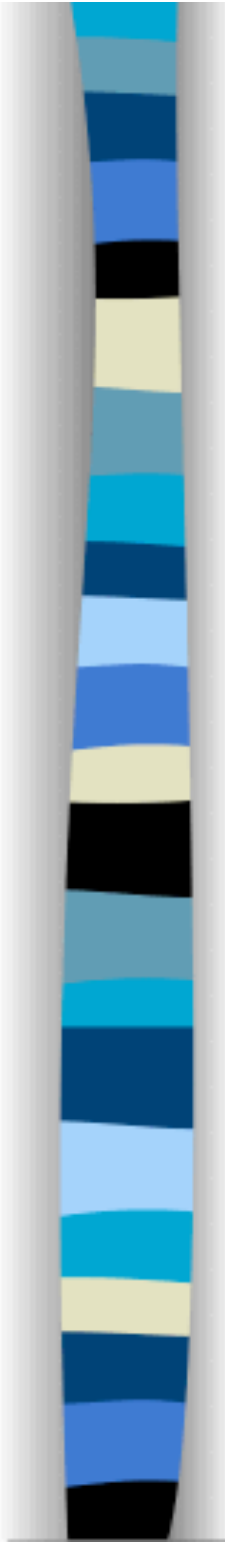


- 
- Traitement de choix des thérapies adjuvantes chez la femme post ménopausée avec cancer du sein hormonodépendant
 - 40000 nouveaux cas/an dont les 2/3 sont des femmes ménopausées
 - Efficacité > tamoxifene en terme de survie, prévention, tolérance mais.....
 - Ostéoporose (diminution DMO et augmentation du risque fracturaire)
 - Douleur ostéo-articulaire



PHYSIOPATHOLOGIE :

■ Action:

ils inhibent l'aromatase, enzyme qui permet la production d'oestrogènes à partir des androgènes des surrénales et des ovaires => baisse du taux résiduel d'oestradiol => augmentation de la résorption osseuse

■ 2 groupes :

- structure non stéroïdienne d'action réversible
 - ARIMEDEX @ Anastrozole
 - FEMARA@ Letrozole
- structure stéroïdienne d'action irréversible
 - AROMASINE@Exemestane

