

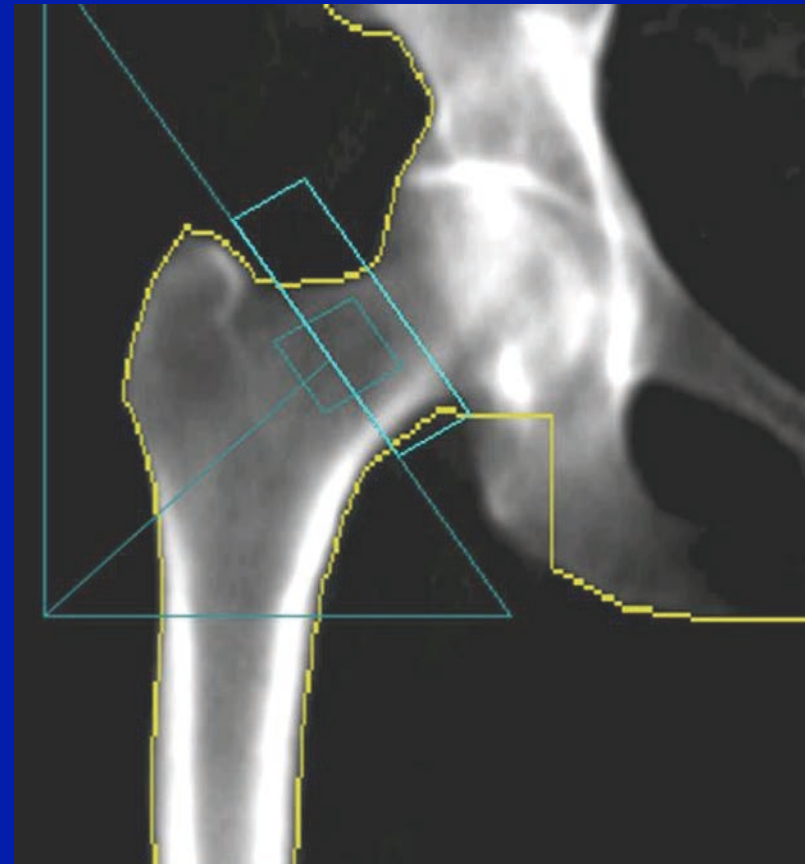
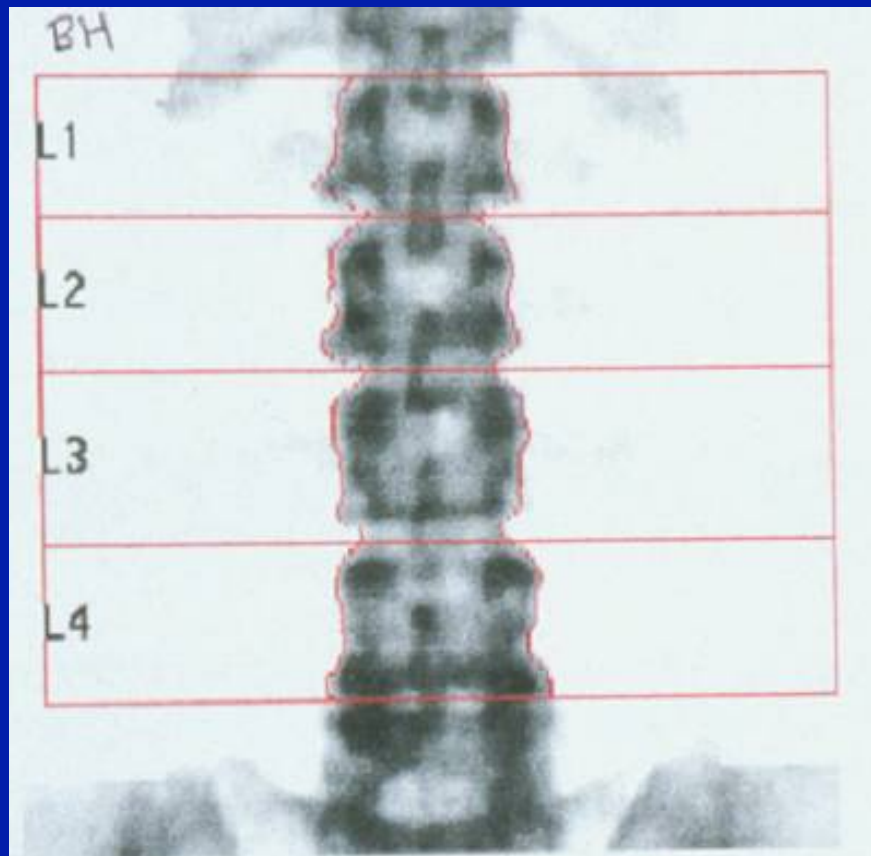
OSTEOPOROSE ET CANCER DU SEIN MECANISMES ET TRAITEMENTS



