



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



FES

**MANIFESTATIONS OSTEOARTICULAIRES AU  
DECOURS D'UN TRAITEMENT PAR LES  
ANTIAROMATASES**

**(A PROPOS DE 100CAS)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

**Docteur ANGALLA AFFLECK ROMARIC LEDIER**

**Né le 10/01/1978 à BRAZZAVILLE (CONGO)**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**OPTION : Rhumatologie**

**Sous la direction de  
Professeur HARZY TAOUFIK**

**Session Juin 2016**

# DEDICACES

Je dédie ce mémoire :

**A Dieu**

Soit loué

**A mon père, ANGALA Louis**

Tu m'as toujours demandé d'aller à l'école et apprendre mes leçons .De par tes conseils, tu as su guider mes premiers pas.

**A ma mère, MBIALI Sophie :**

Tu as accompli avec pénitence ta tache de mère depuis ma naissance jusqu'à ce jour, que le seigneur te donne une espérance de vie plus longue et qu'il te laisse jouir du bonheur de ta progéniture. Sois honorée pour ce travail.

**A ma Femme OHOYA ETSAKA Vanessa et mes enfants ANGALLA**

**OHOYA Sophia Ghita et ANGALLA OHOYA Guerra Kostia :**

Vous avez énormément contribués à ma réussite et étant toujours a mes cotés pendant notre séjour au Maroc. Que ce travail nous unisse d'avantage.

**A ma grand-mère, GAMBOUO Collette :**

Je te serai toujours reconnaissant car tu as été plus qu'une grande mère pour moi.

**A mon oncle, Raoul GOBO et son épouse BOULION Gisèle :**

Vous avez énormément contribués à ma réussite et à la réalisation de ce travail. Que ce travail nous unisse d'avantage.

**A mon oncle François ONTSIRO :**

Trouves ici, le témoignage de ma profonde gratitude.

**A mes frères, sœurs, cousins et cousines :**

Que ce travail vous serve d'exemple.

**A tous les collègues du service et de ma promotion :**

Pour tous les moments de bonheur et de souffrance passés ensemble :

j'espère que le terme de nos études ne nous séparera pas.

**Aux internes et externes de la faculté de médecine et de**

**Pharmacie de Fès :**

Bon courage.

**Aux anciens résidents du service de Rhumatologie :**

Voici le travail tant attendu.

# REMERCIEMENTS

**A DIEU :**

Merci seigneur pour ton indéfectible soutien spirituel et moral, ce travail est  
notre travail

**Aux anciens résidents et spécialistes du service qui ont participé à  
ma formation :**

Merci.

**A mes Maitres :**

**Professeurs Tahiri Latifa, Abourazzak Fatima Ezzahra ,Akasbi:**

Merci pour la formation, vos soucis de transmettre les connaissances m'ont  
beaucoup marqué et les séances d'exposé m'ont beaucoup instruit, toute ma  
gratitude.

**Mon rapporteur, Monsieur le Professeur Agrégé Taoufik Harzy:**

Au cours de la ma formation et la réalisation de ce travail, vous avez été  
pour nous plus qu'un rapporteur de mémoire, un père qui nous fait  
bénéficier de votre grande espérance, de vos vastes connaissances .Votre  
patience et votre bienveillance ont affermi nos pas dans la recherche et nous  
ont permis d'aimer d'avantage notre métier. A cet égard restez pour nous  
une référence incontestable dans l'exercice de notre futur métier de médecin  
Rhumatologue.

Je vous prie de trouver ici l'expression renouvelée de notre déférente  
gratitude.

## LISTE DES ABREVIATIONS

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

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### ➤ Tableaux :

Tableau I	: Répartition des patientes selon la situation matrimoniale...38
Tableau II	: Répartition des patientes par antécédents.....41
Tableau III	: L'EVA des arthralgies avant la prise des AA.....45
Tableau IV	: L'EVA des arthralgies après la prise des AA..... 48
Tableau V	: Délais d'apparition des arthralgies après la prise des AA.. 49
Tableau VI	: Anomalies de l'osteodensitometrie.....56
Tableau VII	: Anomalies de l'osteodensitometrie à 1 an.....60

## Figures

<b>Figure 1</b>	: Répartition des patientes selon l'EMC.....	39
<b>Figure 2</b>	: Répartition des patientes selon les antiaromatases pris.....	43
<b>Figure 3</b>	: Répartition des patientes par durée de prise d'AA .....	43
<b>Figure 4</b>	: Sièges des arthralgies pré existantes.....	45
<b>Figure 5</b>	: Distribution des patientes par tranche d'âge.....	46
<b>Figure 6</b>	: Sièges des atteintes articulaires récentes après AA.....	47
<b>Figure 7</b>	: L'intensité des douleurs osseuses récentes après AA.....	50
<b>Figure 8</b>	: Sièges des douleurs osseuses récentes après AA .....	50
<b>Figure 9</b>	: Variation de la calcémie corrigée.....	52
<b>Figure 10</b>	: Perturbation de la vitamine D .....	53
<b>Figure 11</b>	: Perturbation de phosphore .....	53
<b>Figure 12</b>	: Perturbation de la calciurie des 24h .....	54
<b>Figure 13</b>	: Anomalies radiologiques .....	55
<b>Figure 14</b>	: Récapitulatif des anomalies de l'imagerie.....	56
<b>Figure 15</b>	: Répartition des patientes selon les molécules prescrites ....	57
<b>Figure 16</b>	: Répartition des patientes selon les biphosphanates .....	58

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	11
<b>I-REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	14
A-Mécanismes d'action .....	15
B- Manifestations rhumatologiques des anti aromatases .....	19
<b>II-MATERIELS ET METHODES</b> .....	32
A-Cadre d'étude.....	33
B-Type et période d'étude .....	33
C- Critères d'inclusion.....	33
D-Critères d'exclusion.....	33
E- Critères de diagnostic .....	34
F-Variables d'étude .....	34
G-Source des dossiers .....	36
H-Patients .....	36
J-Analyse statistique.....	36
<b>III- RESULTATS</b> .....	37
<b>IV-Discussion</b> .....	61
<b>CONCLUSIONS</b> .....	79
<b>Résumé</b> .....	71
<b>Références</b> .....	78

# INTRODUCTION

Jusqu'à récemment, la thérapie hormonale standard pour le cancer du sein précoce hormonosensible dans le néo adjuvant préopératoire et adjuvant postopératoire a été le tamoxifène. Un cancer du sein est considéré comme hormonosensible lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les estrogènes ou pour la progestérone. Une approche thérapeutique alternative consiste à supprimer la synthèse totale d'œstrogène en utilisant un inhibiteur de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération très puissants et spécifiques (anastrozole, exémestane et létrozole) ont constamment démontré une efficacité améliorée par rapport au tamoxifène. Comme traitement néo adjuvant, les trois inhibiteurs de l'aromatase ont amélioré de manière significative les taux de chirurgie mammaire conservatrice et le pronostic du cancer de sein chez les femmes ménopausées. Cependant, ils peuvent exposer à des troubles musculosquelettiques, des manifestations douloureuses osseuses, articulaires intéressant préférentiellement les mains, poignets, genoux, musculaires et abarticulaires. D' où l'intérêt d'une bonne évaluation du risque fracturaire (par recherche des facteurs cliniques de risque et par l'ostéodensitométrie) chez toute femme recevant un traitement hormonal afin de dépister de fréquentes carences en calcium et vitamine D et de traiter une ostéoporose pré existante méconnue. Le suivi régulier des patientes ostéopéniques est nécessaire pour apprécier l'évolution de la perte de masse osseuse sous l'effet de ces traitements. La prévention de la perte de masse osseuse induite repose sur l'utilisation de biphosphonates ayant une forte action anti osteoclastique. Les troubles musculosquelettiques 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. Cela nous pousse à y intéresser, ceci a fin de rapporter les caractères des manifestations ostéo-articulaires au décours d'un traitement par les antiaromatases dans le service de Rhumatologie du CHU -Hassan II- Fès, chez les patientes adressées du service d'oncologie pour cancer de sein. Pour cela nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

- 1- Rapporter les aspects épidémiologiques des manifestations ostéo-articulaires au décours d'un traitement par les antiaromatases
- 2- Décrire leurs aspects cliniques, par accliniques et thérapeutiques
- 3- Evaluer le profil évolutif

# I. REVUE DE LA LITTERATURE:

## **A-Mécanisme d'action :**

- **Rappel sur l'aromatase :**

Après la ménopause, la plus importante source de production des estrogènes provient de la conversion périphérique des androgènes en estrogènes. Cette conversion est catalysée par l'aromatase dans différents tissus périphériques notamment : ostéoblastes, chondrocytes, endothélium vasculaire, cellules musculaires lisses aortiques, cerveau, peau, tissu adipeux, cellules mésenchymateuses du tissu adipeux du cancer du sein [1]. Faisant partie de la famille des cytochromes P450, c'est l'enzyme clé de la synthèse des estrogènes chez la femme après la ménopause et chez l'homme, elle agit par son activité de conversion périphérique de l'androstènedione d'origine surrénalienne en estrone, et de la testostérone en estradiol. L'estradiol et l'estrone peuvent s'inter convertir, de même que l'androstènedione et la testostérone.

- **Physiologie et régulation transcriptionnelle de l'aromatase :**

Le sein normal ou néoplasique exprime l'aromatase , dont la régulation est soumise à l'influence de nombreux facteurs, parmi lesquels des cytokines(interleukine 1 ,6 et 11)la follicule stimulating hormone(FSH) les prostaglandines et des facteurs de croissance (TNF $\alpha$ ) [2] .Ce sont les mêmes facteurs mis en jeu en cas de carence estrogénique ou de fracture, dans ces situations ,l'augmentation de l'activité aromatase conduit à l'augmentation de la production locale d'estrogènes qui d'une part diminuerait la résorption ostéoclastique et d'autre part favoriserait la prolifération ostéoblastique et la formation osseuse. Ainsi, l'augmentation de l'activité aromatase osseuse représenterait une dernière ligne de défense permettant de limiter les

conséquences tissulaires de la carence estrogénique systémique notamment au niveau du tissu osseux et des articulations [3]. Il existe neuf formes variantes de l'acide ribonucléique (ARN) messager de l'aromatase issues d'un épissage différentiel. Plusieurs de ces formes variantes présentent une spécificité tissulaire d'expression et sont sous la dépendance de promoteurs eux-mêmes tissu- spécifiques. [4]

- **Développement des antiaromatases :**

Les estrogènes ont une activité proliférative sur les cellules épithéliales mammaires et jouent un rôle important dans la croissance des cancers du sein hormonodépendants, les antiaromatases s'opposent à l'action proliférative des estrogènes en diminuant à des taux très bas les estrogènes circulants et peuvent bloquer la production intra tumorale d'estrogènes. Pour bloquer la synthèse de l'estradiol, il existe de multiples stratégies thérapeutiques dont le blocage de la stéroïdogénèse à des niveaux divers ou l'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes ou de progestatifs (inhibent la production de l'ACTH adrenocorticotrophic hormone, régulant ainsi négativement la synthèse d'estradiol). Mais le blocage de l'étape terminale de la synthèse de l'estradiol par les antiaromatases constitue une stratégie idéale pour ne pas perturber la synthèse des autres hormones stéroïdes (aldostérone, thyroxine et cortisol) et pour éviter les effets indésirables liés à l'administration de fortes doses de stéroïdes [5].

- **Classification pharmacologique :**

Parmi les produits de 1ère génération, l'aminoglutéthimide (Oriméte\*) a été largement utilisé: il a été prescrit en 2ème et 3ème ligne d'hormonothérapie chez les patientes ménopausées métastatiques, mais

nécessitant une corticothérapie substitutive ou dite de suppléance, donc, son indéniable efficacité était hypothéquée par des effets secondaires importants.

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

#### ➤ Indications de l'anti aromatase:

Les récepteurs hormonaux (à estrogènes RE et à progestérones RP) sont des cibles sur lesquelles les hormones (estrogènes et progestatives) viennent se fixer. Leur dosage permet de déterminer la probabilité de réponse à un traitement hormonal. Si la tumeur possède des RE et /ou des RP, c'est une tumeur dite hormono dépendante [15]. Contrairement au tamoxifène, les antiaromatases ne sont pas indiqués chez les patientes non ménopausées, car ils n'agissent que partiellement sur l'aromatase ovarienne, provoquant par l'hypoestrogénie induite une stimulation gonadotrope, par

effet de feed -back positif [16]. Le tamoxifène un anti estrogène, utilisé depuis plus de Trente ans, agit par compétition en prenant la place des estrogènes au niveau de leurs récepteurs, il bloque ainsi leur action en inhibant la transmission du message hormonal sans modifier le taux des hormones. Il inhibe le rétrocontrôle des estrogènes sur les récepteurs hypothalamo hypophysaires et entraîne de ce fait une augmentation des taux sériques des gonadotrophines qui peut être responsable de l'apparition d'une hypoestrogénie chez la femme non ménopausée [17]. Les effets secondaires de la molécule sont parfaitement documentés notamment une augmentation du risque du cancer de l'endomètre et des accidents thromboemboliques. Un certain nombre d'entre eux ne sont apparus clairement qu'au bout de longues années d'utilisation : les premières publications rapportant des cas sporadiques de cancers de l'endomètre sous tamoxifène datent de 1985, et ce n'est qu'en 1996 que le centre international de recherche contre le cancer(CIRC) a inscrit le tamoxifène sur la liste des agents carcinogènes potentiels[18]. L'anastrozole , le létrozole et l'exemestane ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des formes métastatiques de cancer de sein chez la femme post ménopausique du fait de leur grande sélectivité d'action et leur meilleure efficacité [19,20,21,22]. Le mode d'action particulier des antiaromatases, associant l'effondrement des taux circulants d'estrogènes, la diminution de la synthèse intra tumorale d'estradiol et la limitation de la production de métabolites des estrogènes « génotoxiques » constituent l'argumentaire essentiel de l'action différentielle avec le tamoxifène.