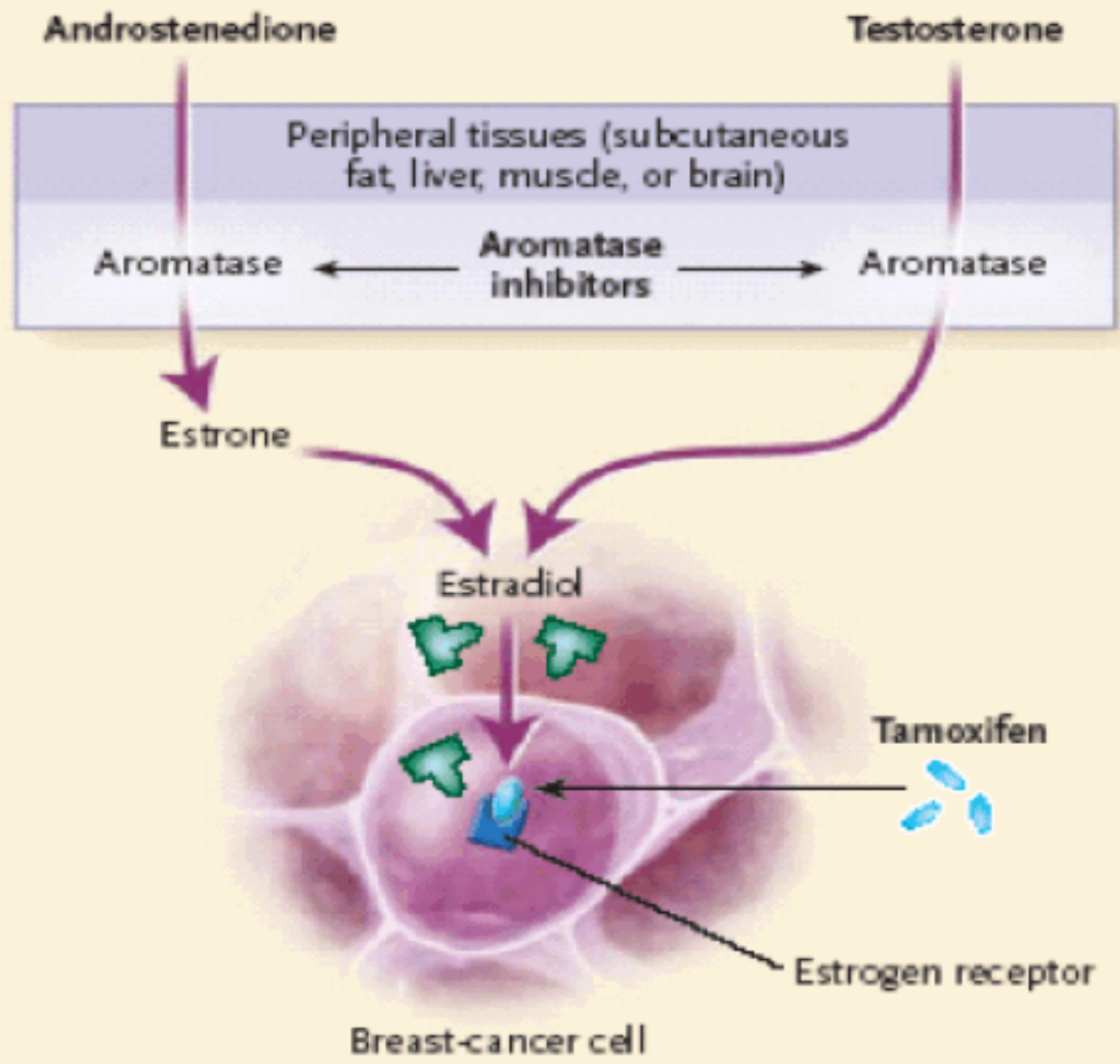


Figure 1. Mechanism of Action of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen.

LES AA ET PERTE OSSEUSE

- Perte osseuse résulte
 - Baisse de l'oestradiol,
 - corticothérapie,
 - ménopause,
 - carence en vitamine D



- Beaucoup études mais en comparant les AA avec le tamoxifene et une seule versus placebo
- Absence de radiographies systématiques du rachis

Anastrozole : arimedex@

étude « arimedex, tamoxifene, alone or in combinaison »

Schéma ATAC

9366 patientes

Double aveugle

84% RH +

Chirurgie
+/- RT
+/- Chimio

Tamoxifène (n=3116)

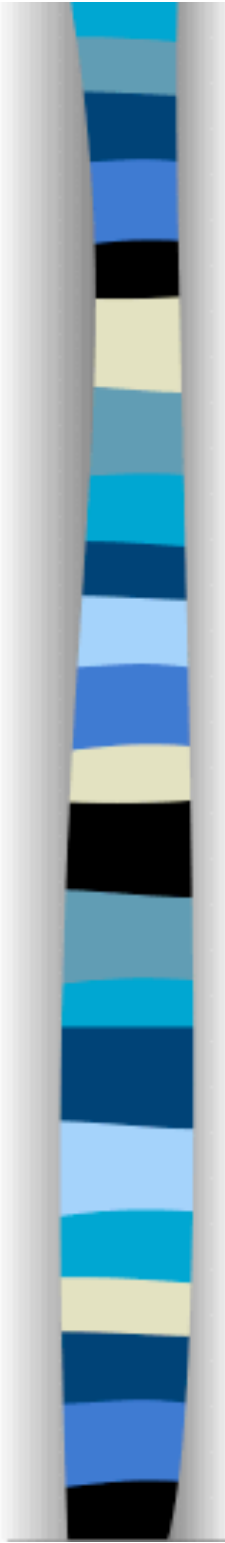
Arimidex (n=3125)

Arimidex + Tamoxifène
(n=3125)