Karine Briot
Rhumatologie, Hôpital Cochin
Paris



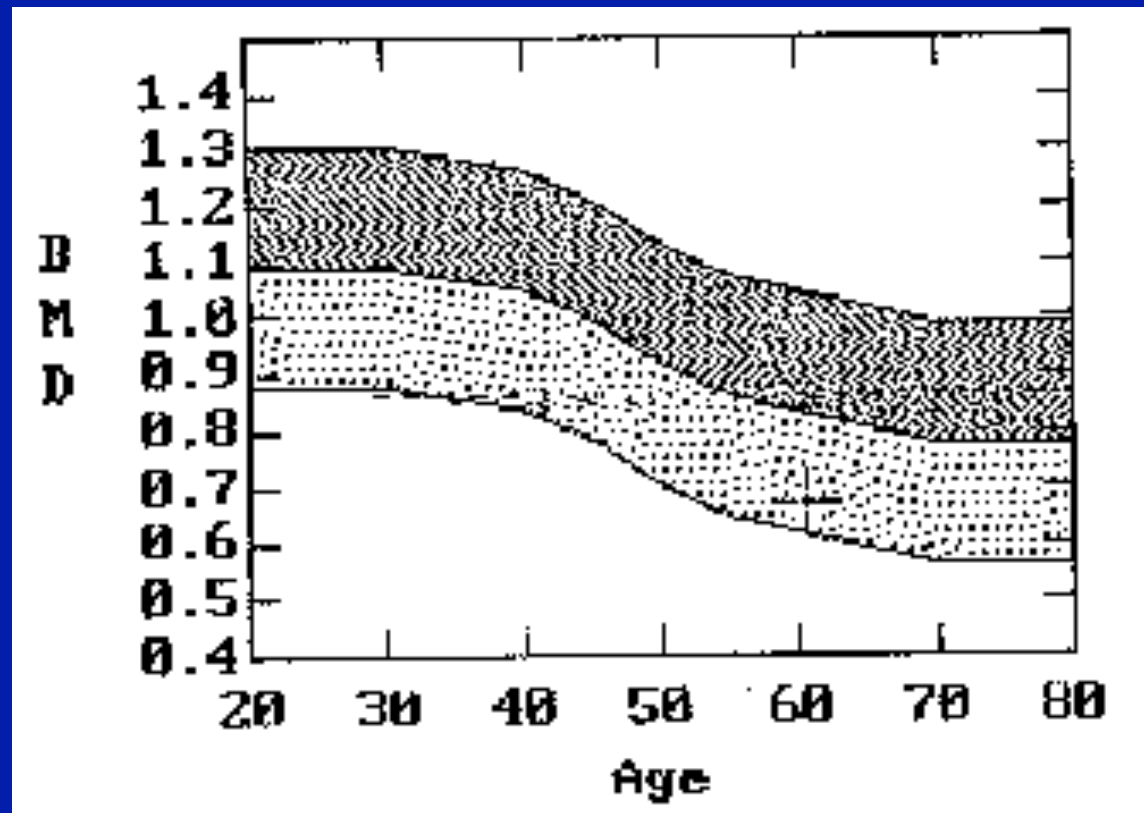
DENSITOMETRIE OSSEUSE



DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE

$T \leq -1$: ostéopénie

$T \leq -2,5$: ostéoporose

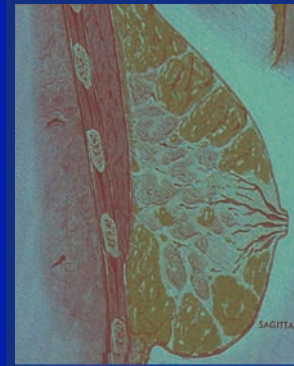


OSTEOPOROSE ET CANCER DU SEIN



+

Surpoids
Tamoxifène



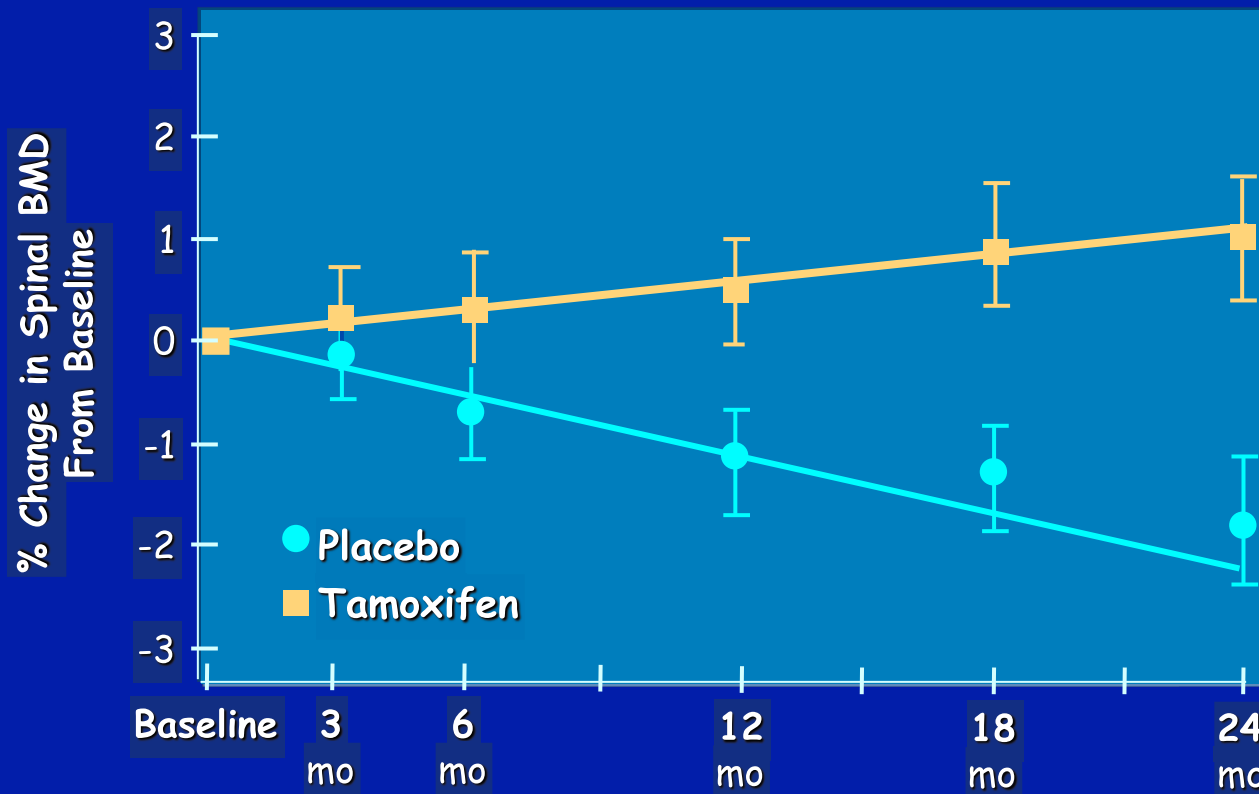
-

Cancer
Ovariectomie
Chimiothérapie
Anti-aromatases

AUGMENTATION DU RISQUE DE FRACTURE APRES CANCER DU SEIN

	Patientes		Controles		
	N = 5298		N = 80848		
	N (%)		N (%)		OR (IC 95 %)
Fractures					
ESF	31	0,6 %	450	0,6 %	0,9 (0,6-1,3)
Vertèbres (cliniques)	74	1,4 %	789	1,0 %	1,3 (1,1-1,6)
Radius	169	32 %	1867	2,3 %	1,3 (1,1-1,6)
Autres	514	9,7 %	6108	7,6 %	1,3 (1,1-1,4)
TOTAL	722	13,6 %	8480	10,5 %	1,3 (1,2-1,4)

TAMOXIFENE : EFFET DENSITOMETRIQUE

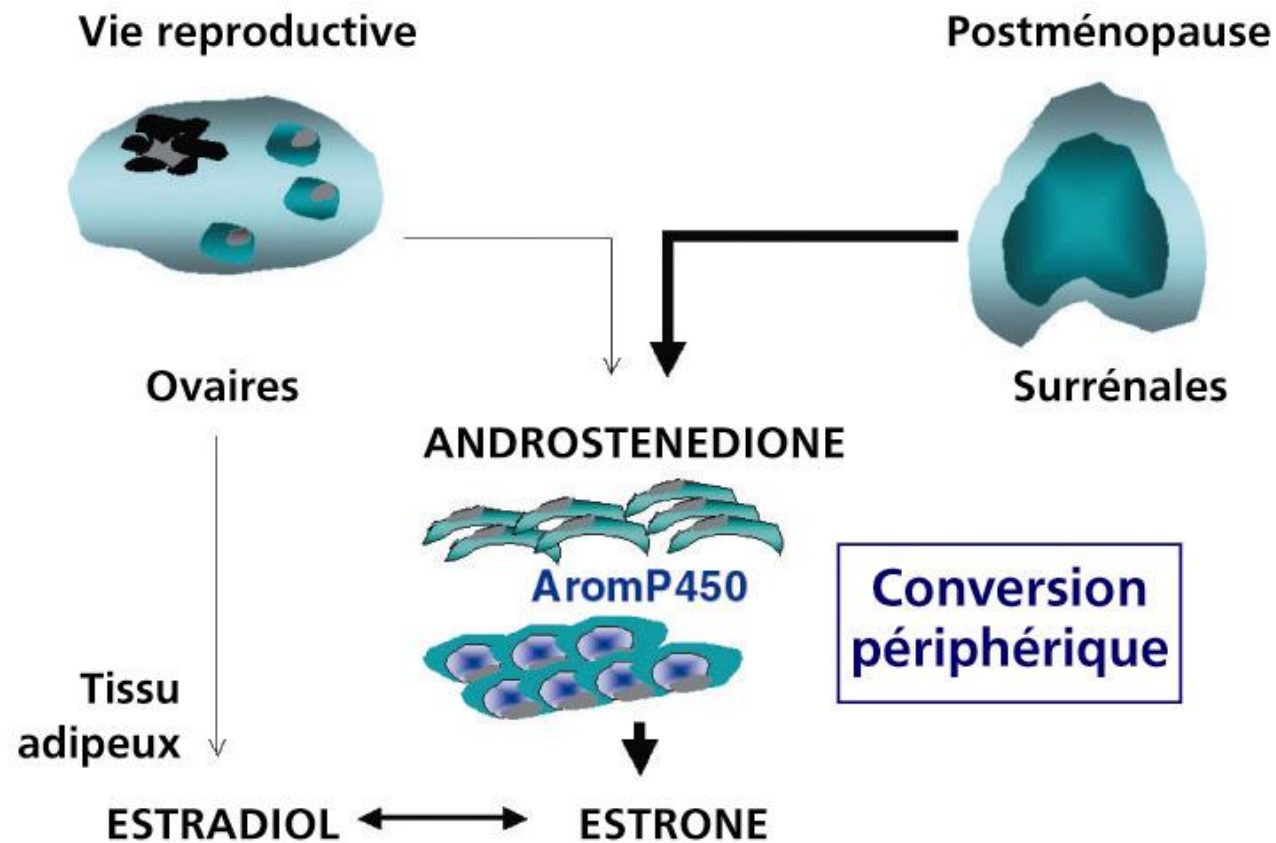


Love et al, NEJM 1992

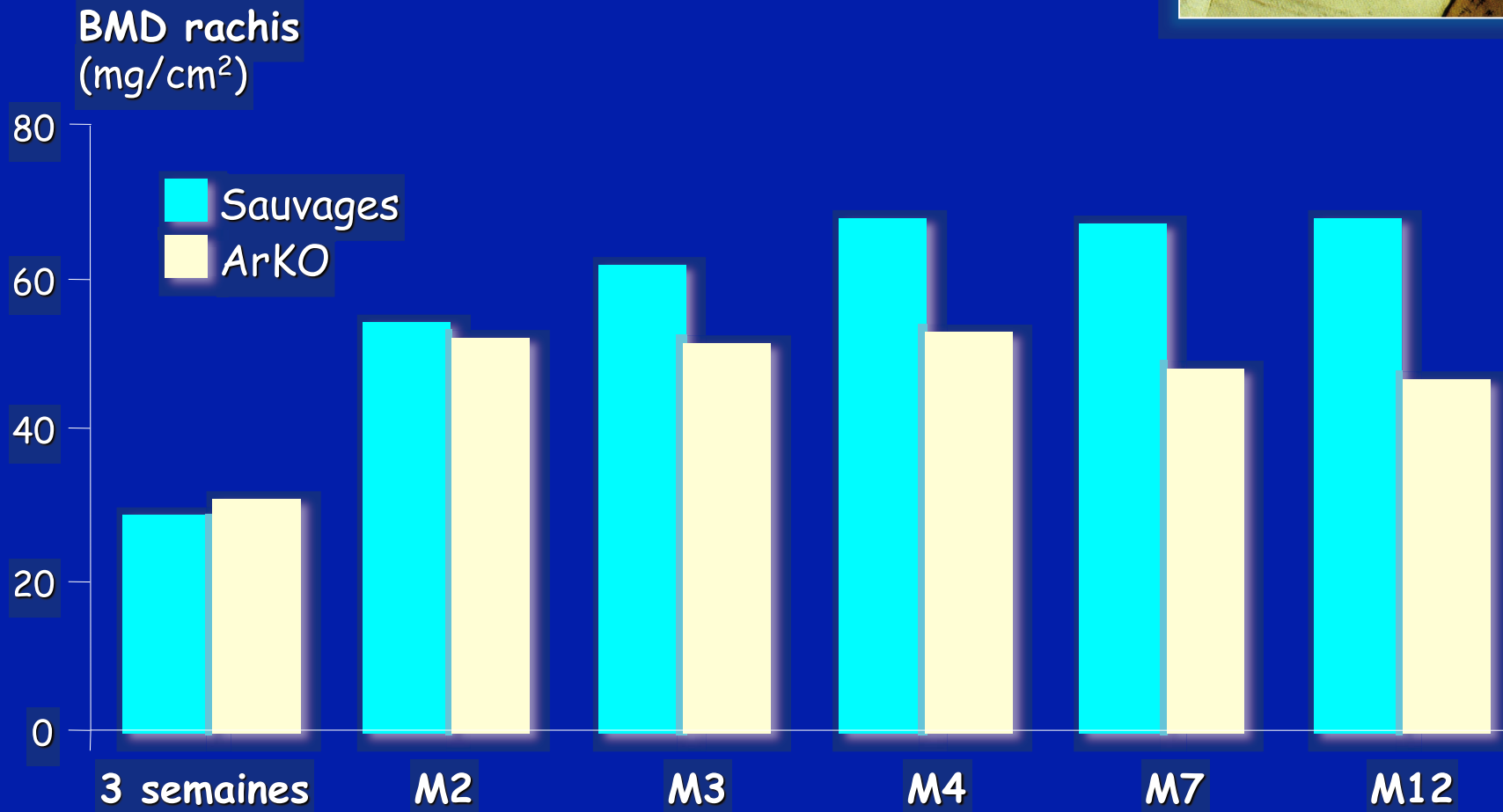
Pas d'effet chez les femmes non ménopausées