## **B–Manifestations rhumatologiques des antiaromatases :**

### **1. Arthralgies :**

#### **a) Présentation clinique :**

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

#### **b) Anomalies para cliniques:**

##### **\*Imagerie :**

Certains auteurs ont cherché à caractériser, grâce à l'imagerie, les douleurs des mains pour connaître la structure articulaire mise en cause .Chez 12 femmes traitées par inhibiteur de l'aromatase, les douleurs articulaires sont associées à des réveils nocturnes et un dérouillage matinal, prédominant aux mains et s'accompagnant à l'examen clinique de difficultés à fermer les doigts et d'un syndrome du canal carpien [24]. Les radiographies standard permettent de mettre en évidence des signes d'arthrose: rhizarthrose et arthrose digitale sur les radiographies des mains par exemple ou d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'un rhumatisme inflammatoire débutant (présence d'érosions). Mais elles ne permettent d'évaluer qu'une

atteinte ostéo-cartilagineuse (pincement, destruction). En revanche, l'échographie est devenue un outil très utilisé permettant de visualiser les manifestations inflammatoires et de détecter des synovites [25].

**\*Anomalies biologiques :**

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

**c) Hypothèses de survenue des arthralgies :**

Le lien arthralgie et carence oestrogénique est bien établi. Dans l'étude WHI, l'arrêt du traitement hormonal substitutif a causé une augmentation de la douleur et de la raideur articulaire (26% versus 14% après arrêt du placebo). Les estrogènes peuvent avoir un effet anti nociceptif [27]. Les articulations sont innervées et, en particulier, la capsule articulaire, le tissu synovial, l'os sous chondral, les ligaments mais pas le cartilage (effet plus spécifique sur le cartilage par suppression de l'effet trophique). Il a été démontré un effet direct des estrogènes sur les fibres opioïdes du système nerveux central ; l'administration d'estrogènes à des animaux ovariectomies

augmente la transcription d'enképhalines dans la moelle ; il existe des récepteurs estrogénique dans les neurones des circuits opioïdes de la moelle et du cerveau [28,29]. Par ailleurs, l'aromatase aurait un rôle potentiel dans la genèse de la douleur par deux aspects : d'une part, la présence de l'aromatase a été observée dans les cellules de la corne postérieure de certaines espèces animales, sans que son rôle ne soit bien compris [30]. D'autre part, l'aromatase serait exprimée dans les synoviocytes et les chondrocytes, les synoviocytes de femmes ménopausées seraient ainsi capables d'exprimer l'aromatase en ARNm (Acide Ribonucléotidique messenger) avec une fonctionnalité sur la conversion d'androgènes en œstrogènes. La fréquence des douleurs inflammatoires, en particulier des mains, fait interroger sur les liens avec l'éventuel rôle immunomodulateur de l'estradiol, (l'hypoestrogénie augmente la sécrétion de cytokines pro inflammatoires).

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

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

moyen ou sévère) [31]. Les facteurs de risque prédictifs d'arthralgie retenus dans l'étude ATAC sont [32] :

- ❖ La prise antérieure d'un traitement hormonal substitutif
- ❖ Une chimiothérapie antérieure
- ❖ Une surcharge pondérale avec IMC >30 kg/m<sup>2</sup>
- ❖ La présence de récepteurs hormonaux positifs
- ❖ Un traitement par anastrozole versus tamoxifène.

## **2–Autres manifestations articulaires :**

### **a) Synovites et AA :**

Une étude française menée chez 20 patientes dont l'âge moyen est de 60 ans, traitées par anti aromatase et ayant développé des douleurs articulaires (> à 5/10 sur une EVA douleur) ont été sélectionnées. Ces patientes bénéficiaient de radiographie standard et d'une échographie réalisée sur un appareil de dernière génération à l'aide d'une sonde de haute fréquence. Etaient recherchées : une atteinte des tendons fléchisseurs et extenseurs des doigts, l'existence d'une synovite au niveau des différentes articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales et distales et une hyperhémie en mode Doppler puissance qui était estimée semi-quantitativement. Un groupe contrôle homogène et comparable de 20 sujets bénéficiait des mêmes examens. Les radiographies étaient toutes normales. Quinze patientes (75 %) présentaient une ou plusieurs ténosynovites des doigts associées à une hyperhémie dans 60 % des cas (9/15). Le nombre d'articulations atteintes était en moyenne de 3,2 (de une à 20). Par conséquent, on a conclu que le traitement par anti aromatase est

une étiologie méconnue mais fréquente de ténosynovites symptomatiques des mains [33].

**b) Arthrose et AA :**

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

Les résultats de l'étude : L'ARN de l'aromatase détecté dans l'os est aux mêmes niveaux que ceux retrouvés dans les tissus adipeux, mais les niveaux de transcription étaient significativement plus bas dans les tissus osseux des coxarthrosiques par rapport aux patients ayant eu une fracture de hanche. De même, la culture des ostéoblastes de l'os des coxarthrosiques montre une faible expression d'aromatase par rapport aux ostéoblastes des patients avec fracture de hanche, les résultats sont indépendants des différences liées à l'âge et au sexe. On peut conclure que le gène d'aromatase est exprimé dans le tissu osseux de manière similaire qu'au tissu adipeux, mais les niveaux de transcription sont faibles dans les échantillons de tissu osseux et les cultures d'ostéoblastes des patients avec coxarthrose / fracture de hanche. Ce qui suggère que cette expression réduite d'aromatase peut faciliter le développement de l'arthrose. Il faut également noter que le cartilage est hormono sensible, avec des récepteurs aux estrogènes et une activité aromatase. Le 17 beta estradiol a un effet chronomodulateur

augmentant le TGF béta; il stimule l'anabolisme et inhibe la chondrolyse avec une diminution de l'IL1 et de l'IL6 [35].

### **3-Os et antiaromatases :**

#### **1) Remodelage osseux et déprivation estrogénique :**

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

- Receptor activator of nuclear factor KB ligand (RANKL): cytokine appartenant à la famille TNF, capable d'activer le récepteur RANK
  - RANK : récepteur identifié à la surface de l'ostéoclaste
  - Ostéoprotégérine : OPG, appelé également osteoclastogenesis inhibitory Factor (OCIF), qui est une glycoprotéine produite par les ostéoblastes et située à leur surface, elle agit comme un récepteur piège de RANKL dont elle inhibe ainsi l'action [36].
- L'estrogène stimule l'expression génique et la production protéique de l'OPG et supprime RANKL. La stimulation estrogénique permet à l'OPG d'agir comme un récepteur et d'inhiber l'activation ostéoclastique. Dans l'insuffisance estrogénique comme au cours du traitement par anti aromatasés: il ya une baisse de synthèse de l'OPG, donc RANKL activera d'avantage d'ostéoclastes. Actuellement ce mécanisme est considéré comme le lien le plus fort entre la déficience en œstrogènes et l'augmentation de la résorption osseuse au cours

du traitement par anti aromatases [37]. Autrement dit, le déficit en estrogène affecte l'ostéoclastogénèse et la fonction des ostéoclastes par ses effets sur les cytokines locales et les facteurs de croissance.

#### **4-Evaluation du risque fracturaire :**

Même si les anti aromatases ont optimisé le pronostic du cancer de sein, ils conduisent à un risque accru d'ostéoporose et de fractures à plus long terme. D'où la nécessité d'évaluer le risque fracturaire en recherchant les facteurs de risque cliniques et par ostéodensitométrie. Plusieurs études ont montré qu'une faible DMO est associée à un risque accru de fracture. Les lignes directrices du National osteoporosis treatment( NOF) ainsi que l'organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'il est important d'inclure d'autres facteurs de risque ainsi que la DMO pour évaluer le risque de fracture et guider les décisions de traitement et de prévention [38,39]. Par ailleurs, les mesures de DMO ne sont pas toujours disponibles ou peuvent ne pas toujours être remboursées donc, il faut prendre en considération d'autres facteurs de risque pour évaluer le risque global de fracture d'une patiente. Plusieurs groupes ont publié des recommandations pour l'évaluation du risque de fracture chez les femmes qui vont initier un traitement par anti aromatases. Ces lignes directrices pour évaluer la densité osseuse ont été développées en grande partie des lignes directrices pour le dépistage, la surveillance, la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées [40, 41, 42,43]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande la DMO chez les femmes ménopausées prenant les anti aromatases et pour les femmes pré

ménopausées qui vont développer une ménopause prématurée suite au traitement [44]. Le Belgian Bone Club recommande de mesurer la DMO et d'évaluer les facteurs de risque de fracture chez toutes les femmes qui vont débiter les anti aromatases [45]. Une déclaration de consensus à partir d'un groupe d'experts du Royaume- Uni recommande de mesurer la DMO dans les 3 à 6 mois suivant le début des anti aromatases chez toutes les femmes sauf celles qui sont âgées de  $\geq 75$  ans, chez qui la décision de traiter est basée sur l'âge et les facteurs de risque cliniques indépendamment de la DMO [46]. Dans les lignes directrices de l'ASCO pour l'évaluation de la DMO chez des femmes ayant un cancer du sein, la surveillance est indiquée pour :

- Les femmes âgées de  $> 65$  ans.
- 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
- Les femmes ménopausées sous anti aromatases
- Les femmes pré ménopausées qui ont développé une ménopause Prématurée médicamenteuse [47].

### **5-Facteurs de risque cliniques de fractures :**

- L'âge avancé : pour tout T-score le risque de fracture est plus élevé avec l'âge [48].

- Antécédents personnels de fracture à l'âge adulte: un antécédent de fracture par fragilité osseuse est un facteur de risque important de fracture ultérieure chez les hommes et les femmes [49,50,51,52,53]; une méta- analyse de 11 études cohortes prospectives du risque fracturaire chez les hommes ou les femmes avec antécédent de fracture a rapporté des risques accrus de toute fracture (RR=1,8 ; IC 95% 1,6 à 1,9), de fracture de hanche (RR=1,6 ;IC 95% 1,3à 2) même après ajustement pour la DMO [52].
- La corticothérapie: une étude cohorte rétrospective de 244 utilisateurs de la corticothérapie orale au Royaume-Uni a montré une relation dose- dépendante entre l'utilisation chronique de glucocorticoïdes et le risque de fractures, avec des doses élevées de prednisolone (7,5mg/j ou plus) ayant le risque le plus élevé [53].
- Antécédent familial de fracture de hanche (parent 1er degré) : est associé à un double risque accru de fracture de hanche chez les femmes indépendamment de la DMO [54].
- Faible poids : (<58kg) est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [55, 56, 57,58].
- Le tabagisme : des méta-analyses ont montré que le tabagisme est associé à une DMO réduite et un risque accru de fracture [59,60].
- L'alcool : il ya une relation dose-dépendante entre l'utilisation d'alcool et le risque de fracture [61]. Une méta-analyse de cas-

témoins et des études de cohortes prospectives ont montré que la consommation d'alcool au- delà de 2 verres/jour (environ 28g d'alcool pur) est associée à un risque accru de fracture de la hanche (RR= 1,39 ;IC à 95% 1,08 à 1,79) [62].

- Autres facteurs de risque : certaines maladies sont associées à une DMO basse et un risque accru de fracture en raison de l'inflammation sous- jacente comme la polyarthrite rhumatoïde; une cause secondaire d'ostéoporose (comme l'hypogonadisme, une ménopause prématurée, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies chroniques du foie) [63,64].

## **6-L'ostéodensitométrie (DMO):**

Une DMO basse est associée à un risque accru de fracture, quelle que soit la technique utilisée pour la mesure .Dans la pratique clinique, la DEXA (absorptiométrie biphotonique à rayons-X) est la seule technique qui peut être utilisée pour la classification du diagnostic et pour calculer le FRAX. Elle est fiable et permet la mesure de la densité osseuse du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur. Les résultats s'expriment en g/m<sup>2</sup> et s'interprète par rapport à la valeur théorique de référence qui est celle de l'adulte jeune : l'écart entre la valeur du sujet et celle de l'adulte jeune s'exprime en écart-type, et s'appelle T-score. L'ostéoporose densitométrique est définie par T-score  $\leq -2,5$ . Lorsque cet écart est compris entre -1 et -2,5 on parle d'ostéopénie. La densité osseuse est normale lorsque le T-score  $> -1$  [65]. La plupart des fractures se produisent chez les patients qui n'ont pas d'ostéoporose. Bien que les patients souffrant d'ostéoporose sont les plus à risque de fracture, il ya plus de fractures chez les patients ayant une

ostéopénie car il ya tellement beaucoup plus de patients dans cette catégorie [66, 67, 68,69]. Par conséquent on revient à dire que l'évaluation des facteurs de risque cliniques indépendants de la DMO est très importante pour la prédiction de fracture. 5) Fracture Risk Assessment tool (FRAX): En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis en place un outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX). Il donne la probabilité de fracture sur 10 ans. Les données obtenues sont les probabilités sur 10 ans de fracture de la hanche ou d'une fracture majeure ostéoporotique (fracture clinique de la colonne vertébrale, avant-bras, hanche ou de l'épaule) pour les patients non traités entre les âges de 40 et 90 ans en utilisant les facteurs de risque cliniques de fracture et de fracture du col fémoral (g/cm<sup>2</sup>, en utilisant la double énergie absorptimétrie à rayons X [DEXA]) lorsqu'ils sont disponibles [70,71]. Le FRAX est basé sur des données recueillies auprès des grandes études observationnelles prospectives d'hommes et de femmes de différentes ethnies et de différentes régions du monde dans lequel des facteurs de risque cliniques, les DMO et les fractures ont été évalués [72,73]. Il a été validé dans 11 cohortes indépendantes, principalement composée de femmes [74]. Les algorithmes de prédiction FRAX spécifiques à chaque pays sont disponibles pour certains mais pas pour tous les pays en ligne ([www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)) [71]. La calculatrice FRAX est également disponible sur les versions actuelles du logiciel DEXA. D'autres modèles d'évaluation du risque fracturaire sont disponibles mais la plupart n'ont pas été validés dans diverses populations, et ils ne sont pas largement utilisés [75,76]. Les seuils de cout-efficacité pour démarrer un traitement peuvent être calculés [73, 77, 78, 79, 80, 81,82], ce qui permet aux cliniciens d'identifier les patients

susceptibles de bénéficier d'un traitement. Aux Etats -Unis, le rapport cout-efficacité est intéressant pour une probabilité de fracture de hanche à 10 ans (seuil d'intervention) qui varie de 2,5 à 4,7 % pour les femmes et de 2,4 à 4,9% pour les hommes [77]. Lors de 54ème journées annuelles du Centre Viggo Peterson on a proposé un risque de fractures à 10 ans de 15 à 20 % pour le rachis, de 5 à 7,5% pour la hanche et de 10 à 15% pour les fractures non vertébrales. Il semble qu'il y ait un rapport cout -efficacité intéressant à 7% [83]. Il s'agit d'un bon outil pédagogique. Cependant, il a certaines limites. Les limites comprennent le manque de validation chez les patients traités, la limitation à 4 ethnies (caucasienne, noire, hispanique, asiatique) aux Etats-Unis, l'incertitude concernant la marge d'erreur avec le risque de fracture et le manque de validation avec les mesures de la DMO par d'autres technologies que DEXA [84]. Ainsi on peut avoir des sur ou des sous-estimations.

