez 5 de nos malades (soit 11%), 75% 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 AI [37].

Toutes les femmes qui débiteront un traitement par AI 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[15; 23].

c) Biphosphonates :

Hadji et collaborateurs ont recommandé ; à travers une méta-analyse faite en 2008 ; de proposer un traitement par biphosphonates chez toute patiente avec cancer de sein qui va initier ou reçoit un traitement par AI avec :

ü Tscore < -2.0

ü Deux ou plus des facteurs de risque suivants : T-score < -1,5, âge > 65 ans, un IMC bas (<20 kg / m²), des antécédents familiaux de fracture de la hanche, un antécédent personnel de fracture de fragilisation après l'âge de 50 ans, l'utilisation de corticoïdes par voie orale > 6 mois, et tabagisme actuel ou passé.

La DMO doit être surveillée tous les 2 ans, et le traitement doit être poursuivi pendant au moins 2 ans et aussi longtemps que le traitement par AI est poursuivi.

Pour les femmes avec T-score ≥ -2.0 et sans facteurs de risque associés, une supplémentation en calcium et vitamine D est recommandée avec surveillance de la DMO tous les 1 à 2ans. [43]

Au cours de notre étude, 53% de nos malades ont été mises sous biphosphonates, deux patientes étaient sous alendronate (7%), 3 patientes sous risédronate (10%) et chez 24 patientes (83%) on a démarré l'acide zolédronique.

À ce jour, la grande majorité des données cliniques soutient l'acide zolédronique 4 mg tous les 6 mois pour prévenir la perte osseuse chez les femmes à haut risque. [43] 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 un effet bénéfique sur la DMO [38 ; 39].

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 [40; 41].

4) 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'ostéoclastogenèse) a amélioré les DMO lombaire et fémorale chez des femmes ménopausées sous AI par rapport à celles sous placebo [42].

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.

III. Limites et perspectives :

Notre étude ne permet pas d'évaluer la vraie prévalence des douleurs articulaires et osseuses liées aux AI 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.

Ainsi les résultats de notre étude nécessitent d'être confirmés par des études multicentriques avec un grand échantillon pour caractériser les manifestations rhumatologiques sous AI et mieux déterminer leurs facteurs prédictifs.

CONCLUSION

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

Toutes les patientes ménopausées initiant un traitement par AI devront bénéficier d'une consultation rhumatologique, d'un bilan biologique notamment un dosage de la vitamine D, d'une DMO.

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 AI 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.

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

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 entre AI peut constituer une alternative possible dans certaines circonstances.

RESUME

Introduction :

Les anti-aromatases (AI) sont utilisés en traitement adjuvant de première intention chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, sont plus efficaces que le Tamoxifène dans la survie sans récurrence. Cependant, ils exposent à des manifestations rhumatologiques qui peuvent conduire à des arrêts thérapeutiques, ils exposent également à un risque accru d'ostéoporose.

L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence des arthralgies, le risque fracturaire sous AI et d'analyser les facteurs prédictifs de survenue de ces manifestations rhumatologiques.

Matériels et méthodes :

Etude observationnelle prospective étalée sur 2011-2012, réalisée au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès

Résultats :

Parmi nos 55 malades incluses dans cette étude, 76% ont fait apparaître des manifestations rhumatologiques : 56.5% des patientes souffraient d'arthralgies, 49% présentaient des douleurs osseuses et 13% des myalgies. L'analyse multivariée montre que le seul facteur prédictif des douleurs articulaires est la présence de douleurs lors de l'initiation du traitement par AI.

Dans notre étude, 70% des patientes souffraient d'hypovitaminose D, et nous avons retrouvé une ostéopénie chez 24 de nos patientes (43%) et une ostéoporose chez 19 patientes (34.5%). D'où l'intérêt d'une évaluation du risque fracturaire (par recherche de facteurs de risque cliniques et par

ostéodensitométrie) chez toutes les femmes recevant les AI afin de dépister et traiter une ostéoporose pré existante.

Conclusion :

Toutes les patientes ménopausées initiant un traitement par AI devront bénéficier d'une consultation rhumatologique, d'un bilan biologique notamment un dosage de la vitamine D, d'une DMO, d'un suivi et d'une prise en charge adaptée et multi disciplinaire incluant oncologues et rhumatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Khalifa, A. Lesur. Les troubles musculosquelettiques des anti-aromatases. *Oncologie* (2007) 9: HS5-HS10
2. K. Briot. Symptômes musculosquelettiques liés aux inhibiteurs de l'aromatase. *Oncologie* (2009) 11: 33-36
3. Mao JJ, Stricker C, Bruner D et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009 (sous presse).
4. Sestak, I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial : a retrospective, exploratory analysis .*Lancet oncol* , 2008. 9 (9) : p 866-72
5. Burstein H, J. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007; 16 : 223-234
6. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. (2007) Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3877-83.
7. Lee, JC and J C Healy, Normal sonographic anatomy of the wrist and hand. *Radiographies* ,2005 .25 (6) :p. 1577-90
8. 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 aromatases.
9. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* (2006); 104: 87-91

10. Laroche M, Borg S, Lassoued S, et al. Joint pain with aromatase inhibitors; abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34(11): 2259-63.
11. 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.
12. Dawson-Hughes 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
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81
14. 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
15. Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, 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.
16. 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.

17. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* (2005) 294: 183-93
18. 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
19. 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
20. Sestak. I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet oncol* , 2008. 9 (9) : p 866-72
21. 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.
22. 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
23. 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

24. 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.
25. 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.
26. Reproduced with permission from: Pant, S, Shapiro, CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss. *Drugs* 2008; 68:2591
27. 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
28. 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
29. 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.
30. 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
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155.

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000333.
37. ASBMR 31st Annual Meeting A09003438 Low Vitamin D predicts bone loss in breast cancer patients on Aromatase Inhibitors
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. P. Hadji, J.-J. Body, M. S. Aapro et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Annals of Oncology* 2008 ; 19: 1407–1416,

ANNEXE

PTNM

STADE

T... N... M...

I... II... III... IV....

Statut hormonal:

RE positif RE negatif

RP positif RP

negatif

statut immunologique :

Traitement :

- Hormonothérapie :

- Tamoxifene

Date de début de TTT

Date de fin du traitement

- AI :

Letrozole

Anastrozole

Exemestene

- Durée de traitement

- Date de début de traitement/AI

- Date éventuel d'arrêt des AI

- chirurgical : type

Date

- chimiothérapie

Durée :

- radiothérapie

Manifestations articulaires:

Atteinte pré-existante :

Depuis

Type : Arthralgies Mk

Imf

RN

RM

Arthrites

Siège :

Migration :

Intensité (EVA) :

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 :

Récents :

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