5 ans

ATAC Trialists' Group Lancet 359: 2131, 2002

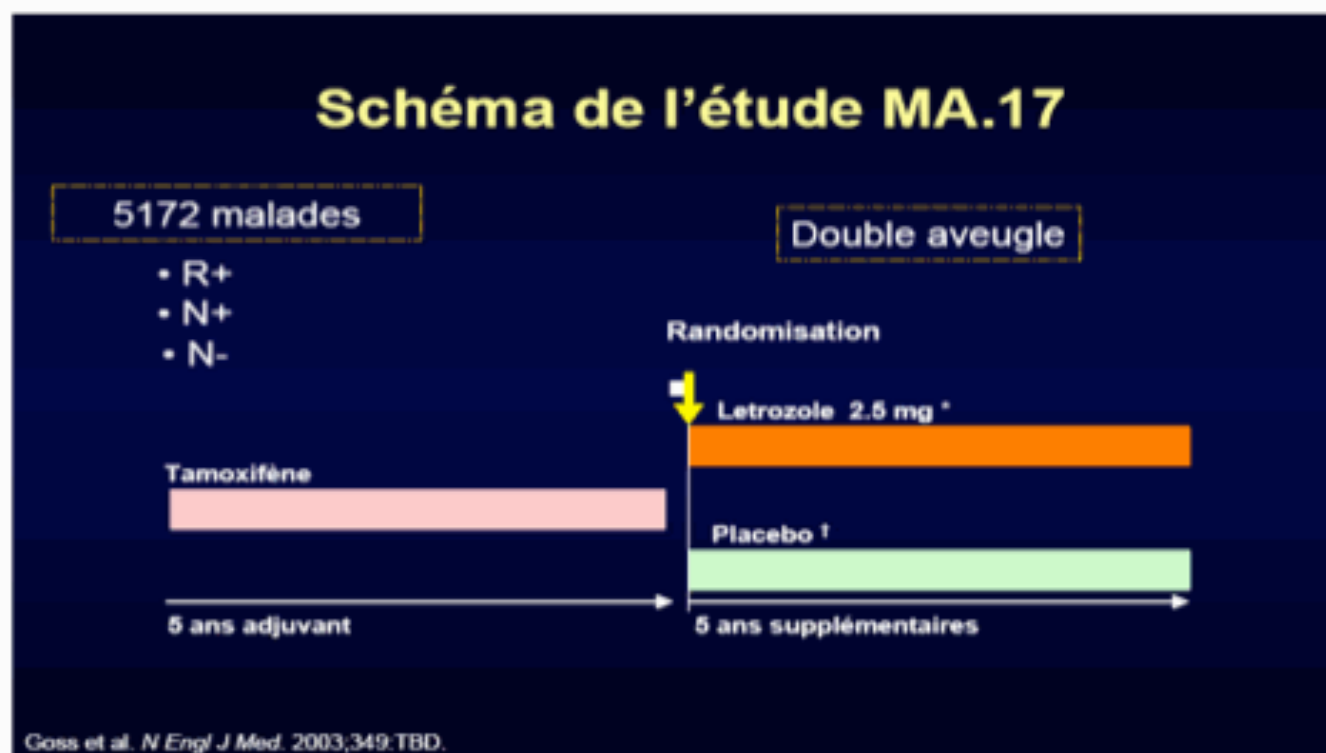
A 68 mois augmentation des fractures vertébrales, stable pour les autres fractures (11% versus 7.7%)

- 
- **2 autres études : ABCSG (australian breast cancer study group) et ARNO 95 (arimedex-novatrex)**
 - tamoxifene 2 à 3 ans puis anastrozole ou tamoxifene pdt 2 à 3 ans
 - augmentation des fractures dans le grp anastrozole

 - **sous groupe ATAC à 5 ans : femme ménopausée non OP**
 - baisse de la DMO aux 2 sites pour anastrozole
 - gain modéré de la DMO pour tamoxifene
 - ralentissement de la perte osseuse entre la 2 et 5 année

 - **remarques**
 - aucune patiente avec DMO normale n'est devenue ostéoporotique à 5 ans
 - 17 % grp A sont devenues ostéopéniques contre 3% du grp T
 - récupération partielle
 - an lombaire et absence de perte osseuse an fémoral 2 ans après arrêt du trt
 - absence de différence significative du taux annuel de fractures après arrêt du trt

Letrozole : femara@:

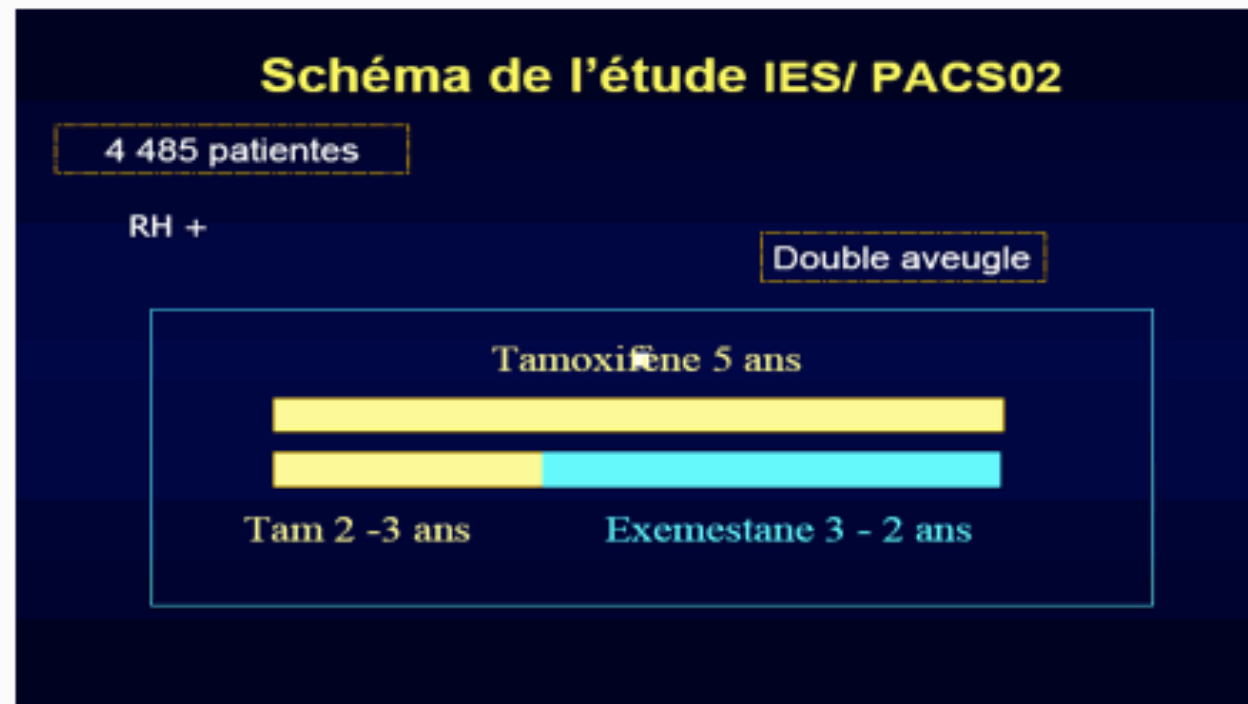


Augmentation de nouveaux cas d'ostéoporose (8,1% versus 6%)

Pas de différence du nombre de fractures à 30 mois de suivi (retrouvé dans l'étude BIG 1-98 : breast international groupe)

Diminution de la DMO lombaire et fémorale

Exemestane: aromasine@ étude « intergroup exemestane study »



Augmentation de l'ostéoporose dans le grp E

Augmentation du nombre de fracture (TV) à 3 ans

Diminution de la DMO les 6 premiers mois, ralentit à 2 ans

Patientes à DMO normales ne st pas devenues ostéoporotiques

DMO et fractures:

- Augmentation de la perte osseuse
- Augmentation des fractures
- Augmentation des marqueurs du remodelage osseux (examestane et létrozole 2 fois plus importante que l'anastrozole)
- Dépistage des femmes à risque

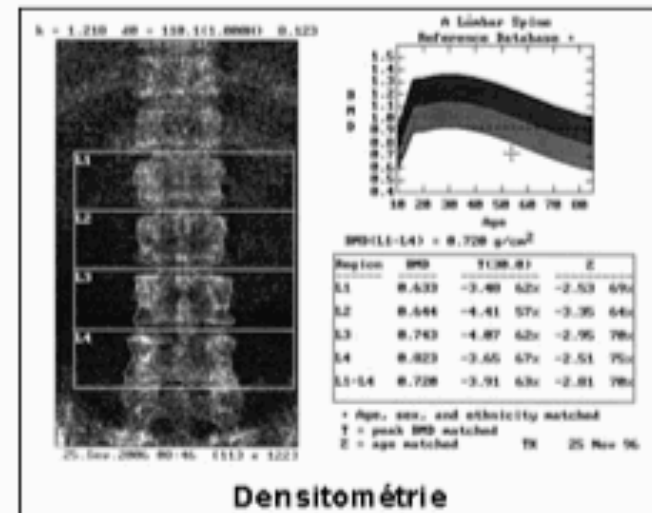


Comment faire ?