## **7- L'évaluation biologique :**

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

à identifier d'autres causes de l'ostéoporose, comme une cause rénale ou maladie du foie, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie. Chez les patientes ayant une faible masse osseuse (T-score < -2,5), qui sont déjà sous anti aromatases ou vont initier un traitement par anti aromatases, elles devraient bénéficier des bilans biologiques suivants :

- Un ionogramme complet (en particulier calcémie, phosphorémie, albuminémie, les protéines totales, la créatinine, les enzymes hépatiques y compris les phosphatases alcalines, les électrolytes)
- La 25-OH vitamine D
- Une numération formule sanguine
- La mesure d'excrétion urinaire de calcium (24H de collecte) peut identifier des femmes avec une hypercalciurie idiopathique. Cependant, les patientes trouvent la collecte d'urine gênante.

# **II. METHODES**

# **ET PATIENTS**

## **A- CADRE D'ETUDE**

Notre étude a été menée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier et Universitaire Hassan II de Fès-Maroc.

Le service compte :

- Quatorze (14) lits
- Un (1) Professeur agrégé
- Un Professeur assistant
- Deux(2) spécialistes Rhumatologues attachées
- Sept(7) infirmiers Diplômés d'Etat
- Une(1) infirmière chef
- une(1) secrétaire
- Une (1) aide soignante
- Une kinsithérapeute

## **B- TYPE ET PERIODE D'ETUDE**

Notre étude était prospective et descriptive .Nous avons colligé et analysé les dossiers des patients suivis dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier et Universitaire Hassan II Fès Maroc sous antiaromases en provenance du service d'oncologie pendant la période allant de février 2011 à février 2015 soient 5 ans.

## **C- CRITERES D'INCLUSION**

Ont été inclus dans notre étude les patientes ménopausées suivies pour tumeur du sein sous antiaromatases de troisième génération.

## **D- CRITERES D'EXCLUSION**

Ont été exclus de notre étude :

- les patientes perdues de vue
- patientes décédées au cours de l'étude

## **E-CRITERES DIAGNOSTIC**

Le diagnostic des manifestations ostéo-articulaires au décours d'un traitement par les antiaromatases a été retenu sur la base des données cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives sous traitement.

## **F- Variables d'étude :**

Les variables de notre étude étaient :

### **❖ Données sociodémographiques :**

-Ces données concernent

- Fréquence
- L'âge au moment du diagnostic
- L'âge de la ménopause
- Sexe
- l'habitat
- IMC
- Situation socioéconomique

### **❖ Données cliniques recueillies**

-Les antécédents :

- Les antécédents pathologiques
- La prise de corticothérapie
- Les fractures non traumatiques et une cause d'ostéoporose secondaire

- Les traitements du cancer du sein (chirurgie, curage ganglionnaire, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie).

-Manifestations ostéo-articulaires à l'entrée de l'étude et au décours d'un traitement par les antiaromatases :

- Douleurs articulaires
- Douleurs osseuses
- Douleur musculaires
- Douleur abarticulaire
- Délai d'apparition des manifestations ostéo-articulaires après l'AA
- Horaire des douleurs articulaires, osseuses et musculaires
- Intensité de la douleur articulaire, osseuse et musculaire
- Caractère migratrice, fixe
- Siege des manifestations ostéo-articulaires après l'AA
- Aggravation des symptômes sous l'AA
- Les traitements utilisés
- Evolution

❖ **Données para cliniques :**

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

❖ **Données biologiques :**

- Vitesse de sédimentation
- C-réactive protéine
- Anticorps anti nucléaires
- Facteur rhumatoïde
- Calcémie
- Phosphorémie
- Phosphatases alcalines
- Calciurie de 24h
- Vitamine D (25 OH vit D)

**G- Source des données :**

La collecte des données a été faite en consultation à partir d' hoxis et reportées sur une fiche d'enquête.

**H- Patients :**

Durant la période d'étude, 100 patientes ont été incluses dans notre étude adressées en consultation rhumatologique par leur oncologue (service d'oncologie CHU de Fès) une fois la décision de traitement par anti aromatases a été prise

**J- Analyse statistique**

Les données ont été traitées à l'aide du logiciel Epi info 2007 et SPSS 17 en deux étapes :

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

# III .RESULTATS

## A- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### ➤ Fréquence :

De l'année 2011 à 2015 soit 5 ans, 100 patientes (100%) ont été incluses en provenance de service d'Oncologie ayant ont présenté les manifestations ostéo-articulaires au décours d'un traitement par antiaromatases.

### ➤ Age et sexe :

Notre échantillon était composé de 100 patients tous de sexe féminin.

L'âge moyen était de 57,2 ans avec des extrêmes de 43 et 89 ans et un écart type de 8,86.

L'âge moyen de la ménopause était de 45,8 ans avec des extrêmes de 30 et 60 ans

### ➤ Situation matrimoniale :

Parmi les 100 patientes, 68 étaient mariées, 21 veuves ,8 divorcées et 3 célibataires.

La fréquence des patientes selon la situation matrimoniale est illustrée dans le tableau I.

**Tableau I: Fréquence des patientes selon la situation matrimoniale**

	Nombre de cas	%
Mariée	68	68
Veuve	21	21
Divorcée	8	8
Célibataire	3	3
Total	100	100

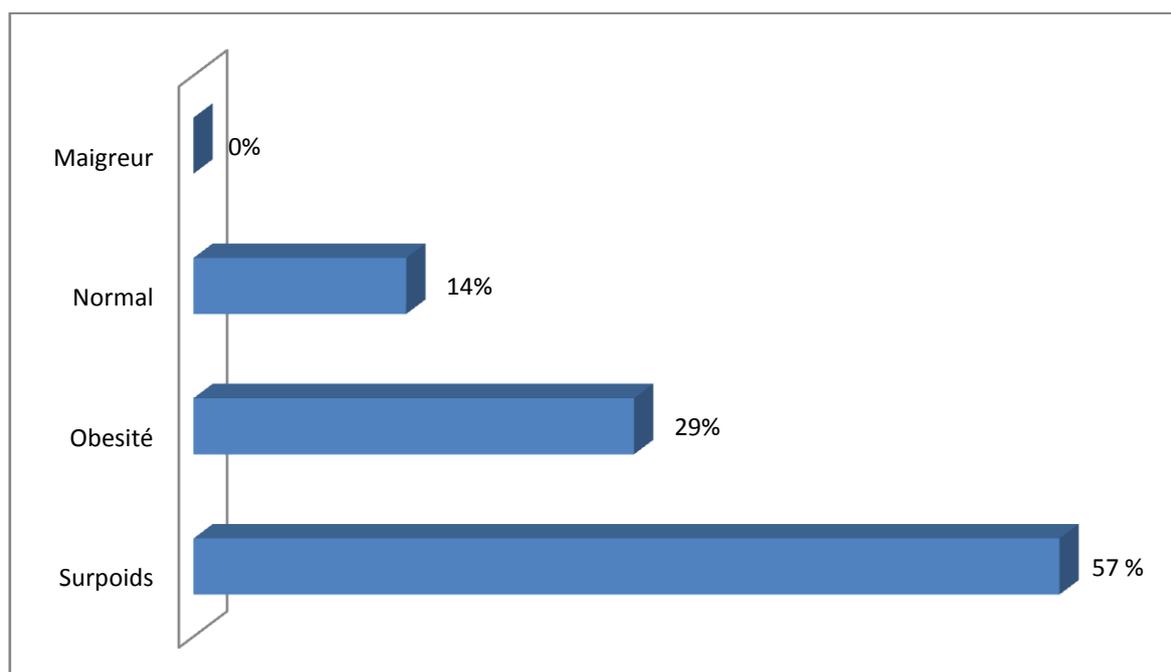
Il ressort de ce tableau que les fréquences absolues les plus élevées s'observaient chez les mariées et les veuves respectivement : 68% et 21% de cas.

➤ **Domiciliation :**

77 patientes vivaient en milieu Urbain soit 77% et 23 soit 23 % en milieu Rural.

➤ **Indice de masse corporel (IMC):**

L'IMC moyen était de 28,1kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 20 et 37. La répartition des patientes selon la variation de l'IMC est résumée dans la figure 1.



**Figure 1:** Répartition des patientes selon l'IMC

Cet histogramme montre que les patientes étaient plus en surpoids (57%) suivi d'obésité (29%).

## **B-ETUDE CLINIQUE :**

### **➤ Antécédents:**

Dans notre série d'étude, l'hypertension artérielle, le diabète sucré type2, la cholécystectomie et la corticothérapie au long cours étaient les antécédents les plus retrouvés respectivement dans 21%,13%,5% et 4% des cas .Le tableau II illustre la répartition des patientes selon les antécédents

**Tableau II : Répartition des patientes par antécédent**

	Nombre de cas	%
Hypertension artérielle	21	21
Diabète sucré type2	13	13
Cholécystectomie	5	5
Corticothérapie au long cours	4	4
Cardiopathie	3	3
Dépression	3	3
Hernie discale	3	3
Tuberculose pulmonaire	2	2
Cataracte	2	2
Fistule anale	2	2
Antécédents familiaux de fracture de hanche	2	2
Fracture non traumatique	1	1
Tabac	1	1
Lithiase vésiculaire	1	1
<b>Goitre</b>	1	1
<b>Gastrite</b>	1	1
<b>Néphrectomie</b>	1	1
<b>Alcool</b>	0	0

➤ **Tumeur du sein :**

- Le diagnostic du cancer du sein de nos patientes étaient porté entre 1999 et 2014.
- Le type histologique était le carcinome canalaire infiltrant chez toutes les patientes.
- Le statut hormonal était évalué chez toutes les patientes, parmi lesquelles, 97% étaient hormonodépendantes aux récepteurs aux œstrogènes et 98 de cas (98 %) aux récepteurs progestatifs .3 cas(3%) non hormonodépendantes aux récepteurs à œstrogènes et 2% de cas aux récepteurs progestatifs.
- Dans notre série toutes les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie .Il s'agissait d'une chirurgie mammaire associée à un curage ganglionnaire.
- La chimiothérapie était prescrite dans 85 cas (85%) et une radiothérapie dans 79 cas (79%).
- **Hormonothérapie :** L'hormonothérapie était prescrite chez toutes les patientes associant :
  - Le tamoxifène avant la ménopause dans 21 cas (21%),
  - Les antiaromatases après la ménopause chez toutes les patientes. Létrozole et L'Anastrozole étaient les antiaromatases les plus prescrits respectivement dans 63% et 29 % cas. La figure 2 résume la répartition des patientes selon l'antiaromatases pris

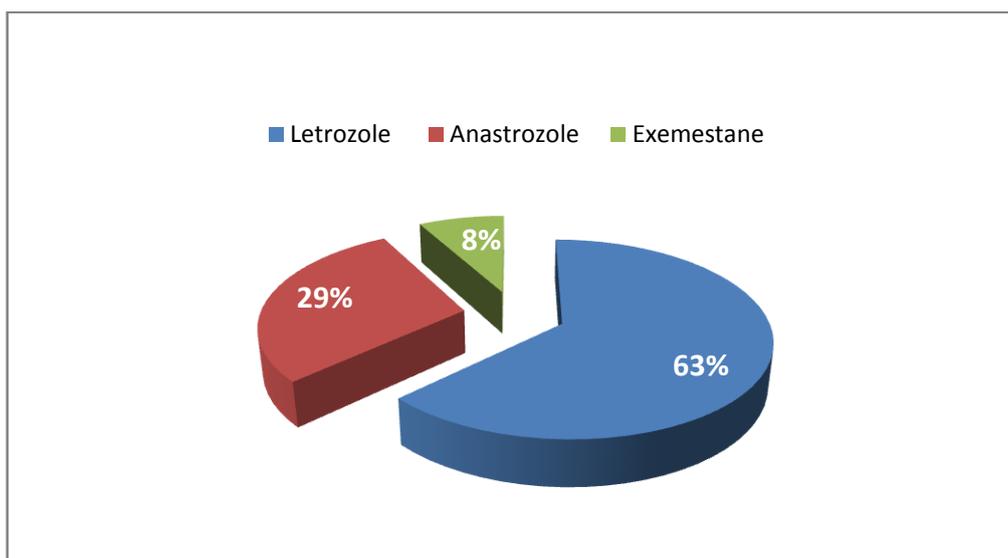


Figure 2: Répartition des patientes selon les antiaromatases pris

- La durée moyenne de prise d'AA était de 3,98 ans avec des extrêmes de 1 et 5 ans (La figure3).