Powles et al, J Clin Oncol 1996

ROLE DE L'AROMATASE



SOURIS ArKO



Oz et al, J Ster Bioch Mol Biol 2001

SOURIS ArKO



	Sauvages	Arko	
Histomorphométrie			
BV/TV %	18,9 ± 4,7	11,5 ± 7,6	0,001
Tb. Th (µm)	29 ± 2	25 ± 2	0,001
C. Th (µm)	118 ± 25	89 ± 20	0,001
Biologie			
Ostéocalcine (ng/ml)	105 ± 41	105 ± 35	
DPD/creat	128 ± 19	154 ± 55	0,003

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Génération

Stéroïdien

Non stéroïdien

1

- Aminoglutéthimide

2

Formestane

- Fadrozole
- Rogletimide

3

Exemestane
(Aromasin®)

- Anastrozole (Arimidex®)
- Letrozole (Femara®)
- Vorozole

ATAC - EFFETS SECONDAIRES

5 ans

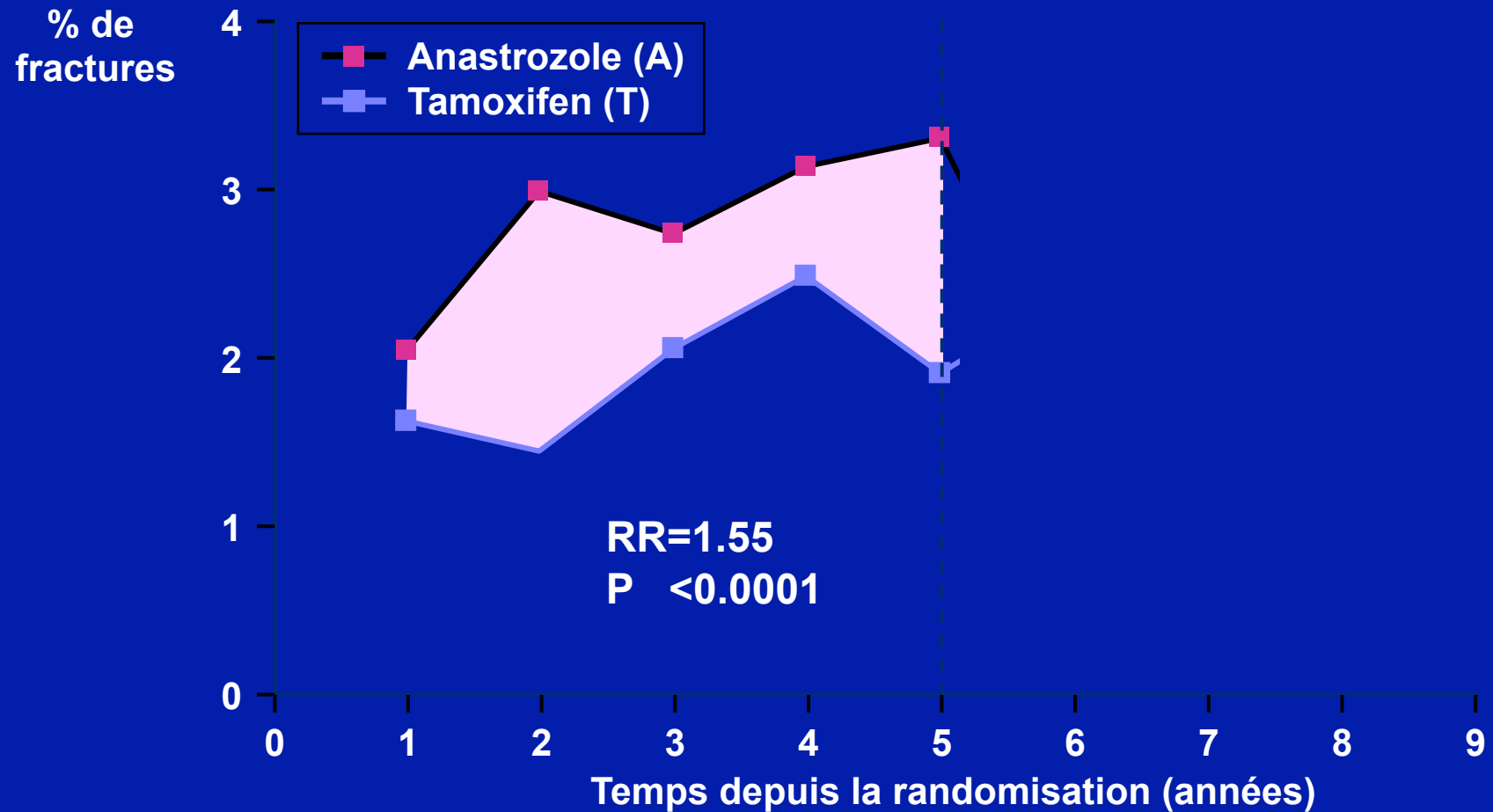
	Anastrozole	Tamoxifène	
N	3 092	3 094	
Bouffées de chaleur (%)	35,7	40,9	< 0,0001
Saignements (%)	5,4	10,2	< 0,0001
Cancer de l'endomètre (%)	0,2	0,8	0,02
AVC (%)	2,0	0,5-0,9	0,03
Accident Thrombo-embolique (%)	2,8	4,5	< 0,0004
Affections musculosquelettiques (%)	46,6	37,1	<0,0001

ATAC - TOLERANCE OSSEUSE

5 ans

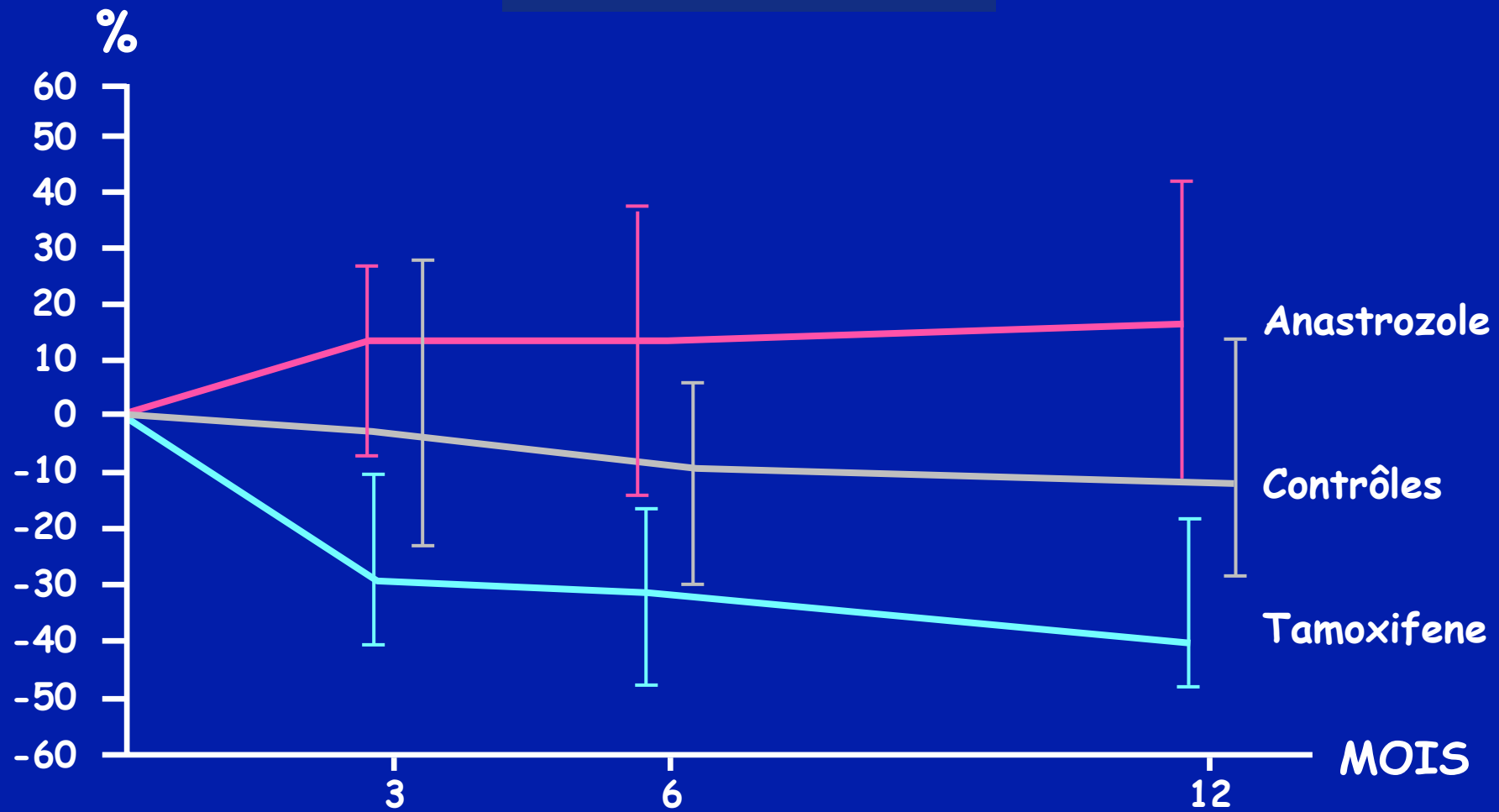
	Anastrozole	Tamoxifène	
N	3 092	3 094	
Accidents musculosquelettiques (%)	1440 (46.5 %)	1148 (37.1 %)	< 0,0001
Fractures	340 (11 %)	237 (7.7 %)	< 0,0001
ESF	37 (1.2%)	31 (1 %)	
Vertèbres	45 (1.5%)	27(0.9%)	
Radius	72(2.3 %)	63 (2.0 %)	
autres sites	220(7.1%)	142 (4.6%)	
Arthralgies	1100 (35.5%)	911 (29.4%)	p≤0.0001