- Interrogatoire: recherche des FdR

- Biologie

- Densitométrie



- T Score > -1 DS : correction vitamino-calcique, règles hygiéno-diététiques
- T Score entre -1 et -2 DS : discussion
- T Score < - 2 DS ou antécédents de fracture : traitement préventif



Les traitements : les bisphosphonates

■ Risédrionate: étude SABRE

- risédronate 35mg/ semaine et anastrozole
- résultats en faveur d'une prévention de la DMO à 1 an et 2 ans

■ Ibandronate: étude ARIBON

- ibandronate 150 mg/mois et anastrozole
- gain de masse osseuse aux 2 sites à 2 ans

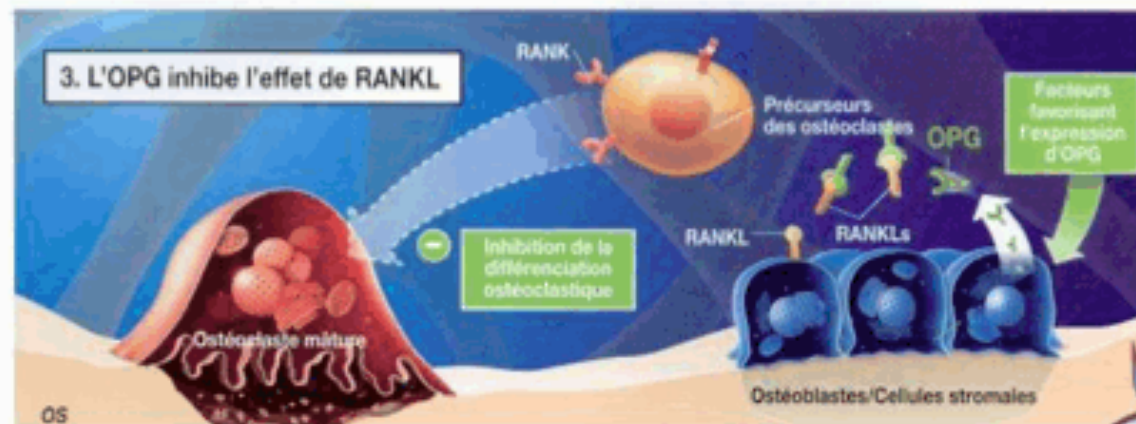
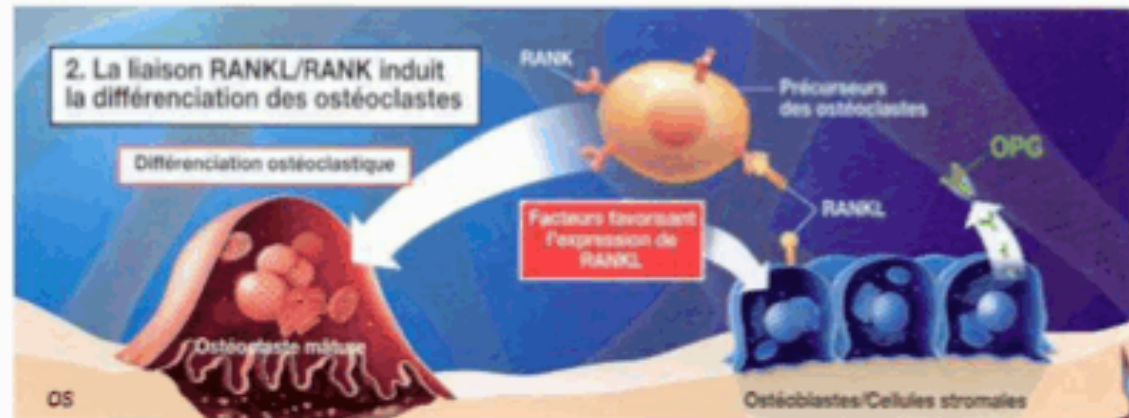


■ **Acide zolédronique** : étude Z-FAST et ZO-FAST

- 4 mg tous 6 mois pdt 5 ans simultanément ou de façon retardée (si T Score < -2 DS ou fracture) associé au létrozole
- prévention de la perte osseuse lombaire et fémorale à 12 mois sous AZ
- prévention plus importante simultanée > retardée à 1 et 3 ans
- risque de présenter une récurrence était moindre dans le groupe traité immédiatement
- Pas de différence significative sur le taux de fractures

■ Avenir : DENOSUMAB

- anticorps anti-RANK L
- 1 injection SC de 60 mg tous les 6 mois





Les autres traitements:

■ Raloxifene :

- Diminue de 74% le risque à 4 ans de cancer du sein
- Non recommandé en trt du cancer du sein, pas en association avec les AA
- Patiente sans trt et considérée comme guérie

■ Tériparatide :

- Pas de données, CI si métastases osseuses
- Cellules cancéreuses peuvent sécréter de la PTH like

■ Ranelate de strontium :

- Pas de données

En pratique:

- Dépistage des femmes à risque
- Règles hygiéno-diététiques
- Supplémentation calcium vitamine D
- Densitométrie : quand la refaire
 - DMO normale : à la fin du trt (5 ans)
 - ostéopénie et décision de ne pas trt : 1 à 2 ans
 - en cas de trt : à la fin du trt cad 5 ans



AA ET ARTHRALGIES

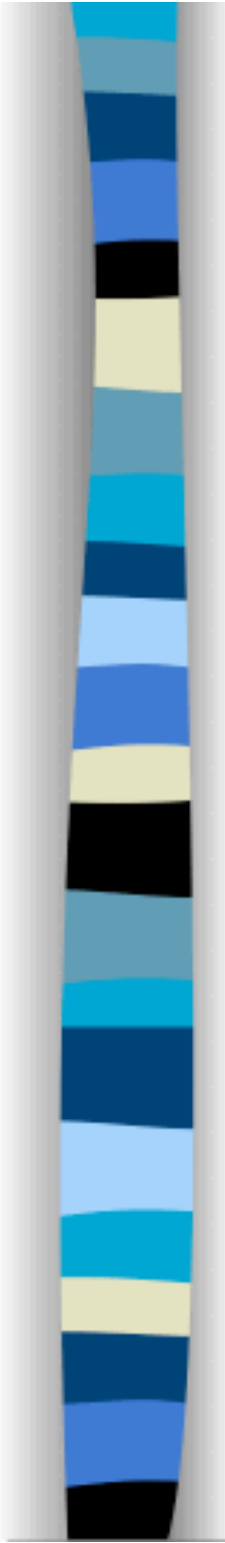


■ Incidence:

- varie selon les essais cliniques de 12 à 36 % (imprécision de leur description, de leur origine musculaire, articulaire ou tendineuse)
- Plus importante que sous tamoxifene

■ Description :

- surtout les mains s'accompagnant de raideur matinale, de gonflement, de doigt à ressaut ou de canal carpien **MAIS**
- aussi les genoux, les hanches, le rachis et épaules
- associées à des myalgies et des tendinopathies

- 
- Survenue : au cours des 2 premières années avec un pic à 6 mois
 - Sévères dans 30%
 - Continues dans 41%

 - Conduisent à l'arrêt du trt dans 2 à 20%
 - Régressives à l'arrêt, parfois après 3 à 18 mois en cas de poursuite

 - Facteurs favorisants:
 - THS antérieur, ménopause < 5 ans
 - chimiothérapie (taxanes), cancer RH-,
 - obésité BMI > 30 kg/m²
 - le plus souvent anastrozole



PHYSIOPATHOLOGIE :

- Mal connu, privation brutale en œstrogène
- Œstrogènes :
 - effet anti nociceptif , ils ont des récepteurs an des cellules de la corne postérieure et modulent la transcription d'enképhaline
 - à la ménopause, augmentation des cytokines de l'inflammation
 - effet inducteur de pathologies auto-immunes: déséquilibre de la balance TH1 /TH2 (cas de PR et de syndrome sec)



En pratique :

- Interrogatoire, examen clinique
 - Biologie : VS, CRP, bilan immunologique
 - Rechercher un syndrome sec occulo-buccal
 - Radiographie voir échographie
- => Éliminer une PR, lupus, syndrome de GS, métastase osseuse

PRISE EN CHARGE :

- Traitements symptomatiques
 - antalgique seul rarement efficace
 - AINS voir des petites doses de corticoïdes
- Traitement antidépresseur, anti-épileptique, vitamine D
- Traitements physiques
 - infiltration
 - massages, physiothérapie, orthèses
 - Relaxation
- Discuter le changement de l'AA ou remplacement par tamoxifène





CONCLUSION :

- Les AA sont actuellement incontournables dans la prise en charge des cancers du sein chez les femmes ménopausées
- Surveillance attentive par rapport aux effets secondaires osseux
- Prise en charge spécifique

MERCI !