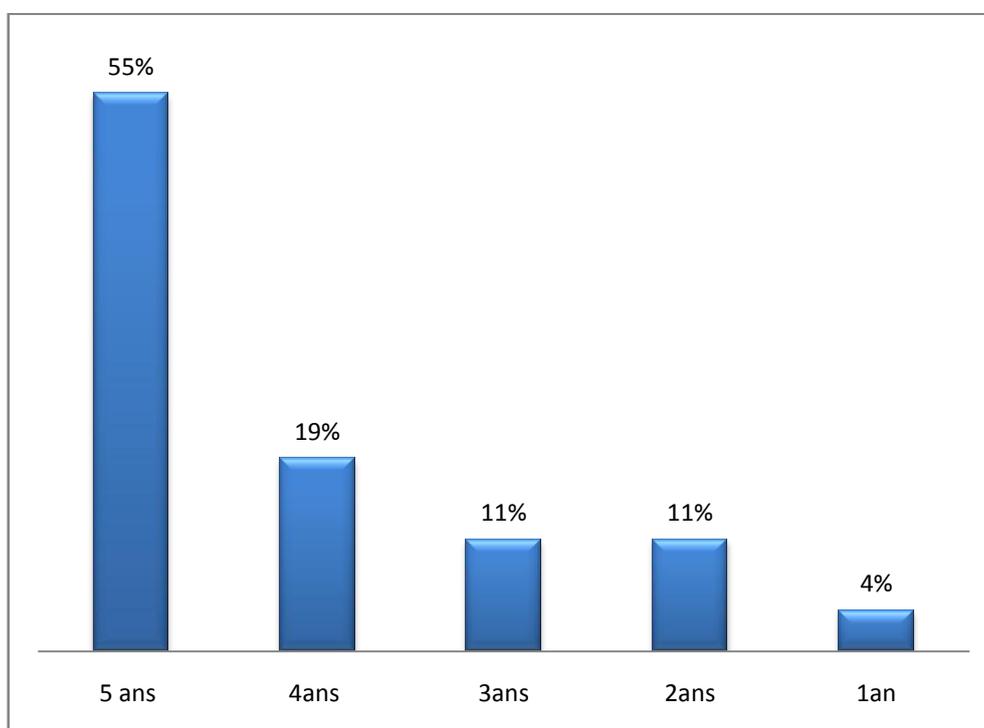


Figure 3: Répartition des patientes selon la durée de prise d'AA

➤ **Les manifestations articulaires pré existantes avant la prise d'AA.**

• **Fréquence :**

34 patientes (34%) avaient Les manifestations ostéo-articulaires préexistantes

• **Durée d'évolution :**

La durée moyenne d'évolution était de 39 mois avec des extrêmes de 1 et 336 mois.

• **Type d'atteinte articulaire :**

Les arthralgies étaient retrouvées dans 34 cas (34%)

• **L'horaire des arthralgies :**

L'horaire des douleurs articulaire était mécanique dans 30 cas (88,2%) et inflammatoire dans 4 cas (11,8%).

Chez 24 patientes (24%) les arthralgies étaient fixes alors qu'elles étaient migratrices chez 10 patientes (10%).

• **Siege des arthralgies :**

Le genou était l'articulation la plus touchée (29 fois) suivie de la hanche (fois). Le siège d'arthralgies est illustré dans la figure4

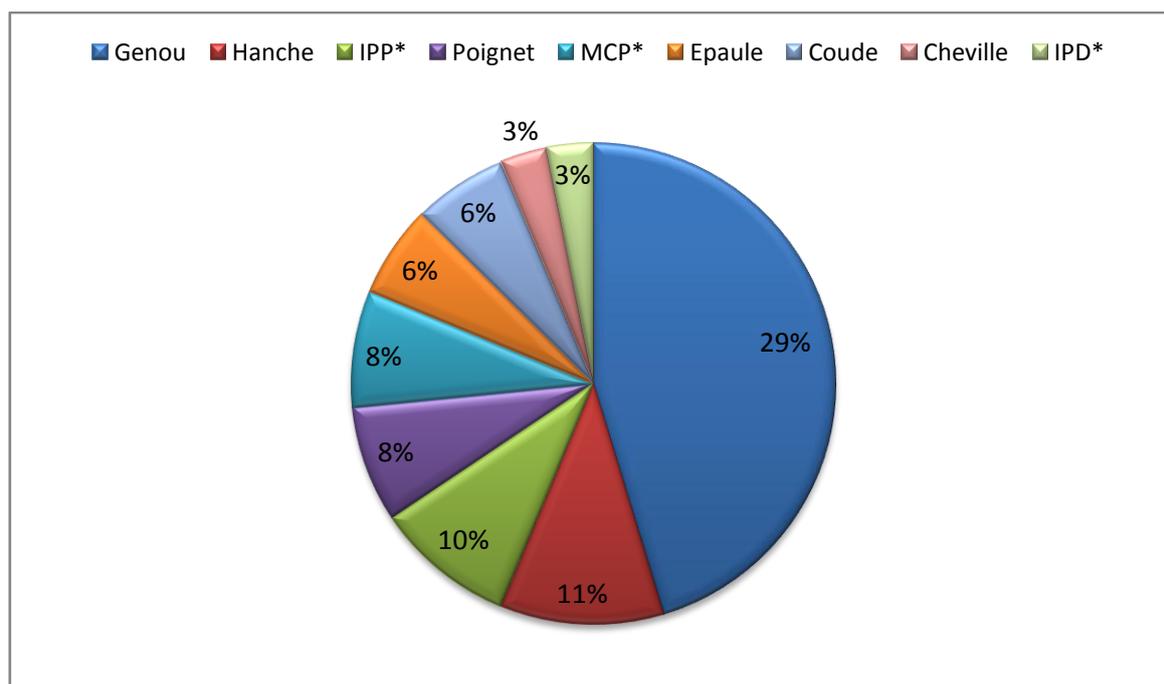


Figure 4: Sièges des arthralgies préexistantes

**Légende :**

MCP\* : Metacarpophalangienne

IPP\* : Inter phalangienne proximale

IPD\* : Inter phalangienne distale

• **L'échelle analogique visuelle des arthralgies preexistantes:**

Chez 34 patientes présentant les arthralgies, leur intensité était évaluée par l'échelle analogique visuelle (EVA). L'échelle analogique visuelle moyenne était de 38% avec des extrêmes de 1 et 90% .Le tableau III montre la répartition des patientes selon l'EVA.

Tableau III : L'EVA des arthralgies avant la prise des AA

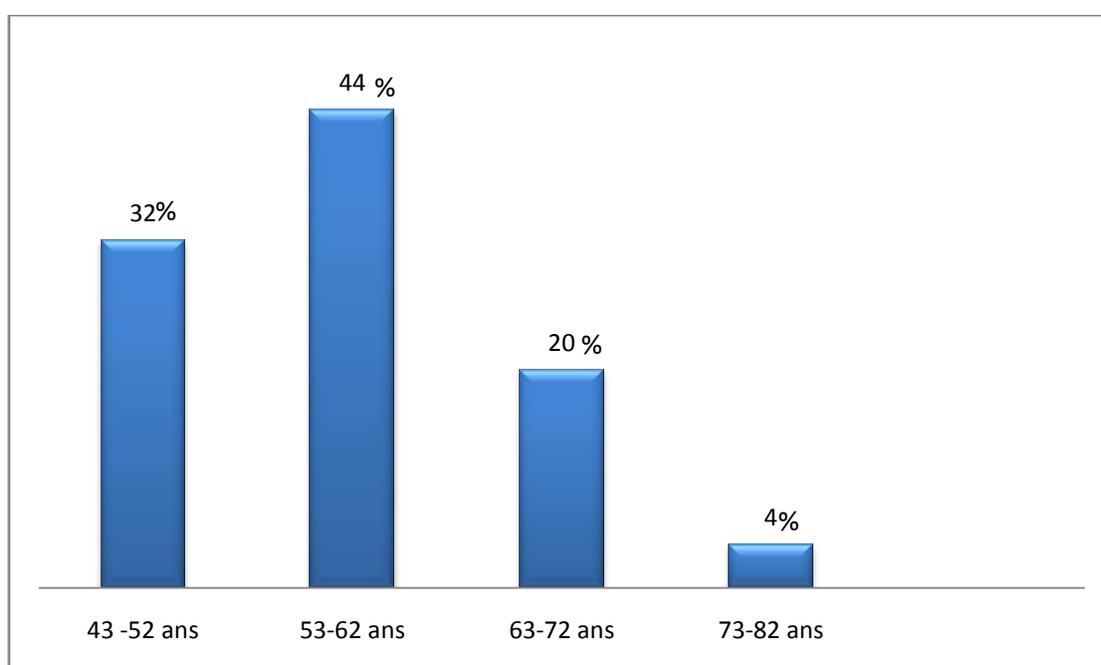
EVA	Nombre de cas	%
< 40 %	22	22
40– 80%	10	10
≥ 80	2	2

Parmi les 34 patientes qui ont présenté les atteintes articulaires préexistantes, la symptomatologie était aggravée dans 4 cas (4%) sous AA.

➤ **ATTEINTES ARTICULAIRES RECENTES APRES PRISE  
D'ANTIAROMATASES**

- **Fréquence :**

100 patientes soit 100% avaient Les atteintes articulaires récentes après prise d'anti-aromatase, parmi lesquelles dans 8 cas (8%) elles étaient préexistantes et récentes. La distribution des patientes par tranche d'âge est illustrée dans la figure 5



**Figure 5 : Distribution des patientes par tranche d'âge**

Cet histogramme montre que la tranche d'âge de 53-62 ans, les patientes étaient plus touchées par les atteintes ostéo-articulaires récentes.

- **Durée d'évolution :**

La durée moyenne d'évolution après la prise d'antiaromatases était de 3,2 mois avec des extrêmes de 1 et 36 mois.

- **Type d'atteinte articulaire :**

Chez les 100 patientes ayant les atteintes articulaires récentes après la prise d'antiaromatases, le type d'atteinte articulaire était les arthralgies.

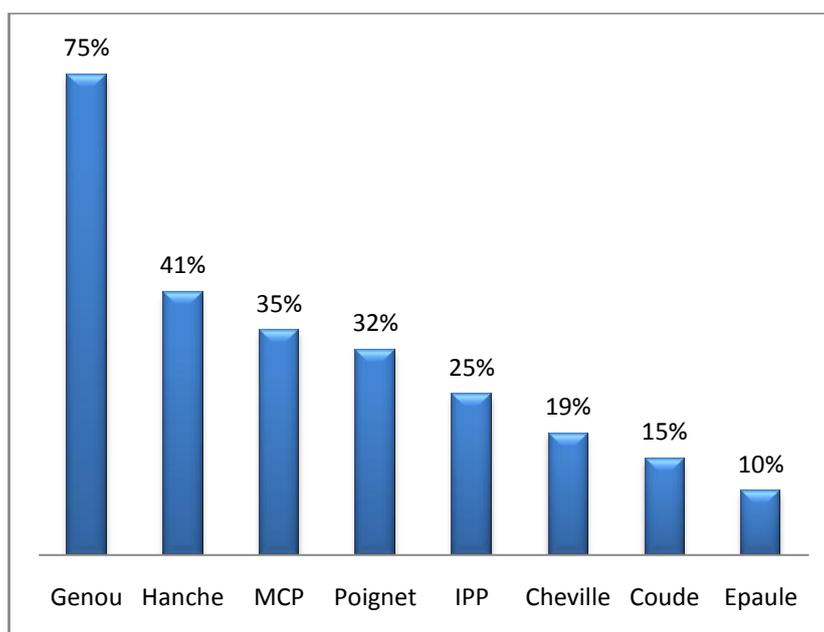
- **L'horaire des arthralgies :**

L'horaire des douleurs articulaire était mécanique dans 97 cas (97%) et inflammatoire dans 3 cas (3%).

Chez 52 patientes (52%) les arthralgies étaient bilatérales, fixes, symétriques, alors qu'elles étaient asymétriques dans 40 cas (40%) et migratrices dans 8cas (8%).

- **Sièges des arthralgies :**

Le genou et la hanche étaient les articulations les plus touchées respectivement dans 75 et 41 fois suivies des MCP (35 fois).La figure 6 illustre le siège des arthralgies.



**Figure 6 : Sièges des atteintes articulaires récentes**

**Légende :**

MCP\* : Métacarpophalangienne ; IPP\* : Inter phalangienne proximale

• **L'échelle analogique visuelle des atteintes articulaires récentes**

L'échelle analogique visuelle moyenne était de 37,3 avec des extrêmes de 20 et de 80. Le tableau IV, montre la répartition des patientes par EVA.

**Tableau IV: L'EVA des arthralgies après la prise des AA**

EVA	N	%
<40	58	58
40-80	41	41
≥80	1	1

• **Aggravation des douleurs articulaires récentes :**

Chez les cent patientes ayant les atteintes articulaires récentes, l'aggravation de la symptomatologie était retrouvée dans 8 cas (8%), parmi lesquelles l'arrêt du traitement était observé chez 6 patientes (6%).

➤ **Les douleurs osseuses préexistantes avant la prise des AA**

- Les douleurs osseuses préexistantes touchaient 22 cas soit 22%.
- La durée moyenne d'évolution était de 29,1 mois avec des extrêmes de 1 et 96 mois.
- Chez 20 patientes les douleurs osseuses étaient mécaniques, alors elles étaient inflammatoires dans 2 cas (2%).
- Les sièges des douleurs osseuses observées chez les 22 patientes ont été :
  - Lombaire : 16 cas
  - Jambe : 3 cas
  - Cervicale : 2 cas

- Avant bras : 2 cas
- Diffuse : 2 cas
- L'échelle analogique visuelle moyenne chez nos patientes était de 39,3 avec des extrêmes de 1 et 100
- Parmi les 22 patientes ayant des douleurs osseuses préexistantes avant la prise d'antiaromatases, l'aggravation de la symptomatologie était retrouvée dans 1 cas (1%).