INCIDENCE FRACTURAIRE



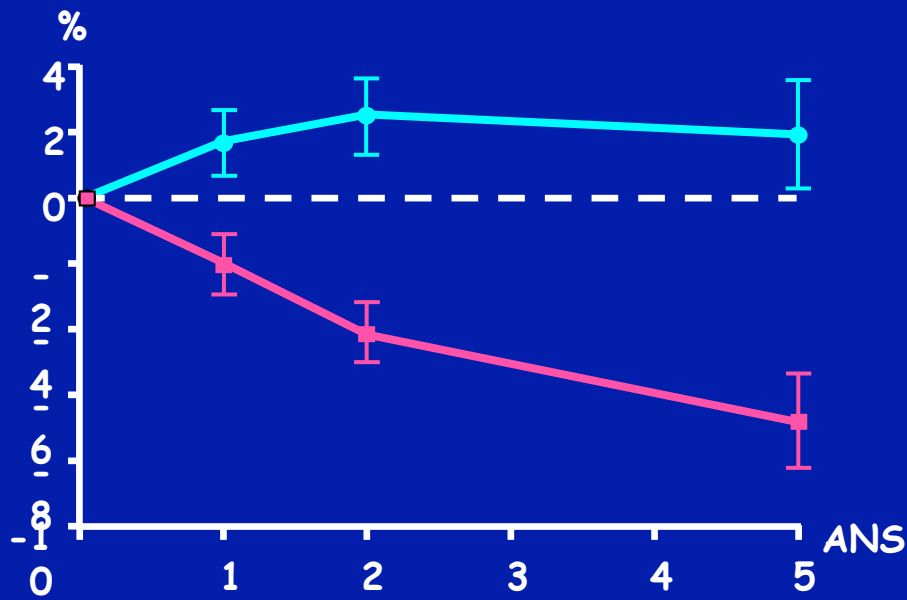
A	2984	2859	2745	2640	2496	2306	2077	1713	702
T	2976	2824	2699	2572	2419	2208	2000	1645	659