➤ **Douleurs osseuses récentes après la prise d'antiaromatases :**

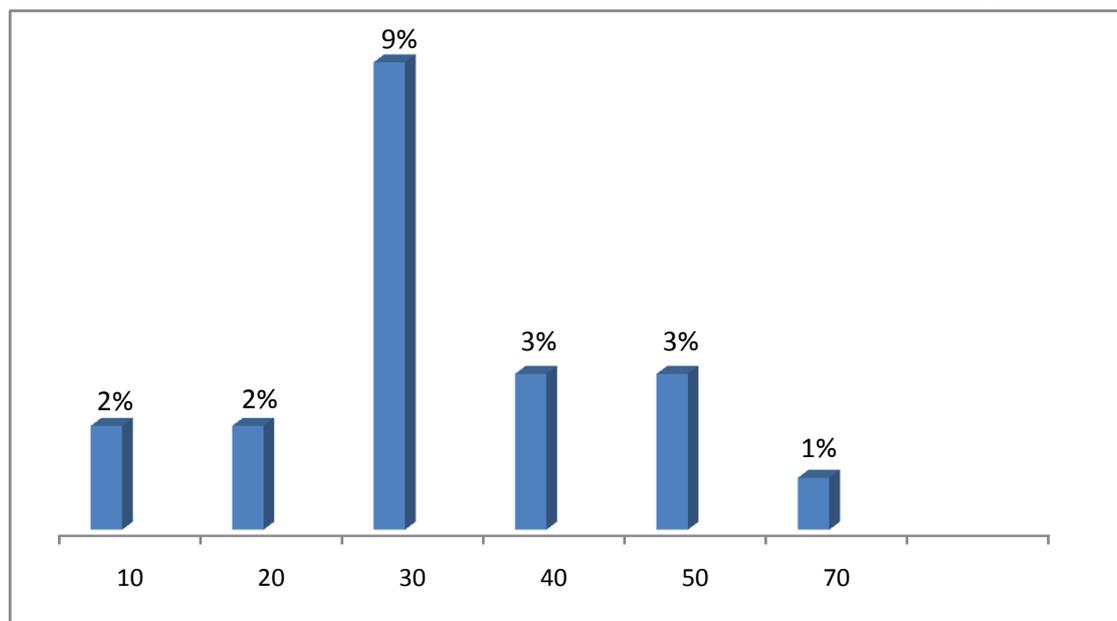
- Il s'agissait de 19 patientes soit 19% parmi lesquelles, trois patientes (3%) avaient une atteinte osseuses à la fois préexistante et récente.
- Le délai moyen d'apparition des douleurs osseuses après la prise d'antiaromatase était de 4,8 mois avec des extrêmes de 2 et 12 mois.
- La répartition des patientes selon le délai d'apparition des symptômes est illustrée dans le tableau V.

**Tableau V: Délai d'apparition des symptômes des arthralgies récentes**

Délai (mois)	Nombre de cas	%
≤ 4	12	12
>4	7	7

- Les douleurs osseuses étaient mécaniques dans 18 cas (18%) et inflammatoire dans 1 cas (1%).
- L'échelle analogique visuelle des atteintes osseuses moyenne était de 38,4 avec des extrêmes de 20 et 70.

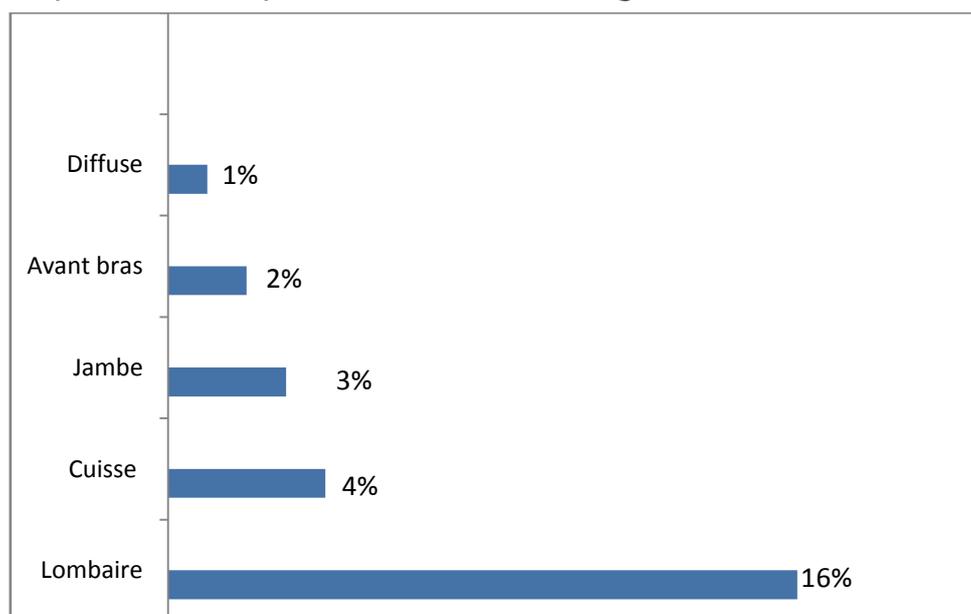
- La répartition des patientes selon l'EVA est résumée dans la figure 7



**Figure 7 : L'intensité des douleurs osseuses récentes**

Cet histogramme montre que l'échelle analogique visuelle 30% était plus représentative avec 9% des patientes.

- Chez les 19 patientes ayant des douleurs osseuses récentes, le siège des douleurs axial (lombaire) était plus retrouvé suivi de la cuisse respectivement dans 16% et 4 % des cas. La figure 8 résume la répartition des patientes selon les sièges des douleurs osseuses.



**Figure 8 : Sièges des douleurs osseuses récentes**

- L'aggravation des douleurs osseuses a été retrouvée dans 6 cas, sans fractures non traumatiques.
- Sur le plan musculaire, les myalgies étaient retrouvées dans 7 cas (%).

## **C- Examens complémentaires :**

### **a) Biologie :**

Dans notre série, toutes les patientes avaient bénéficié des examens biologiques dans certains cas :

#### ➤ **Protéine C réactive (CRP) :**

La protéine C réactive a été réalisée dans 12 cas (12%), elle était négative dans 11 cas et positive dans un cas ( $N < 6$  mg/l). La CRP moyenne était de 2,16 avec des extrêmes de 2 et 156 mg/l et un écart type de 15,92

#### ➤ **Vitesse de sédimentation globulaire(VS) :**

La VS a été réalisée dans 12 cas parmi lesquels, 9 (9%) avaient une vitesse de sédimentation globulaire normale et une accélération dans 3 cas ( $N < 20$  mm/h). La vitesse de sédimentation globulaire moyenne était 22 mm h à la première heure avec des extrêmes de 10 et 125 mm h.

#### ➤ **Anticorps antinucléaires :**

Le dosage des anti corps antinucléaires était réalisé dans 6 cas (6%), tous avaient un titrage négatif ( $N < 80$ )

#### ➤ **Facteurs rhumatoïdes :**

les facteurs rhumatoïdes étaient négatifs dans 6 cas (6%).

#### ➤ **Calcémie corrigée :**

Le dosage de la calcémie a été réalisé chez toutes les patientes.

La calcémie corrigée moyenne était de 95 mg/l avec des extrêmes de 70 et 107.

La calcémie corrigée était normale dans 99 cas (99%) et une hypocalcémie dans 1 cas (1%).

La figure 9 montre la répartition des patientes selon la calcémie corrigée

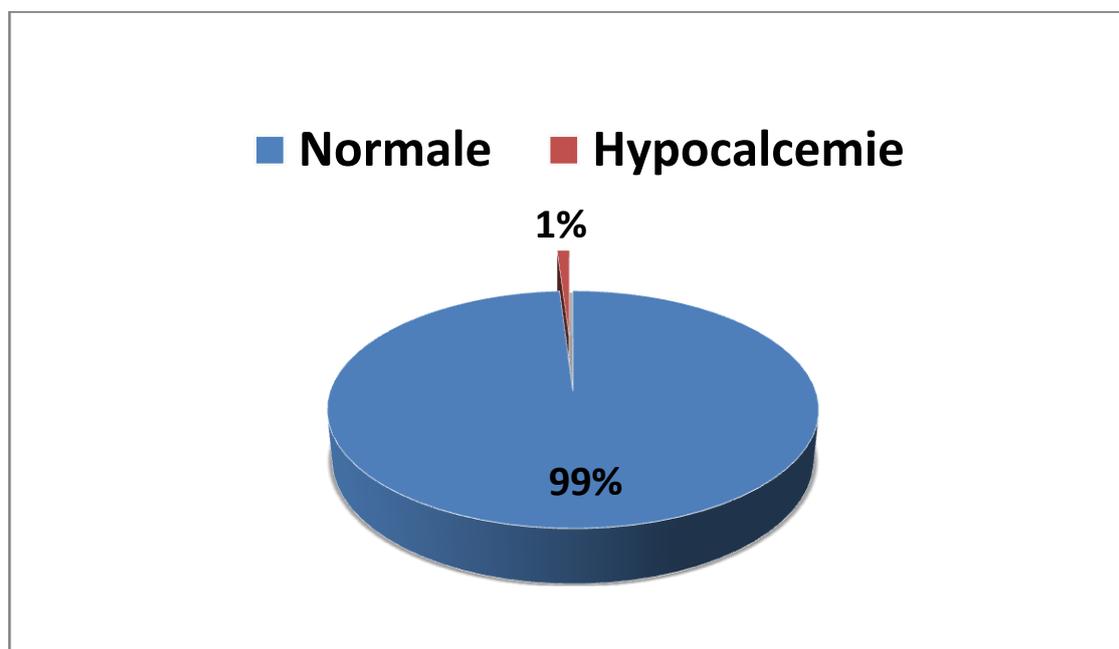


Figure 9: Variation de la calcémie corrigée

➤ **Vitamine D : 25 OH vitamine D :**

La vitamine D moyenne était de 13,9 ng/ml avec des extrêmes de 3 et 34. Les perturbations de la vitamine D sont résumées dans la figure 10.

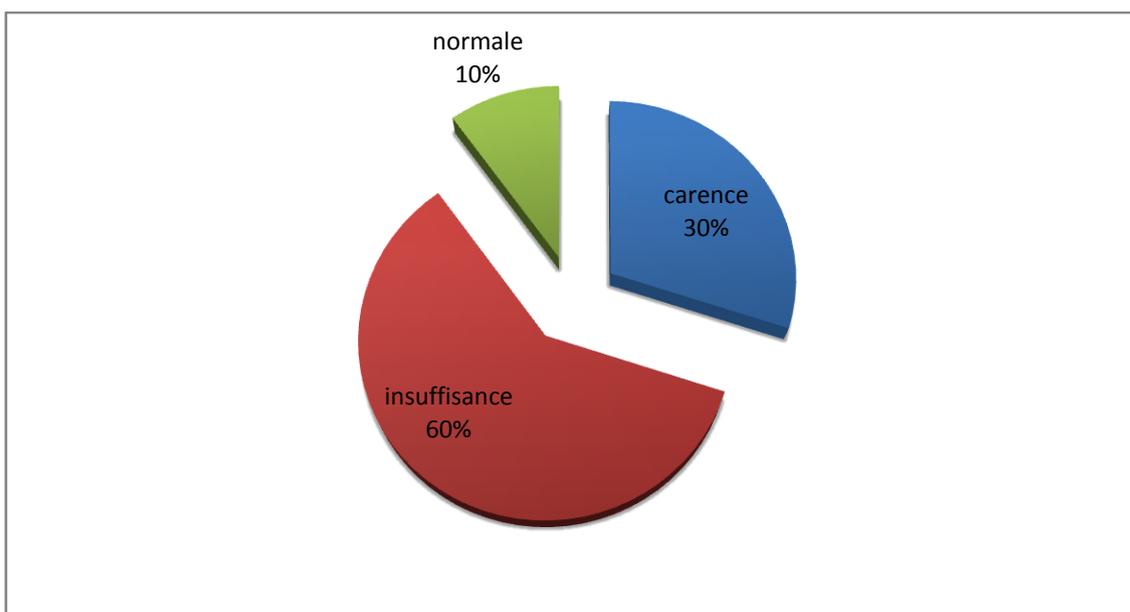


Figure 10: Perturbation de la vitamine D

➤ **Phosphoremie :**

89 (89%) de nos patientes avaient bénéficié du dosage de phosphore. La Phosphoremie moyenne était de 37,1 mg/l avec des extrêmes de 27 et 82. La figure 11 résume les variations du Phosphoremie

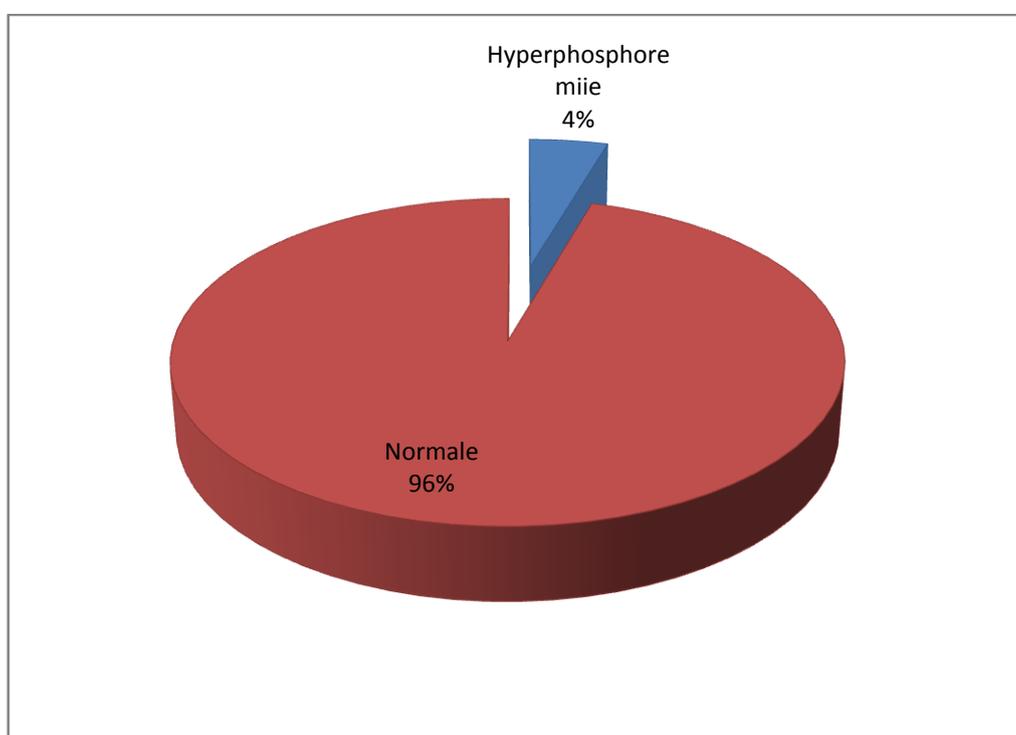


Figure 11 : Perturbation du phosphore

➤ **Calciurie des 24h :**

Chez 29 patientes la calciurie des 24 h a été dosée .La calciurie moyenne des 24 h était de 244,7mg/24h avec des extrêmes de 32,4 et 361.Les perturbations de la calciurie des 24h est illustrée dans la figure 12.