EFFET DE L'ANASTROZOLE SUR LE NTX

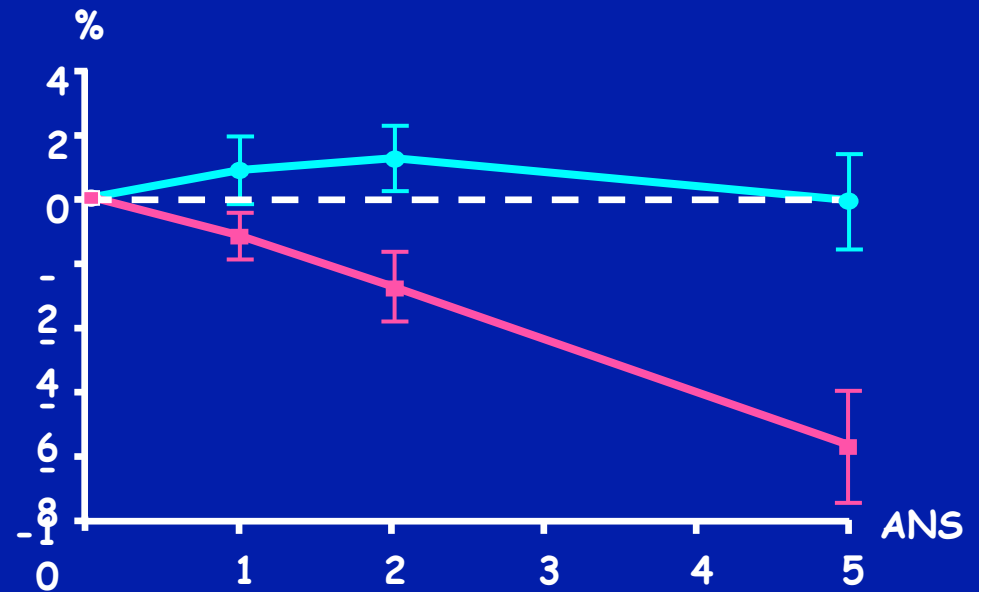


ATAC – DMO

Données à 5 ans

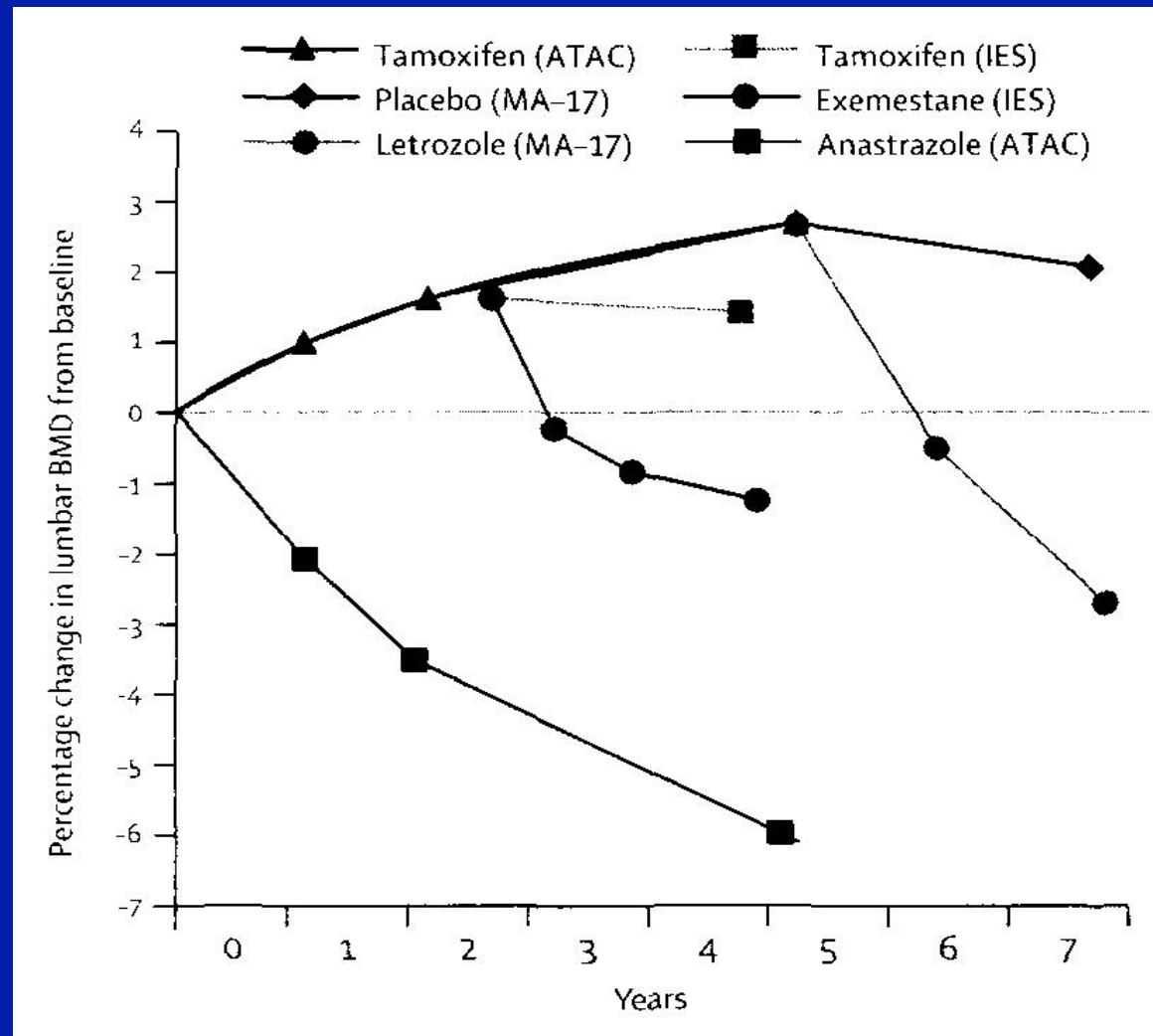


Rachis lombaire



Fémur total

EFFETS OSSEUX DES TRAITEMENTS



Coleman et al, Lancet 2007

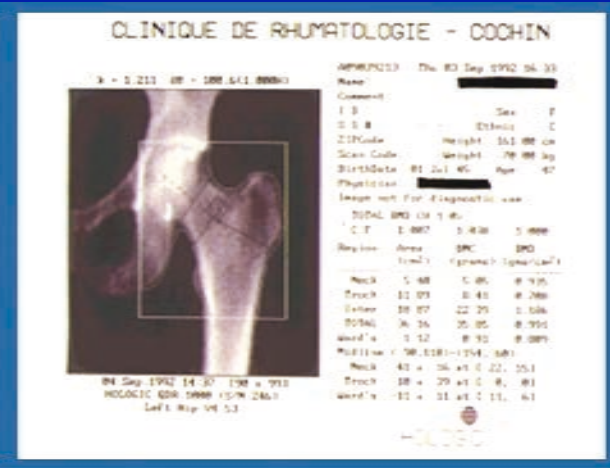
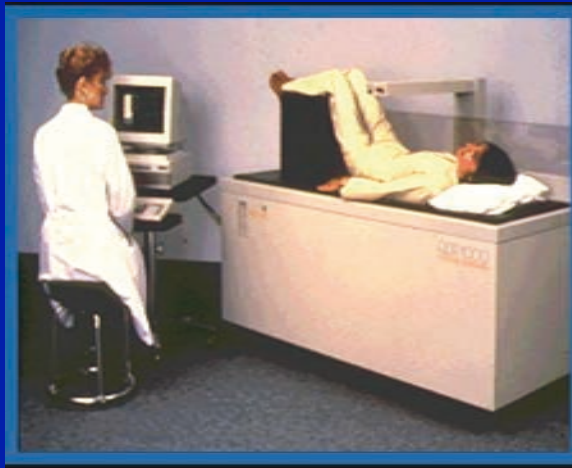
RISQUE D'OSTEOPOROSE

Statut initial	Statut à 5 ans	Anastrozole (n=81)	Tamoxifène (n=86)
Os normal	Os normal	12 (15%)	16 (19%)
	Ostéopénie	14 (17%)	3 (3%)
	Ostéoporotique	0	0
	Non évalué	6 (7%)	13 (15%)
Ostéopénie	Os normal	1 (1%)	4 (5%)
	Ostéopénie	21 (26%)	21 (24%)
	Ostéoporotique	4 (5%)	1 (1%)
	Non évalué	21 (26%)	22 (26%)

ANTI-AROMATASE : PREVENTION DES EFFETS OSSEUX

Qui ?

- fracture prévalente
- ostéoporose densitométrique



EN PRATIQUE

1. PAS DE FRACTURE

$T > -1 \rightarrow$ rien

$T \leq -2 \rightarrow$ bisphosphonate

$-1 > T > -2 \rightarrow$?, prise en compte des autres

facteurs de risque (âge, IMC<19, antécédent parental de Fracture)

2. SI PAS DE TRAITEMENT: DXA 18 à 24 mois et traitement si perte osseuse supérieure à 0,03g/cm².

3. DANS TOUS LES CAS

- Apports calciques d'au moins 1 gramme
- Supplémentation en vitamine D \Rightarrow taux sériques de 25 OH vitD= 30 ng/ml

TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE

- FACTEURS DE RISQUE
- VITAMINE D ± CALCIUM
- PREVENTION DES CHUTES

FORMATION

- TERIPARATIDE
- RANELATE DE STRONTIUM

RESORPTION

- RALOXIFENE
- BISPHOSPHONATES

LES BISPHOSPHONATES

Alendronate Fosamax®

Risedronate Actonel®

Ibandronate Bonviva®

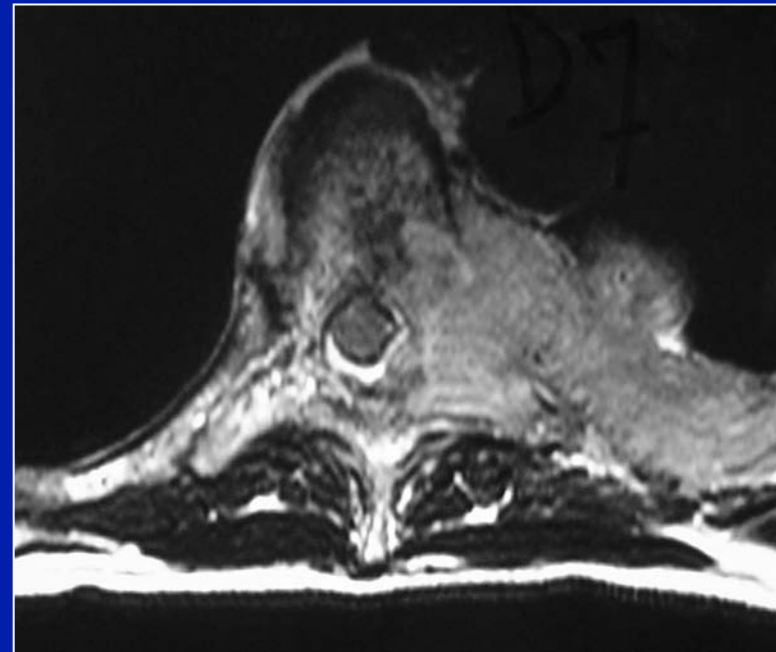
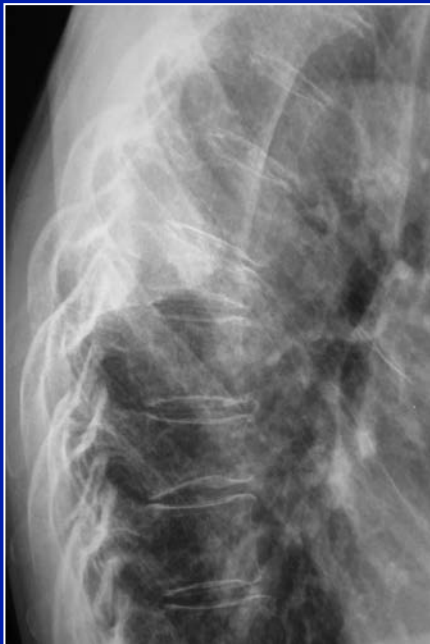
Zoledronate Aclasta®

Clodronate Clastoban®

Pamidronate Aredia®

Ibandronate Bondronat®

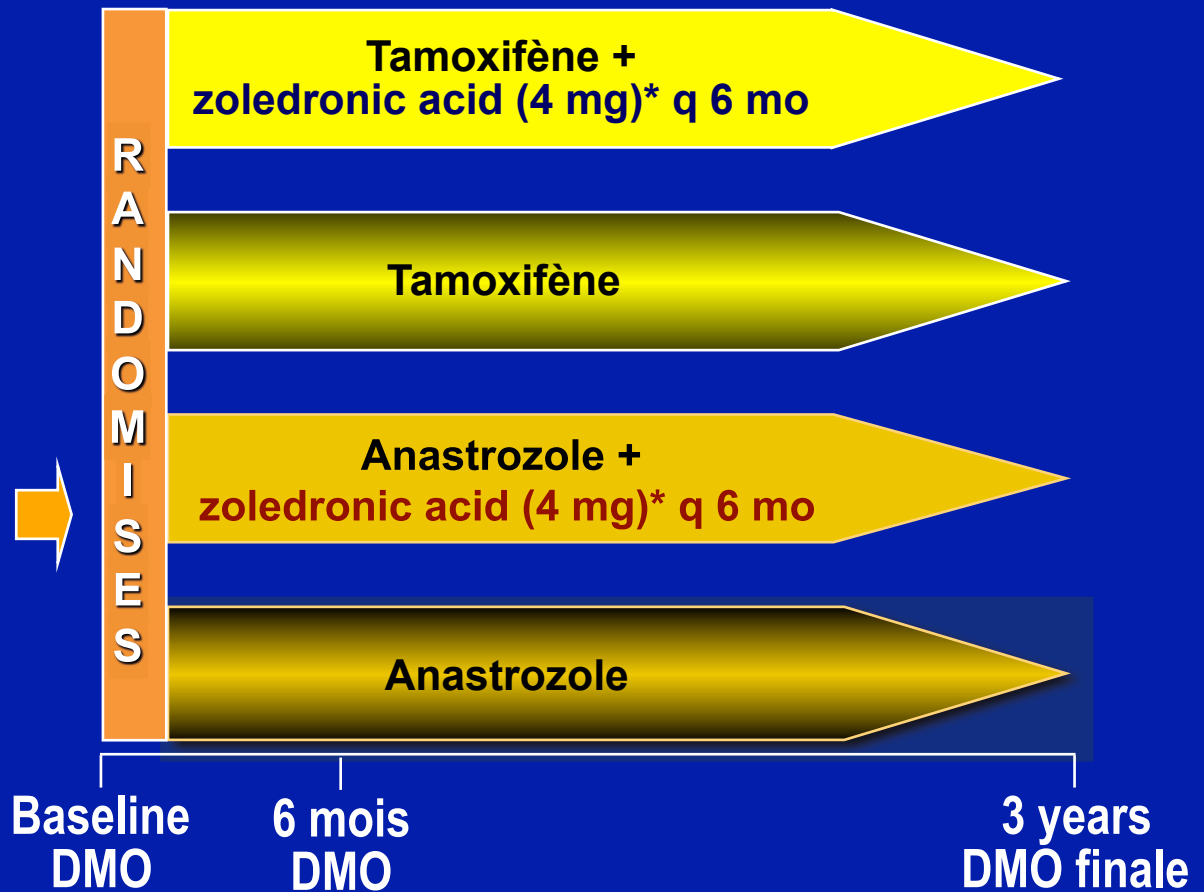
Zoledronate Zometa®



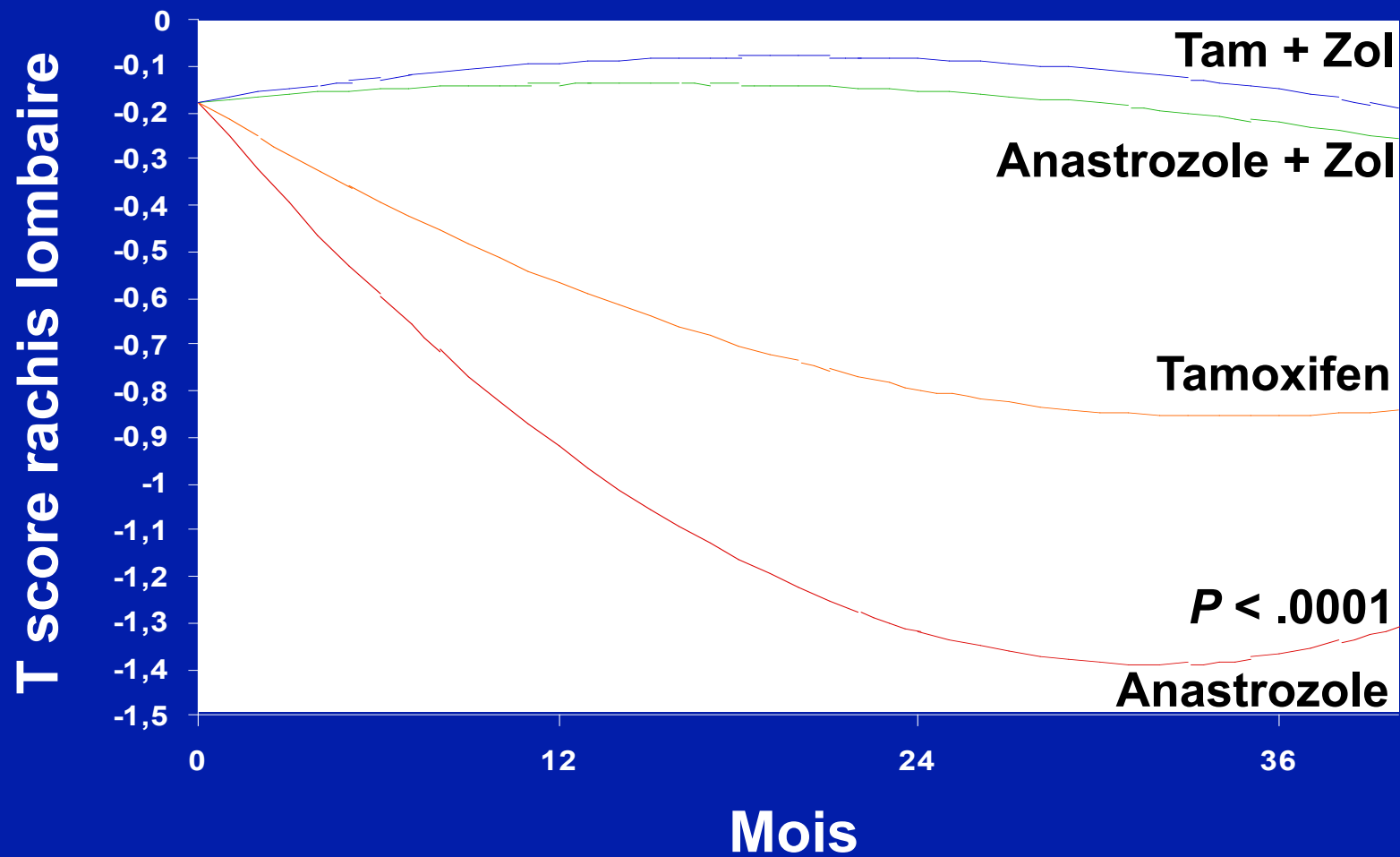
ACIDE ZOLEDRONIQUE

Femmes
préménopausées

Chirurgie → Goséreline
3.6 mg/28 days →

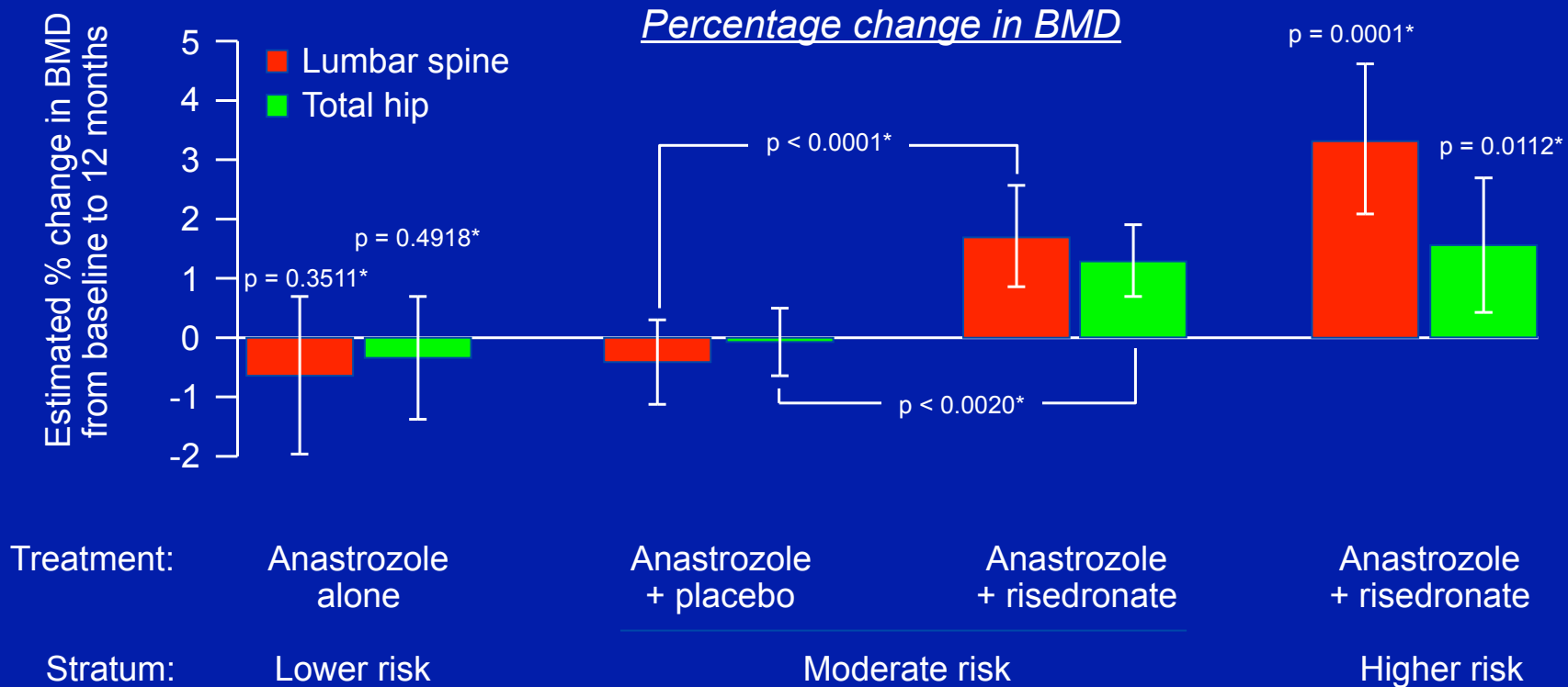


VARIATIONS DE LA DMO LOMBAIRE

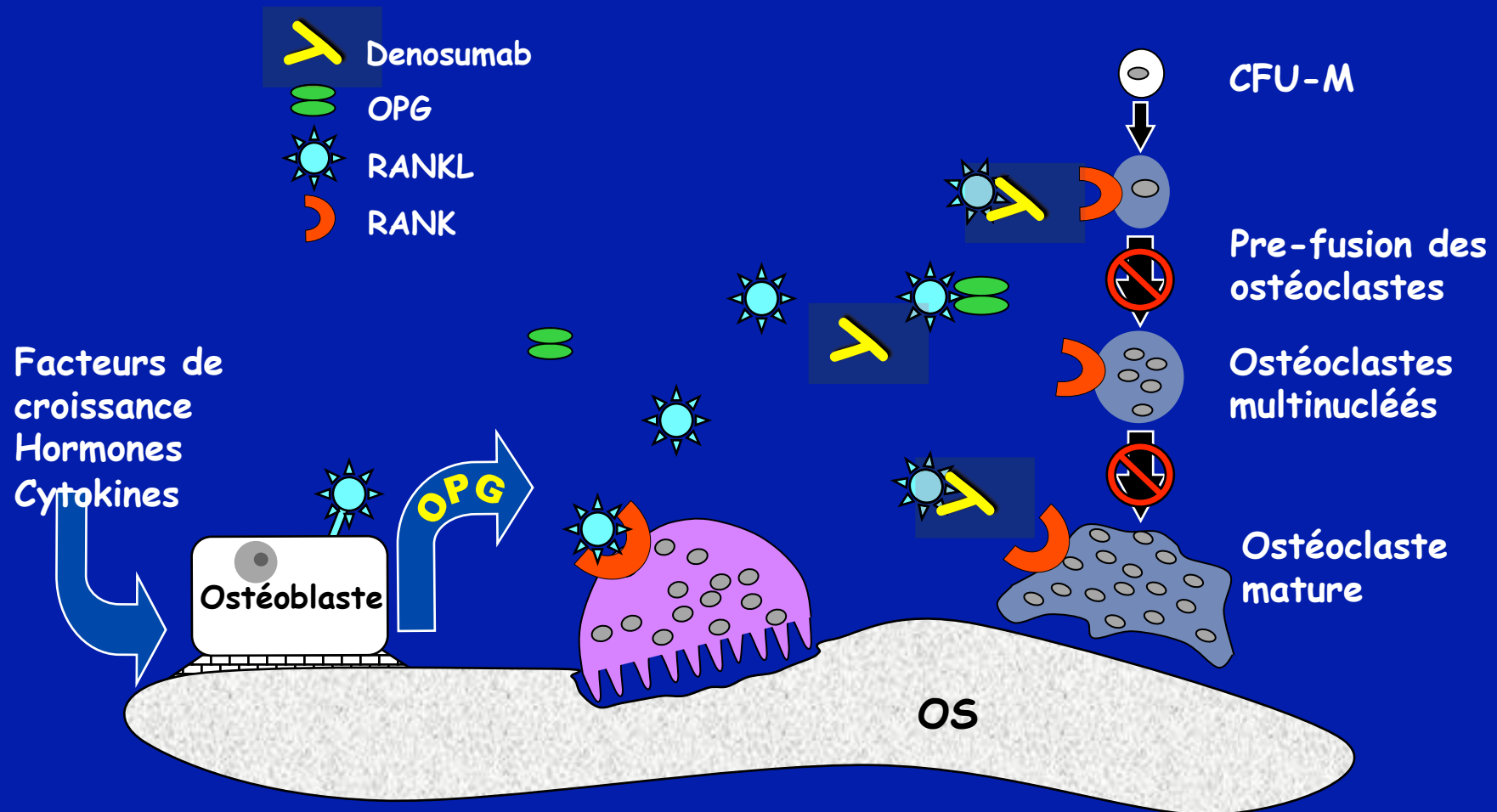


ETUDE SABRE

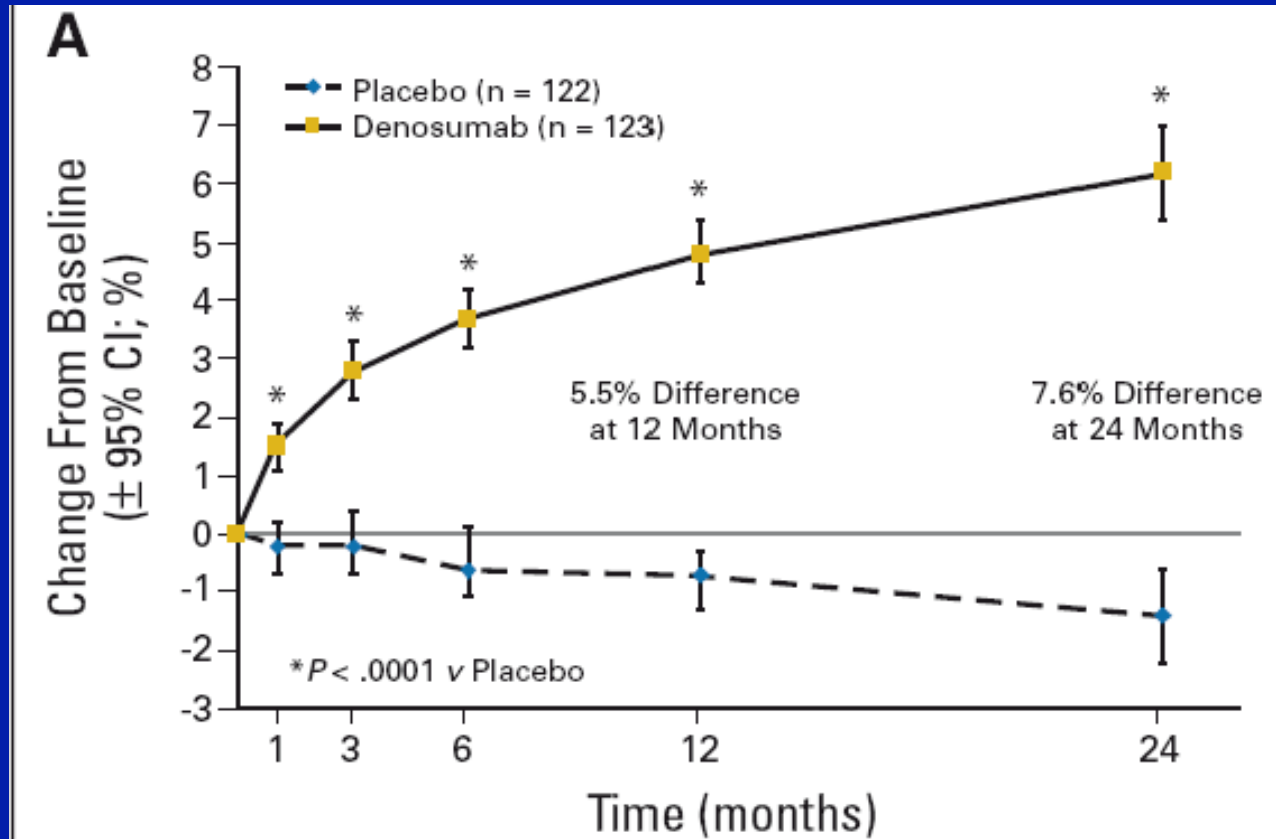
SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 12-Month Analysis



LE DENOSUMAB



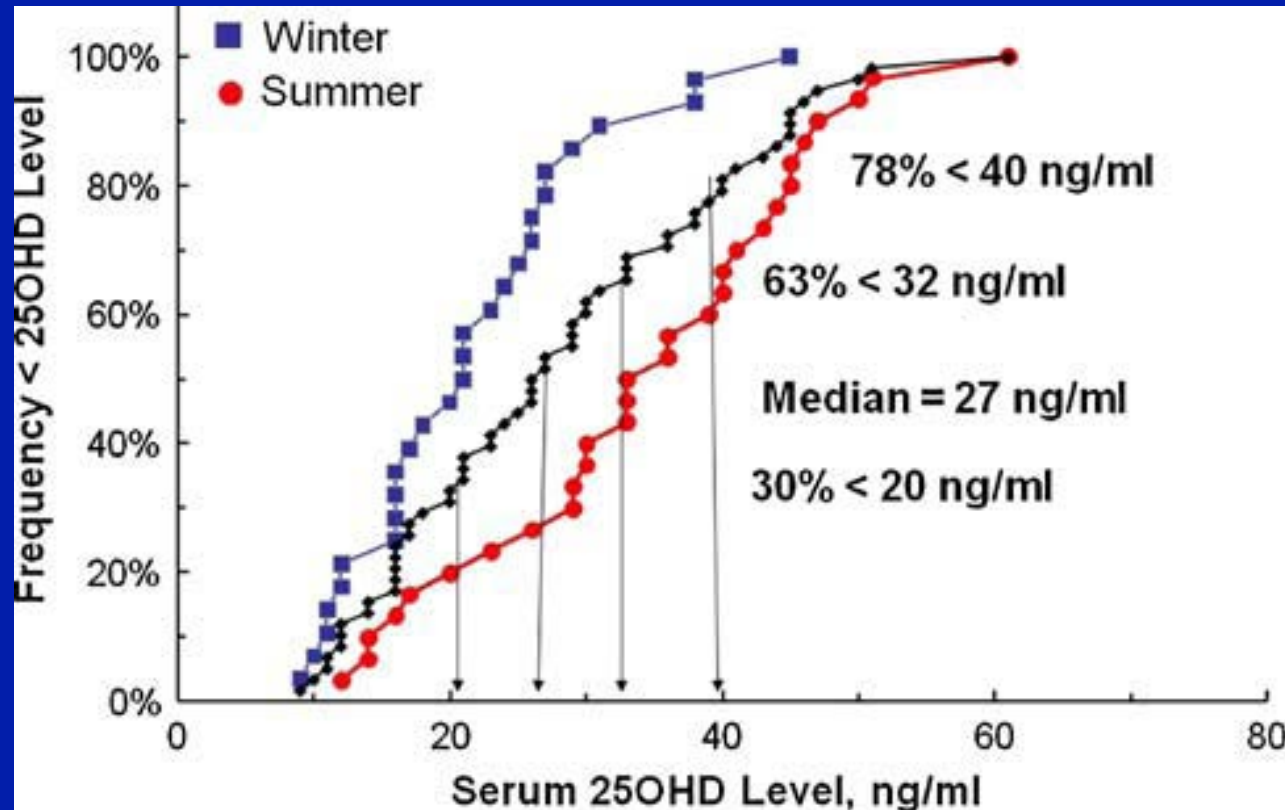
EFFET DU DENOSUMAB



RECHERCHE D'UNE CAUSE D'OSTEOPOROSE SECONDAIRE

- 76% des femmes avec cancer du sein ont des facteurs de risque de perte osseuse autre que le traitement antihormonal ou la chimiothérapie
 - carence en vitamine D (30ng/ml ou 75 nmol/l)
 - hypercalciurie idiopathique
 - hyperparathyroïdie à calcémie élevée ou normale

FORTE PREVALENCE DE L'INSUFFISANCE EN VITAMINE D



DUREE DU TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

- Si traitement: la durée du traitement est celle de l'exposition
- DMO en fin de traitement sinon 18 à 24 mois après le début par IAs

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES

- Le vrai problème ...
- 30 % des patientes dans les études mais variables suivant les études