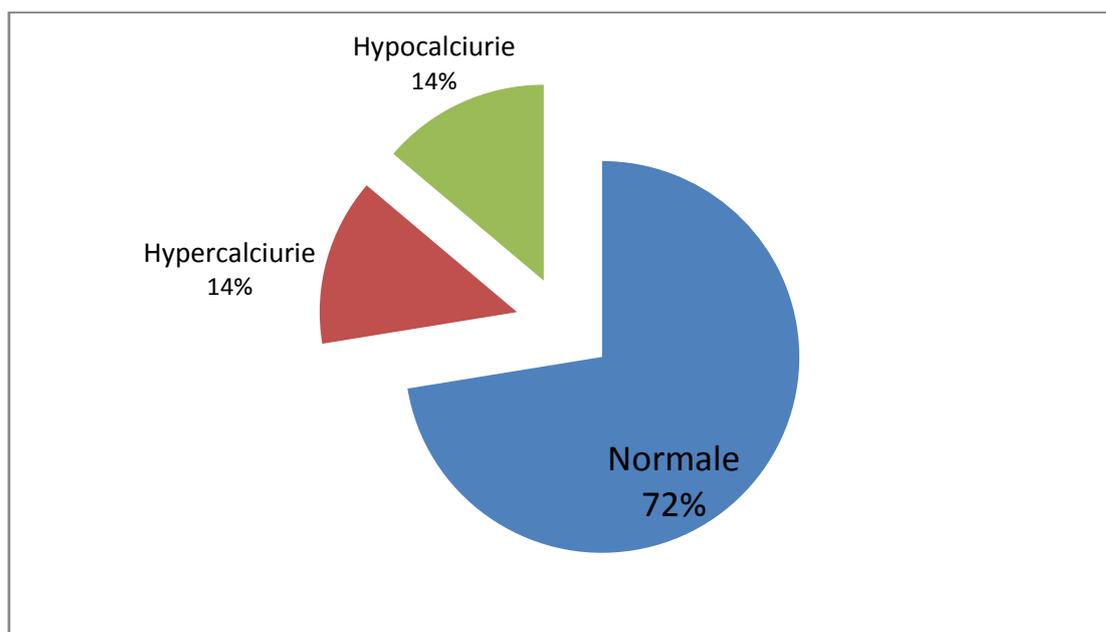


Figure 12 : Perturbation de la calciurie des 24 h

**b- IMAGERIE :**

➤ **Radiographie standard :**

La radiographie centrée sur les articulations douloureuses a été réalisée chez 27 patientes soit 27%.Elle montrait les anomalies dans 11 cas et normales dans 16 cas. La gonarthrose et la lombarthrose étaient les aspects radiologiques les plus observés respectivement 9 fois et 8 fois (figure 13)

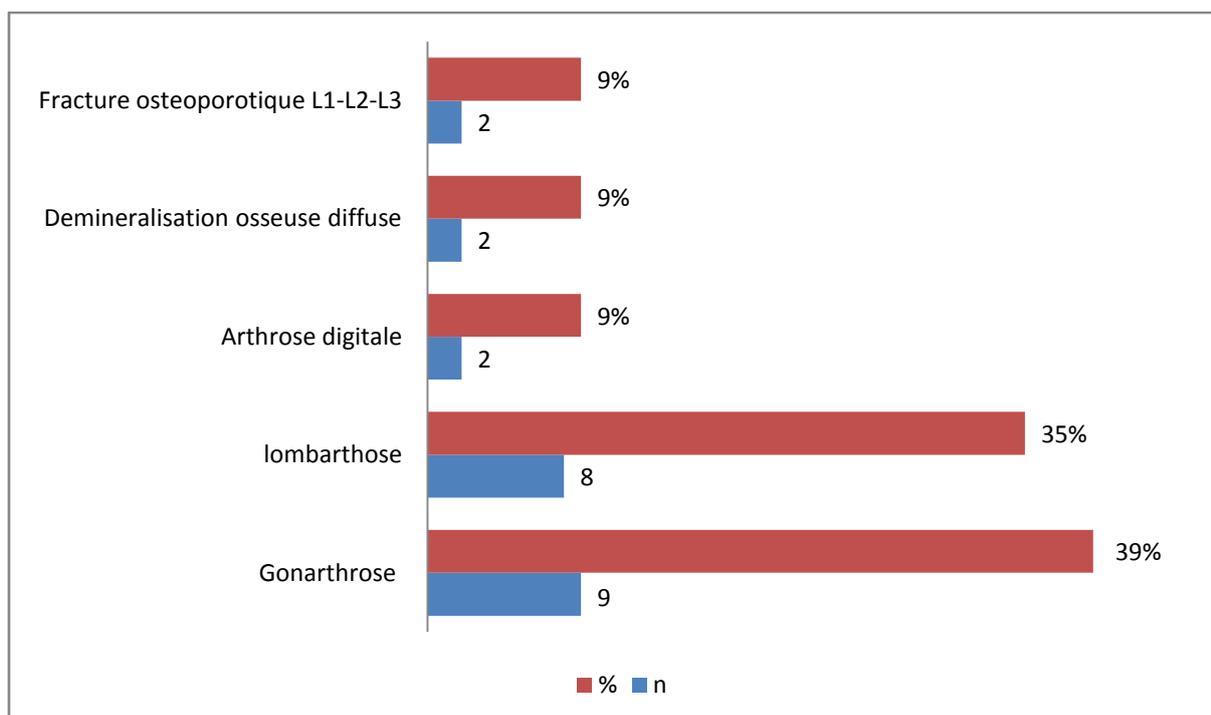


Figure 13: Anomalies radiologiques

➤ **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM du rachis lombaire a été réalisée chez une patiente (1%). Elle montrait une Fracture ostéoporotique au niveau de L1-L2-L3.

➤ **L'échographie :**

L'échographie du genou droit a été réalisée chez une patiente et a permis de mettre en évidence un kyste poplité rompu.

**c-Ostéodensitometrie (DMO) avant la prise des antiaromatases :**

La DMO initiale avant la prise des AI a été réalisée chez toutes les patientes .Les anomalies de l'Ostéodensitometrie sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI : Anomalies de l'Ostéodensitometrie

	Tscore avant l'AA		Nombre des cas
	Lombaire	Femorale	
Osteopenie	45	38	83
Ostéoporose	42	17	59
Normale	13	45	58

Il ressort de ce tableau que l'osteopenie était l'anomalie osteodentometrique la plus retrouvée (83fois).

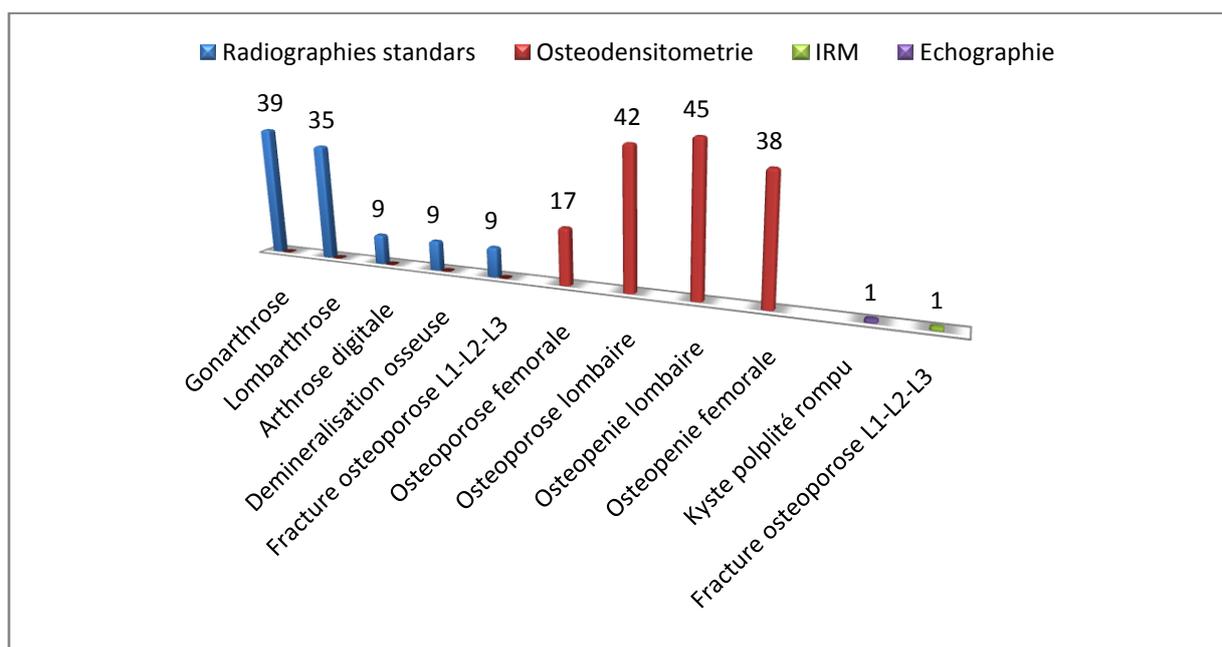


Figure 14 : Récapitulatif des anomalies des l'imagerie

## D-Modalités thérapeutiques :

- Les molécules suivantes ont été prescrites chez nos patientes ayant présentées des manifestations ostéoarticulaires sous antiaromatases. La figure 15 illustre la répartition générale des patientes selon la molécule prescrite.

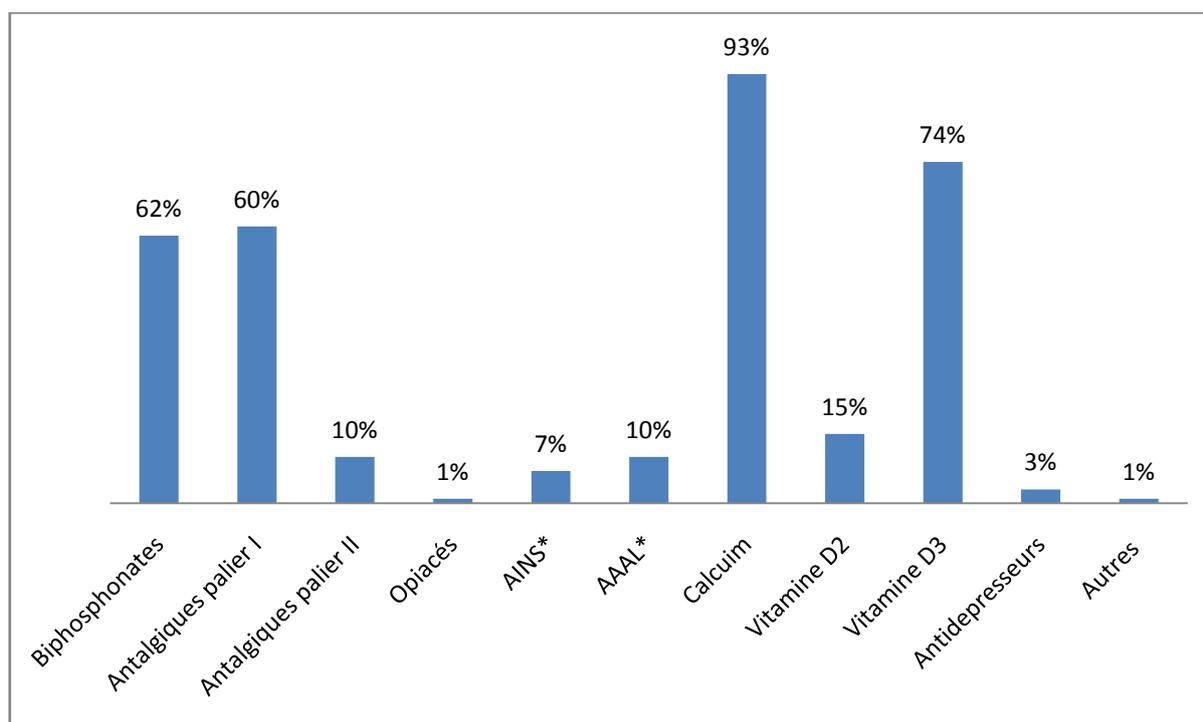


Figure 15: Répartition générale des patientes selon la molécule prescrite

Légende :

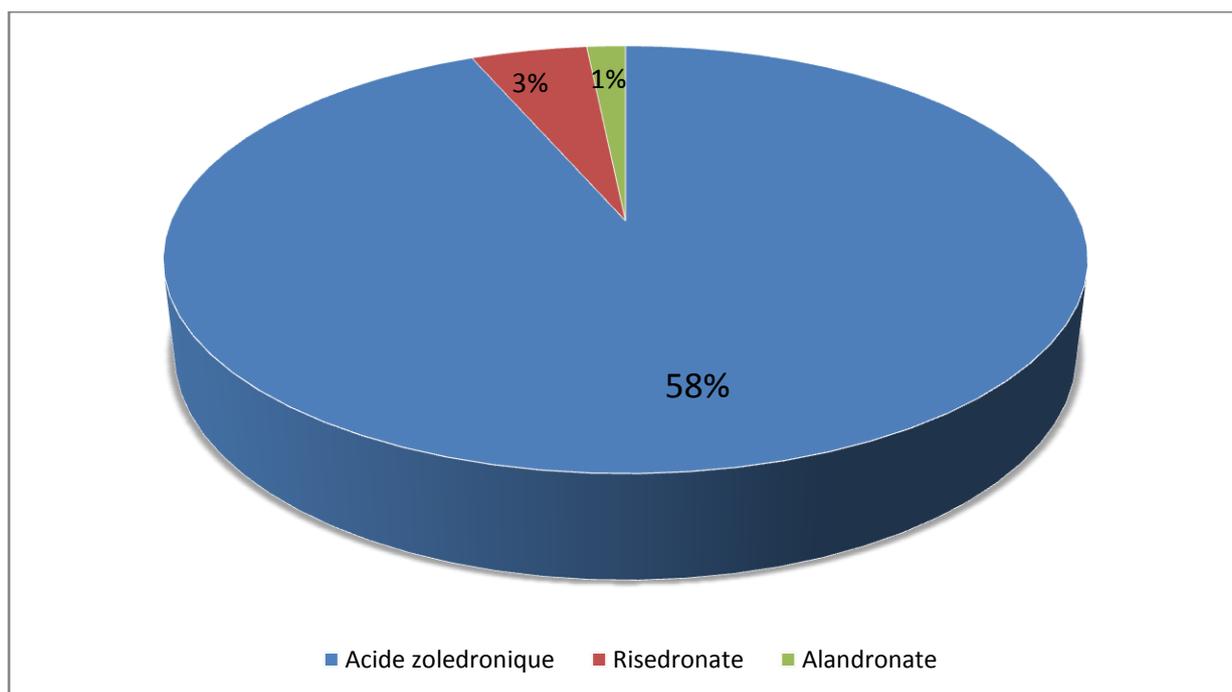
AINS\* : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AAAL\* : Anti arthrosique action lente

➤ **Les bisphosphonates :**

Les bisphosphonates suivants ont été prescrits chez nos patientes ostéoporotiques .