PREVALENCE DES FRACTURES DANS LES ESSAIS

Essai	ATAC	IES	MA 17
inhibiteur de l'aromatase	ANA TAM	TAM TAM→EXE	TAM→O TAM→LET
n	3125 3116	2380 2362	2582 2575
Durée de l'essai	5,7 ans	2,4 ans	2,6 ans
Douleurs articulaires (%)	35,6 29,4	3,6 5,4	16,6 21,3
Valeur de p	≤0,0001	≤0,01	≤0,001

⇒ EFFET DE CLASSE

CARACTERISTIQUES DES DOULEURS ARTICULAIRES

- La moitié : aggravation de douleurs persistantes
- Délai d'apparition 15 jours à 12 mois
- Possibilité de disparition des symptômes à 6 mois pour 50% des cas, et à 18 mois pour 75% des cas.
- Disparition à l'arrêt du traitement
- En pratique :
 - Polyalgie ou « syndrome polyalgique »
 - Douleurs inflammatoires et raideur des mains: atteinte du tissu ténosynovial en IRM (*Morales, JCO 2008*)
 - Douleurs articulaires/périarticulaires mécaniques

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES

- « Ménopausal arthritis »
 - 58 % des femmes ménopausées depuis moins de 2 ans
 - 28 % au delà *Croft, J Rheumatol 1993*
- A l'arrêt de WHI
 - 36 % des patientes (22 % placebo) *Ockene et al, JAMA 2005*

ANTI-AROMATASES

COMPLICATIONS ARTICULAIRES

Quel mécanisme ?

EFFET NOCISEPTIF DES ESTROGENES

- Effet d'E2 sur les fibres opioïdes du SNC
(récepteurs hormonaux) *Flores et al, Neuroscience 2003*
- Aromatase présente dans les cellules de la corne postérieure *Evrard et al, J Comp Neurol 2000*

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES Quel mécanisme ?

ROLE DES IMMUNOMODULATEURS DES ESTROGENES

- Effet des estrogènes au cours de la PR, du lupus
- Souris ARKO pour le gène de l'aromatase développent un syndrome de Sjögren. Shim GJ, PNAS 2004.

ANTI-AROMATASES

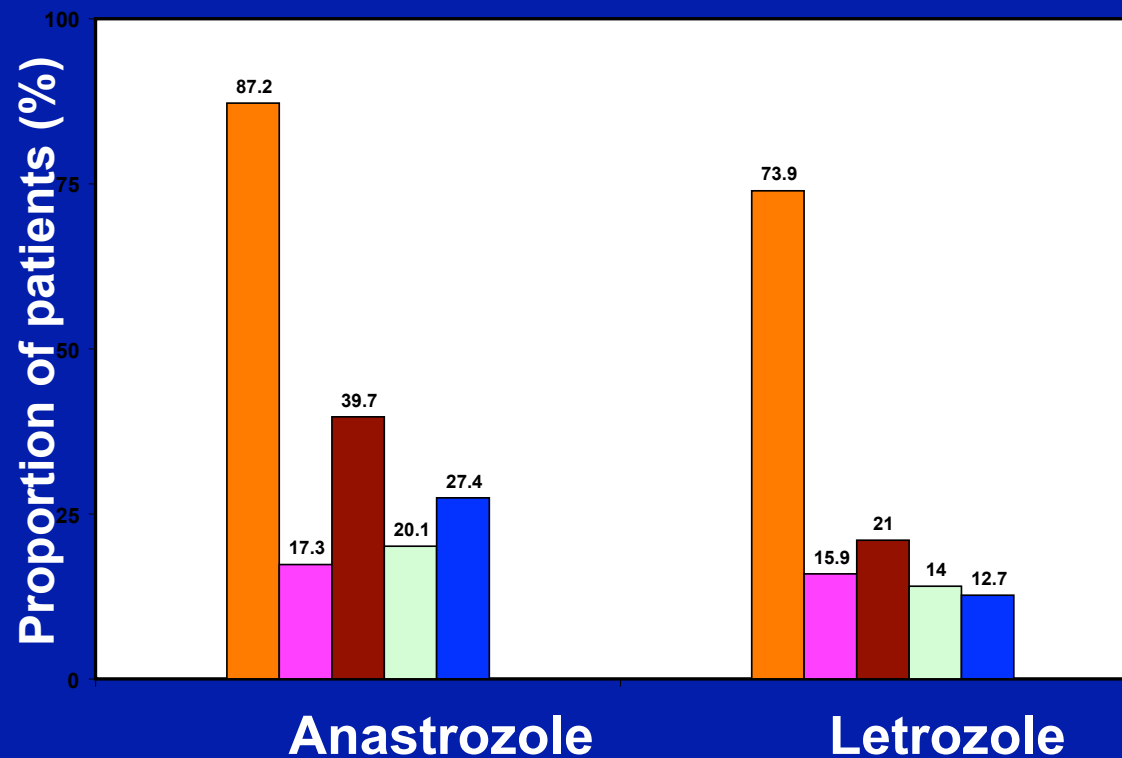
COMPLICATIONS ARTICULAIRES

En pratique

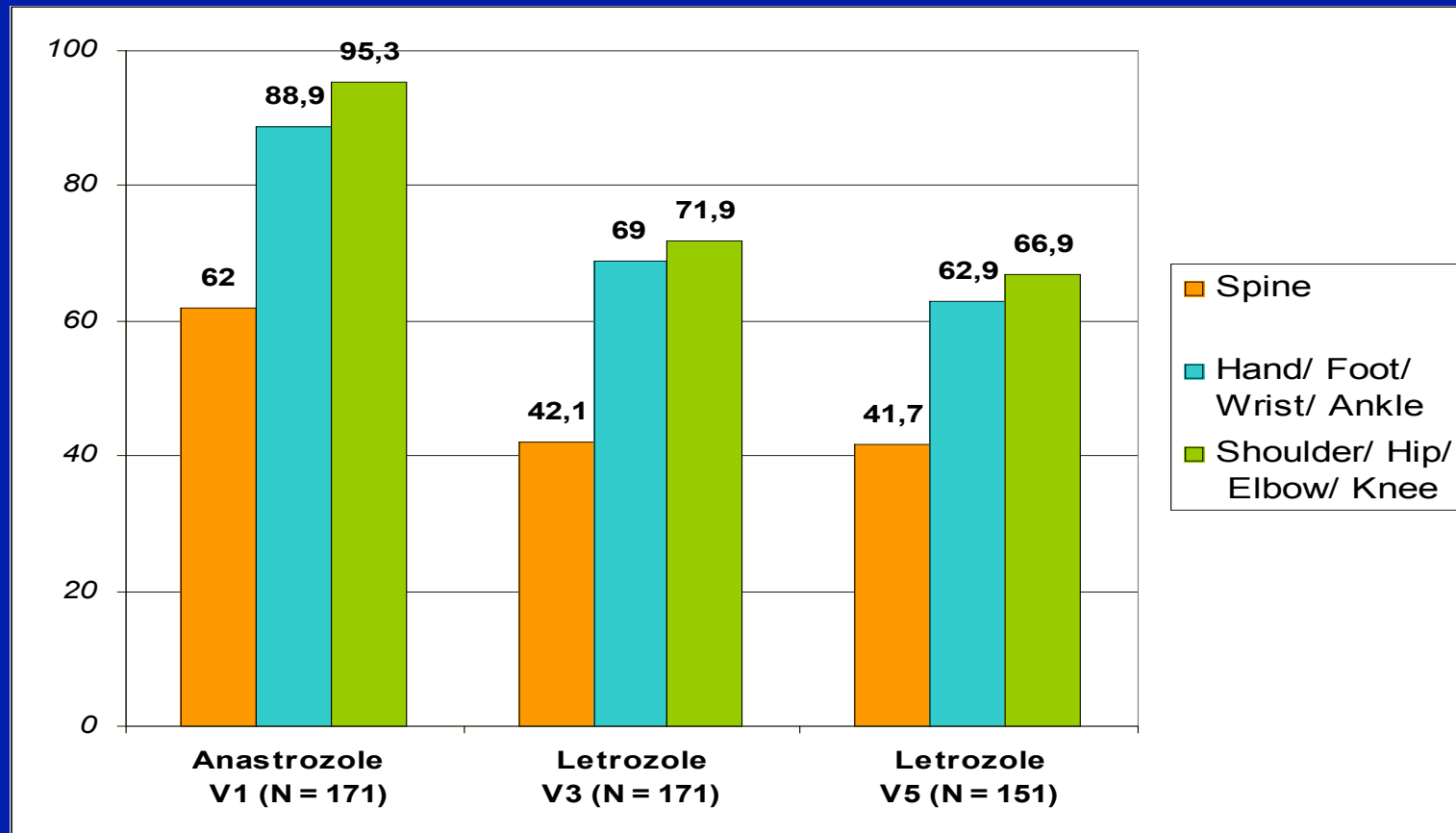
- Rassurer
- Antalgiques - AINS
- Changer d'anti-aromatase ?
- Patienter...

INTERET DU SWITCH?

71.5% des femmes ont poursuivi leur traitement à 6 mois.
20% des femmes n'ont plus de douleurs musculosquelettiques



INTERET DU SWITCH?



CONCLUSION

- Les traitements des cancers du sein et de la prostate peuvent provoquer une ostéoporose secondaire.
- Lors de leur initiation la recherche de fracture prévalente, et la mesure de la densité osseuse sont utiles.
- L'indication des bisphosphonates dépend de l'évaluation du risque individuel.