L'acide zoledronique était le bisphosphonate le plus retrouvé dans 58% de cas (figure 16).



**Figure 16 : Répartition des patientes selon les bisphosphonates**

Dans 42 % des cas la prescription des bisphosphonates était avant la prise d'AI et après dans 16 % des cas.

La durée prévisible de prise de bisphosphonate était de 5 ans chez toutes les patientes.

Dans 58% des cas la voie d'administration était injectable (perfusion de 15mn) et orale dans 4 % des cas.

## E-MODALITES EVOLUTIVES

### ➤ Arrêt des antiaromatases :

L'arrêt des antiaromatases était observé chez 10 patientes (10%), parmi les quelles 6 patientes (6%) avaient les atteintes osteoarticulaires récentes et chez 4 patientes (4%), les atteintes osteoarticulaires préexistantes aggravées dont une patiente avait une atteinte articulaire et osseuse.

### ➤ Durée d'arrêt d'AI :

La durée moyenne d'arrêt d'AI était de 2,1 mois avec des extrêmes de 1 et 4.

### ➤ Causes d'arrêt des AI :

Les causes d'arrêt des AI observées chez dix (10) patientes ont été :

- Aggravation des arthralgies : 7 cas
- Aggravation des lombalgies : 1 cas
- Aggravation des myalgies : 1 cas
- Arthrose digitale : 1 cas
- Manque de moyens : 1 cas

Chez toutes les patientes ayant arrêtées les AA, une amélioration de la symptomatologie a été observée.

### ➤ Switch par un autre AI

- Le changement d'un AI vers un autre était effectué chez les dix(10) patientes ayant arrêtées les AI.
- Letrozole était l'AI qui au cours de sa prescription initiale avait occasionné plus d'aggravation de la symptomatologie et nécessitant son arrêt (6cas).
- L'exemestane était l'AI, lors du Switch le plus prescrit (9 cas) , suivi de Letrozole (1 cas).Le Switch par un autre AI était effectué comme suit :
  - Letrozole → Exemestane : 7 cas
  - Anastrozole → Exemestane : 2 cas

- Exemestane —————> Letrozole : 1 cas

- L'évolution des atteintes osteoarticulaires après Switch était favorable chez toutes les patientes.

➤ **Ostéodensitometrie à 1 an :**

L'Ostéodensitometrie à 1 an a été réalisée chez 36 patientes soit 36%

Les anomalies osteodensitometriques sont résumées dans le tableau

VII

**Tableau VII : Anomalies de l'Ostéodensitometrie à 1 an**

	Tscore		Nombre de cas
	Lombaire	Fémoral	
Ostéoporose	14	8	22
Osteopenie	17	10	27
Normal	5	18	23

# IV – DISCUSSION

## **IV<sub>1</sub>–Analyse de la méthodologie :**

Notre étude ne permet pas d'évaluer la vraie prévalence des douleurs articulaires et osseuses liées aux antiaromatases à cause du manque de précision dans la description de ces douleurs; il peut s'agir d'arthrose, d'arthralgie ou de myalgies. Une seule patiente peut avoir à la fois des arthralgies, des myalgies et des douleurs osseuses sans distinguer l'une de l'autre, ce qui nous empêche d'établir un suivi pertinent des patientes. En dépit des limites méthodologiques, nos résultats peuvent être comparés à ceux d'autres enquêtes consacrées aux manifestations ostéoarticulaires au décours d'un traitement par les antiaromatases relevant d'une méthodologie identique.

## **IV<sub>2</sub>–Les manifestations articulaires :**

### **➤ Caractéristiques des arthralgies :**

Dans notre étude 100% des malades ont fait apparaître des arthralgies parmi lesquelles 8 cas avaient les atteintes articulaires récentes et préexistantes , dans les essais cliniques l'incidence des arthralgies est de 15 à 25% [86]. Nos patientes étaient ménopausées depuis 6ans, ceci pourrait expliquer l'incidence élevée des arthralgies puisque dans une étude menée par Mao JJ, les femmes ménopausées depuis moins de 5 ans développaient moins d'arthralgies que celles ménopausées depuis plus de 10 ans [87]. 29% des femmes étaient obèses et 57 % en surpoids et 16 % à un IMC normal, ce pourcentage important serait probablement impliqué dans l'incidence des arthralgies. Ces résultats sont superposables à ceux rapportés dans la

littérature puisque dans une étude anglaise, les femmes ayant un IMC > 30 kg/ m<sup>2</sup> rapportaient beaucoup plus d'arthralgies que les autres femmes [88]. Le délai moyen d'apparition des arthralgies chez nos patientes par rapport à la prise des anti aromatases était de 3 ,2 mois, ce résultat sont nettement inférieurs à ceux des études où les symptômes apparaissent avec un pic de fréquence à 6 mois et pour la majorité d'entre eux, au cours des deux premières années [86]. Les arthralgies prédominaient chez nos patientes au niveau des genoux (75fois) suivies de la hanche (41fois). 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 genoux [89].

### ➤ 25 OH vitamine D et arthralgies :

Dans notre étude, 60% des patientes avaient une insuffisance en vitamine D, ce résultat a voisine ceux rapportés par une équipe marocaine, qui a trouvé une hypovitaminose chez environ 91 % des femmes marocaines en bonne santé. L'étude a été faite en pleine période estivale chez des patientes âgées entre 24 et 77 ans [90]. Cette insuffisance pourrait être liée à l'âge, puisqu'une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un jeune de 20 ans [91,92]. Elle peut aussi être liée au pigment de la peau (la mélanine) qui pourrait réduire la synthèse de la vitamine D, ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire. Le poids, à travers l'IMC et la

quantité de masse grasse, affecte également la biodisponibilité de la vitamine D par effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse [93]. La synthèse cutanée de la vitamine D est également influencée par certaines habitudes vestimentaires notamment les vêtements trop couvrants chez les femmes marocaines et par conséquent, le manque d'exposition solaire même si l'ensoleillement est important au Maroc [94]. Tous ces facteurs peuvent avoir une relation avec le taux élevé de l'hypovitaminose D de nos patientes. Ce résultat est concordant avec les nouvelles recommandations GRIO 2011 qui considèrent que les patientes sous anti aromatases doivent bénéficier systématiquement du dosage de la vitamine D [95]. Récemment, un essai clinique a montré que l'insuffisance en vitamine D était un facteur de risque des douleurs musculosquelettiques et qu'une supplémentation en vitamine D peut réduire l'incidence de ces symptômes à coté de son effet connu protecteur contre la perte osseuse [96].

### **VI3- Les manifestations osseuses récentes:**

#### **➤ Douleurs osseuses :**

Dans notre étude l'incidence des douleurs osseuses est de 19% ; dans 3% des cas il s'agissait de douleurs osseuses récentes et pré existantes. Dans 18 % des cas les douleurs osseuse étaient mécaniques et inflammatoire dans 1% des cas 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.

## **VI4- Caractéristiques de la DMO :**

L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui devient douloureuse qu'au stade de complication fracturaire. Il est donc primordial de poser un diagnostic précoce avant le stade de complication. L'ostéopénie a été retrouvée 83 fois et l'ostéoporose 59 fois chez 21. Ces résultats sont nettement supérieurs avec celui de l'étude nationale qui a trouvé que 30% des femmes de plus de 50 ans sont ostéoporotiques [97,98].

### **➤ 25 OH vitamine D et DMO :**

Notre étude a montré que 60 % des patientes avaient une insuffisance en vitamine D et que l'ostéoporotique fémorale et lombaire était retrouvée dans 59 fois. Dans une étude, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 50 à 60% chez les femmes ostéoporotiques [99]. Chez les patients sollicitant un avis pour ostéoporose, près de 72% ont une insuffisance en vitamine D. L'hypovitaminose D est considérée comme génératrice d'ostéoporose par le biais de la réaction parathyroïdienne, de la sarcopénie, et le risque des chutes ce qui augmente le risque fracturaire [95].

## **VI5- Les traitements utilisés :**

### **➤ Antalgiques et Antiinflammatoires non stéroïdiens :**

Lors de la prescription de l'anti aromtases, nous avons prévenu nos patientes de la probabilité élevée de survenue de douleurs articulaires. 7% de nos patientes étaient sous AINS ,60% sous antalgiques palier I et 10% sous antalgique palier II. Dans la littérature les médicaments les plus largement

utilisés sont les AINS (avec une prise au coucher de façon à atténuer les manifestations inflammatoires au réveil). 3 de nos malades ont eu une dépression ; dans la mesure où la dépression ou le manque de sommeil augmente la sensibilité à la douleur, le traitement anti dépresseur ou par un sédatif/hypnotique pourrait améliorer la composante douleur des arthralgies. Nous avons encouragé nos malades à avoir une activité physique régulière puisqu'elle s'associe à des taux circulants bas de CRP et Interleukine 6 [100].

➤ **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 ( $p < 0,001$ ) [101]. 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 [102].

➤ **Calcium et vitamine D :**

Une insuffisance en vitamine D a été notée dans 60% et une carence en vitamine D dans 30% de nos malades, 93% de nos malades ont été mises sous calcium et 74 % sous vitamine D 3 et 15% sous vitamine D2. Dans une étude, on a démontré que la valeur initiale de la vitamine D est prédictive de la perte osseuse au fémur à 6 mois chez les femmes sous anti aromatasés [103]. Toutes les femmes qui débiteront un traitement par anti aromatasés devront recevoir du calcium+vitamine D selon les recommandations de l'ASCO. Elles doivent également bénéficier d'un screening de l'hypovitaminose selon les recommandations du GRIO 2011 [95].

➤ **Biphosphonates :**

62% de nos malades ont été mises sous biphosphonates, alendronate dans 1% des cas et le risédronate dans 3% des cas. chez 58 des patientes on a démarré l'acide zolédronique. Dans les deux grands essais Z-FAST et ZO-FAST, l'acide zolédronique a été administré à la dose de 4mg par voie parentérale tous les 6mois pendant 5 ans. Il a montré beaucoup d'avantages [104,105]. 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 [106,107].

➤ **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 par rapport à celles sous placebo. Pour les patientes qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux biphosphonates par voie orale ou parentérale, le dénosumab est une nouvelle arme thérapeutique [108].

## **VI7- Evolution sous anti aromatasés :**

Parmi nos patientes qui ont fait apparaitre des arthralgies, 10 seulement ont aggravé leur symptomatologie au fil du temps et ont arrêté provisoirement leur AA avec une durée moyenne d'arrêt de 2,1 mois. On a switché d'anti aromatasés chez toutes les patientes avec une bonne évolution. La particularité de notre étude c'est qu'aucune patiente n'a arrêté définitivement les anti aromatasés puisque l'intensité des douleurs était légère à modérée. Dans une étude conduite chez 77 femmes atteintes d'un cancer du sein traitées avec l'anastrozole, 4 patientes ont interrompu leur traitement car les arthralgies étaient invalidantes et ne répondaient pas au traitement proposé [109,110].

# CONCLUSION

## Conclusion :

Les manifestations rhumatologiques des anticancéreux sont essentiellement représentées par des arthralgies et/ou des myalgies, la perte de la masse osseuse et plus rarement une polyarthrite.

Il faut savoir évoquer l'hypothèse d'une cause médicamenteuse lorsqu'elles surviennent chez les patients traités pour une néoplasie.

Leur prise en charge doit être multi disciplinaire incluant oncologues et rhumatologues.

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

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

Puisque toutes les douleurs articulaires et/ou osseuses au cours d'un traitement par les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas dues au traitement, des directives doivent être proposées pour le diagnostic différentiel des douleurs articulaires.

# Resumé

## Résumé :

### Objectifs :

Le but de notre étude était de rapporter les caractères des manifestations ostéoarticulaires au décours d'un traitement les antiaromatases dans le service de Rhumatologie du CHU -Hassan II- Fès.

### Méthodes et Patients :

Notre étude était descriptive, analytique et prospective, menée de 2011 à 2015 soit 5 ans . Le diagnostic des manifestations ostéoarticulaires des antiaromatases a été retenu sur la base des critères cliniques, biologique, radiologiques et évolutifs sous traitement.

### Résultats :

Cent patientes suivies pour un cancer du sein sous antiaromatases de 3eme génération .L'âge moyen était de 57,2 ans, extrêmes de 43 et 89 ans, l'âge moyen de ménopause 45,8ans, extrêmes de 30 et 60 ans. 57% des patientes étaient en surpoids ,29% obeses et 14% de poids normal. Toutes les patientes avaient des arthralgies .L'horaire des arthralgies était mécanique dans 97% des cas et inflammatoire dans 3 %.Les arthralgies étaient préexistantes et récentes dans 8 cas. Dans 52% des cas les arthralgies étaient fixes bilatérales symétriques, asymétriques dans 40% de cas et migratrices dans 8% des cas. La durée moyenne d'évolution était de 3,2 mois avec des extrêmes de 1et 36 mois. Les sièges des arthralgies les plus retrouvés étaient : le genoux (75fois), la hanche (41fois),les MCP (35fois),le poignet (32fois),les IPP (25fois),la cheville(19fois),le coude(15fois),l'épaule

(10fois).Les douleurs osseuses étaient présentes chez 19 cas (19%) ,d'horaire mécanique dans 18 cas et inflammatoire dans 1 cas . Trois patientes avaient une atteinte osseuse récente et préexistante. La durée moyenne d'évolution des douleurs osseuses était de 4,8 mois, extrêmes de 2 et12 mois. Les sièges des douleurs osseuses étaient : lombaire (16fois), fémur (4fois), jambe (3fois), avant bras (2fois) et diffus (1fois).Les myalgies dans 7cas. Les anomalies biologiques étaient : l'insuffisance en vitamine D (60%), la carence en vitamine D (30%), l'hypocalciurie et l'hyper calciurie respectivement dans 14% des cas, l'hypophosphoremie (4%) ,l'hypocalcémie (1%).Les anomalies ostéodensitométriques étaient : l'ostéoporose lombaire (42fois) et fémoral (17fois) ; l'ostéopénie lombaire (45fois) et fémoral (38fois).L'évolution à court terme était marquée par l'arrêt d'antiaromatases dans10 cas, avec une évolution favorable après switch par un autre antiaromatase.

### **Conclusion :**

Ce travail souligne l'importance de l'évaluation du statut osseux chez les patients en attente du traitement par antiaromatases pour un cancer du sein .Les atteintes ostéoarticulaires peuvent être invalidantes et aboutir à l'interruption du traitement.

**Mots clés :** Cancer du sein, arthralgies , antiaromatases

## Summary :

### Objectives:

The aim of our study was to report the characteristics of musculoskeletal manifestations with the waning of treatment aromatase-inhibitors in the Rheumatology Department of the University Hospital - Hassan II- Fez.

### Patients and methods:

Our study was descriptive, analytical and prospective, conducted from 2011 to 2015 is 5 years. The diagnosis of musculoskeletal manifestations of aromatase-inhibitors has been selected on the basis of clinical, biological, radiological and evolutionary treatment.

### results:

One hundred patients followed for breast cancer as aromatase-inhibitors of 3rd generation .L'âge average was 57.2 years, range 43 to 89 years, the average age of menopause 45,8ans, extremes of 30 and 60. 57% of patients were overweight, 29% obese and 14% of normal weight. All patients had arthralgia .L'horaire arthralgia was mechanical in 97% of cases and in 3% .The inflammatory arthralgia were pre-existing and latest in 8 cases. In 52% of cases arthralgia were symmetrical bilateral fixed, asymmetrical in 40% of cases and migratory in 8% of cases. The mean duration of symptoms was 3.2 months with extremes of 1 and 36 months. The seats of the found arthralgia were: the knees (75fois), hip (41fois), MCPs (35fois), wrist (32fois), PPI (25fois), ankle (19fois), elbow (15 times) ,

shoulder (10fois) .The bone pain were present in 19 cases (19%), mechanical schedule in 18 cases and inflammatory in 1 case. Three patients had a recent pre-existing bone. The mean duration of bone pain was 4.8 months, range 2 and 12 months. The seats were bone pain: lumbar (16fois), femur (4times), leg (3times), forearm (2 times) and diffuse (1 time) .The myalgia in 7 cases. Laboratory abnormalities: the vitamin D insufficiency (60%), vitamin D deficiency (30%), the hypocalciuria and hyper calciuria respectively in 14% of cases, hypophosphatemia (4%), the . hypocalcemia (1%) Bone densitometry the anomalies were: lumbar osteoporosis (42fois) and femoral (17fois); lumbar osteopenia (45fois) and femoral (38fois) Short term .L'évolution was marked by the aromatase-inhibitors dans 10 cases halt with a favorable tough switch by another antiaromatase.

**Conclusion:**

This work highlights the importance of the evaluation of bone status in patients awaiting aromatase-inhibitors in treatment for breast cancer .The bone and joint damage can be disabling and lead to treatment discontinuation.

Keywords: Breast Cancer, arthralgia, aromatase-inhibitors

## ملخص

### الأهداف :

الهدف من دراستنا هو تحديد مواصفات الأعراض العظمية والمفصلية التي تظهر خلال العلاج بمثبطات الهرمونات بمصلحة المفاصل بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

### الطرق و المرضى :

دراستنا كانت وصفية وتحليلية و مستقبلية ، أجريت من سنة 2011 إلى 2015 أي 5 سنوات. وقد تم اختيار تشخيص مظاهر الأعراض على العضلات والعظام المرتبطة بمثبطات الهرمونات على أساس معايير سريرية وبيولوجية وإشعاعية وتطورية.

### النتائج:

مائة مريضة مصابات بسرطان الثدي يستعملن مثبطات الهرمونات من الجيل الثالث. متوسط العمر كان هو 57.2 سنة ، مع متطرف العمر بين 43 و 89 سنة، ومتوسط سن انقطاع الطمث هو 45،8 سنة ،مع متطرف العمر بين 30 و 60 سنة. وكانت 57 % من المريضات يعانين من زيادة الوزن ، و 29% يعانين من السمنة المفرطة ، و 14 % وزنهن طبيعي. جميع المريضات كانت لهن آلام مفصلية. جدول الألم المفصلي كان ميكانيكي في 97 % من الحالات والتهابي في 3 % . الآلام المفصلية كانت موجودة من قبل وحديثة في 8 حالات . في 52 % من الحالات كانت الآلام المفصلية متناظرة ثنائية ثابتة ، غير متناظرة في 40 % من الحالات و مهاجرة في 8 % من الحالات. مدة التطور كانت 3.2 أشهر مع متطرفين بين 1 و 36 شهرا . وكانت مواقع الآلام المفصلية الأكثر عثورا عليها هي : الركبتين ( 75 مرة) ، الورك ( 41 مرة)، السنعي السلامي ( 35 مرة)، المعصم (32 مرة)، السلامية القريبة ( 25 مرة)، الكوع ( 15 مرة ) والكتف ( 10مرات ). آلام العظام كانت موجودة في 19 حالة ( 19 % ) ، والجدول الزمني كان ذا طابع ميكانيكي في 18 حالة وذا طابع التهابي في حالة واحدة. ثلاث مريضات العظام كن يعانين مسبقا من آلام عظمية حديثة. وكان متوسط مدة آلام العظام هو 4،8 أشهر ، مع

متطرفات بين شهرين و اثنا عشر شهرا. مواقع آلام العظام كانت : قطني ( 16 مرة ) ، عظم الفخذ ( 4 مرات ) والساق ( 3 مرات ) ، الساعد ( مرتين ) ومنتشر (مرة) . آلام عضلية في 7 حالات . الشذوذ المختبرية كانت هي :قصور الفيتامين د ( 60 % ) ، ونقص الفيتامين د (30 %)، نقص الكالسيوم في البول و فرط الكالسيوم في البول على التوالي في 14 % من الحالات ، نقص فوسفات الدم ( 4 % ) ، ونقص الكالسيوم في الدم ( 1 % ) . شواذ قياس الكثافة العظمية هم: هشاشة العظام القطني ( 42 مرة ) و الفخذي ( 17 مرة )، نقص العظام القطني ( 45 مرة ) و الفخذي (38 مرة).التطور على المدى القصير تميز بوقف مثبتات الهرمونات في 10 حالات، مع تطور ايجابي بعد استعمال مثبت هرموني آخر.

## خلاصة:

يبرز هذا العمل أهمية تقييم وضع العظام عند المريضات الذين ينتظرن العلاج بمثبطات الهرمونات من أجل سرطان الثدي . الإصابات في العظام والمفاصل يمكن أن تكون معطلة و يؤدي ذلك إلى وقف العلاج

**الكلمات الأساسية:** سرطان الثدي ، ألم مفصلي، و مثبتات الهرمونات

# REFERENCES:

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

10. Geisler J, Lønning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95:75.
11. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:245.
12. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20:751.
13. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 1998; 56:1125.
14. Wiseman LR, Adkins JC. Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging* 1998; 13:321.
15. [http://www.europadonna.fr/\\_traitements/page\\_accueil\\_homonotherapie.html#Anchor-48213](http://www.europadonna.fr/_traitements/page_accueil_homonotherapie.html#Anchor-48213) définition de l'hormono-dépendance.
16. De Crémoux P. Aromatase inhibitors :pharmacological aspects . *Bull cancer* 2000 ; 87 :23 -9
17. [http://www-ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/cancero/module10\\_item141C.pdf](http://www-ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/module10_item141C.pdf): hormonothérapies des cancers.

18. De cremoux P, Dieras V,Poupon MF, Magdelenat H,sigal-Zafrani B, Fourquet A et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques Bull Cancer 2004 ; 91 :917-27.
19. Budzar A Jonat W,Howell A , Jones SE, Blomqviste C,Vogel Clet al. Anastrozole a potent and selective aromatase inhibitor , versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer :results of overview analysis of two phase III trials . Arimidex study group. JClin Oncol 1996,14 :2000-2011
20. Dombernowsky P,smithI,Falkson G,Leonard R,Panasci L,Bellmunt J et al . Letrozole , a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer : double -blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate ; J clin oncol 1998 ; 16 :453 -461
21. Gershanovich M, Chaudri H, Campos D , Lurie H, Bonaventura A , Jeffrey M et al . Letrozole , a new oral aromatase inhibitor : randomized trial comparing 2 ,5 mg daily 0,5mg daily and aminoglutethimide in post menopausal women with advanced breast cancer . Ann Oncol 1998 ;9 :639-645
22. Kaufmann M, Bajetta E ,Dirix LY,FeinLE, Jones SE,Cervek J et al, Exemestane improves survival compared with megoestrol acetate in postmenopausalpatients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen . Results of a double-blind randomised phase III trial .Eur Jcancer 2000 ; 36(suppl4) :86-87

23. Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 2001;19:2767.
24. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. (2006) Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 104: 87–91
25. Lee, JC and J C Healy, Normal sonographic anatomy of the wrist and hand. *Radiographies*, 2005. 25 (6) :p. 1577–90
26. Laroche M, Borg S, Lassoued S, et al. (2007) Joint pain with aromatase inhibitors; abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 34(11): 2259–63. Epub 2007 Oct 15
27. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2594–8.
28. Eckersell CB, Popper P, Micevych PE (1998) Estrogen-induced alteration of mu-opioid receptor immunoreactivity in the medial preoptic nucleus and medial amygdala. *J Neurosci* 18: 3967–76
29. Flores CA, Shughrue P, Petersen SL, et al. (2003) Sex-related differences in the distribution of opioid receptor-like 1 receptor mRNA and colocalization with estrogen receptor mRNA in neurons of the spinal trigeminal nucleus caudalis in the rat. *Neuroscience* 118: 769–78
30. Evrard H, Baillien M, Foidart A, et al. (2000) Localization and controls of aromatase in the quail spinal cord. *J Comp Neurol* 423: 552–64

31. Sestak I, Cuzick J, Sapunar Fet al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis, *Lancet Oncol* 2008; 9: 866-72
32. Sestak,I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATACtrial : a retrospective,exploratory analysis .*Lancet oncol* , 2008. 9 (9) : p 866-72
33. O Loustau, M Laroche, H Roche, JVial, A Denis, S Borg, H Chiavassa-Gandois, JJ Raihac, N Sans Toulouse- France : Tenosynovites et traitement anti aromatases.
34. Hernandez JL, Garces CM, Sumillera M et al. Aromatase Expression in Osteoarthritic and Osteoporotic Bone., *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1696- 1700
35. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome the breast (2007) 16 ; 223-234
36. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients , *Journal of steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2009
37. Ribot C, Trémollières F, Pouillés JM. Aromatase and regulation of bone remodeling *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):37-42
38. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide: Pharmacologic Options. <http://www.nof.org/physguide/pharmacologic.htm> (4 October 2007, date last accessed).
39. World Health Organization. Technical Report Series 921: Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO 2003; 1-192.

40. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ* 2002; 167:1141.
41. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929.
42. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
43. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785.
44. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4042
45. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18:1439.
46. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1:S3.
47. Reproduced with permission from: Pant, S, Shapiro, CL. Aromatase inhibitor- associated bone loss. *Drugs* 2008; 68:2591

48. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989.
49. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298:2761.
50. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297:387.
51. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721.
52. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375.
53. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993.
54. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767
55. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:857.
56. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997; 103:274.

57. Langlois JA, Visser M, Davidovic LS, et al. Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age. *Arch Intern Med* 1998; 158:990.
58. Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, et al. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004; 292:2890.
59. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259.
60. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155.
61. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:737.
62. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121:406.
63. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167:133.
64. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:203.
65. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis 1994; World Health Organization, Geneva.
66. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2787.

67. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164:1113.
68. National Osteoporosis Foundation. *America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation*. National Osteoporosis Foundation; 2002.
69. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2222
70. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385. 71. <http://www.shef.ac.uk/FRAX> Accessed February 6, 2009.
72. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581
73. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:417.
74. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033.
75. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009; 169:2087. 76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of

- osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339:b4229.
77. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437.
78. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
79. Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005; 36:22.
80. Kanis JA, Borgström F, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int* 2005; 16:15.
81. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, et al. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:1153.
82. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15:862.
83. Evaluation du risque de fracture d'après la communication présentée par T. Thomas T et C. Alexandre 54èmes Journées annuelles du Centre Viggo Petersen – L'Actualité Rhumatologique 2009 Paris, 26–27 mars 2009

84. The International Society for Clinical Densitometry, International Osteoporosis Foundation. 2010 Official Positions on FRAX. <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/Official%20Positions%20ISCD-IOF%20FRAX.pdf> (Accessed on July 11, 2011).
85. Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis. *J Clin Oncol* 2008; 26:5380.
86. Burstein H, J. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007; 16 : 223-234
87. Mao JJ, Stricker C, Bruner D et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009 (sous presse).
88. 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
89. 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.
90. Allali F, EL Aichaoui S, Khazani H, et al .High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco /relationship to lifestyle, physical performance, bone markers , and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ;38 (6) :444-51.
91. Dawson-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

92. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:B369
93. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81
94. Allali F, EL Aichaoui S, Saoud B, maaroufi H, Abouqal R, Hajjaj- Hassouni N .The impact of clothing style on bone mineral density among post menopausal women in Morocco : a case-control study.*BMC Public Health* 2006 ;6 :135
95. Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard 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.
96. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119 (1):111-8.
97. El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S ,et al Bone mineral density of the spine and femur in a group of healthy Moroccan men . *Bone* 2009 ; 44(5) :965-9
98. 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

99. 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
100. 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.
101. 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.
102. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000333.
103. ASBMR 31st Annual Meeting A09003438 Low Vitamin D predicts bone loss in breast cancer patients on Aromatase Inhibitors
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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
110. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. (2006) Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res Treat 104: 87-91