



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université de Lorraine
Année 2013

Faculté de Médecine
de Nancy
N° 6509

THESE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
médecine générale

Par Clélia MERLE

Le 21/10/2013

**RECOMMANDATIONS POUR LES PRATIQUES DE
PRESCRIPTION ET DE SURVEILLANCE
OSTEOARTICULAIRE DE L'HORMONOTHERAPIE
PAR INHIBITEUR D'AROMATASE EN TRAITEMENT
ADJUVANT DU CANCER DU SEIN**

Examineurs de la Thèse :

M. le Président et Directeur : Professeur Guillemin, PUPH en cancérologie

M. le jury : Professeur Werhja, PUPH en endocrinologie

Mme le jury : Professeur Chary Valckenaere, PUPH en rhumatologie

Mme le jury : Docteur Lesur, PH en gynéco-oncologie

M. le jury et Directeur du mémoire DES MG : Docteur Aubrège, médecin
généraliste et Professeur honoraire



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de
Lorraine : Professeur Pierre
MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle : « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques » « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Filières professionnalisées :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Formation Continue :	M. Walter BLONDEL
- Recherche :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Relations Internationales :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	Professeur Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	M. Christophe NEMOS
- Vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Étudiants :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX

Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET

Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET

Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel
SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick
BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle
KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel
PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur
Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET -
Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur François Guillemin :
Professeur de cancérologie et Chevalier de
l'Ordre des Palmes Académiques.**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre expérience et de votre savoir. Je vous suis infiniment reconnaissante de l'enthousiasme et de la disponibilité avec laquelle vous m'avez aidée pour ce projet, de votre soutien et de vos précieux conseils qui ont permis la réalisation de ce travail. C'est un privilège de vous avoir comme président de mon jury. Que ce travail témoigne de toute ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Werhja :
Professeur d'endocrinologie et de maladies
métaboliques.**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Au cours de mes études, j'ai pu apprécier vos qualités de pédagogue. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame la Professeur Chary Valckenaere :
Professeur de Rhumatologie.**

Vous me faites l'honneur de votre présence. Je vous remercie de l'attention que vous portez à cette thèse, d'avoir accepté sans me connaître de juger ce travail et de m'accorder de votre temps. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

**A Madame le Docteur Anne Lesur :
Praticien Hospitalier à l'ICL, gynéco-oncologue
responsable de la coordination sein.**

Votre présence dans ce jury m'honore. Je vous remercie pour votre enseignement et vos précieux conseils qui m'ont aidée à affiner le projet. Merci de m'avoir fait partager votre si

grande expérience sur le sujet. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Aubrège :
Médecin Généraliste et Professeur Honoraire du
Département de Médecine Générale.**

Vous m'avez fait l'honneur de participer à la réalisation de mon travail de thèse-mémoire.
Je vous remercie pour le partage de votre expérience de médecin généraliste et de vos encouragements dans l'élaboration de ce projet. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

MERCI...

...A Valentin Harter

Pour ta disponibilité et ton aide dans l'analyse statistique de l'étude.

**...A mes maîtres de stage Docteur Cosson et
Docteur Frey**

Pour m'avoir conforté dans l'envie d'exercer la médecine générale, à travers la diversité de vos personnalités et de vos pratiques.

**...A tous mes Co-internes de chacun de mes
stages : Axelle, Charles, F-X, Mathieu, Karine,
Elric, Elisabeth, Sébastien, Claire...**

Pour tous les bons moments passés avec vous lors de ces trois années d'internat et me laissant d'excellents souvenirs.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour ceux dont la présence est pour moi le pilier fondateur de ce que je suis et de ce que je fais :

A mes parents :

Nulle dédicace ne saurait vous exprimer toute ma reconnaissance et tout mon amour. Pour votre soutien sans faille durant ces longues années d'études, pour avoir toujours été à mes côtés dans les moments difficiles...Pour m'avoir transmis le goût du travail et de la persévérance et pour m'avoir toujours encouragée.

A mes frères : Aurélien et Anthony, ma belle sœur : Stéphanie

Merci pour la relecture !

A mon Nicolas :

Pour tout l'amour que tu m'apportes et ta patience infinie.

A mes grands parents : Simone et Marcel, Maria et Henry

J'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes...

A mes oncles et tantes, cousins et cousines :

A toute cette grande famille Darrou que j'aime, pour tous les moments passés qui me sont chers.

A tous mes amis : Aude, Émilie, Elodie, Anne-Laure, Diane et Daniel, Matthieu, Creust...

Merci pour tous les bons moments partagés ensemble au cours de ces années d'étude.

A toute l'équipe du SIUAP (Pierrick, Luc, Hervé...)

Pour tous les moments sportifs qui m'ont accompagnée tout au long de mes études, les belles découvertes et rencontres que j'ai pu faire grâce à vous.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ABBREVIATIONS

- **AFEM** Association Française pour l'Etude de la Ménopause
- **AFSSAPS** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **AJCC** American Joint Committee on Cancer
- **AMM** Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANAES** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- **ASCO** American Society of Clinical Oncology
- **DMO** Densité Minérale Osseuse
- **EVA** Echelle Visuelle Analogique
- **FISH** Fluorescent In Situ Hybridation
- **GRIO** Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- **HAS** Haute Autorité de Santé
- **ICL** Institut Claude Lorrain
- **IMC** Indice de Masse Corporelle
- **Inca** Institut National de Cancer
- **INPES** Institut National de Prévention et d'Education de la Santé
- **LOE** Level Of Evidence
- **MICI** Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
- **NCCN** National Comprehensive Cancer Network
- **ODM** Ostéodensitométrie
- **OMS** Organisation Mondiale de la Santé
- **PAL** Phosphatase Alcaline
- **PTH** Parathormone
- **RCP** Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- **RE** Récepteur aux Estrogènes
- **RH** Récepteurs Hormonaux
- **RP** Récepteur à la Progestérone
- **SBR** Scarff Bloom Richardson
- **SERM** Selective Estrogen Receptor Modulator
- **SFR** Société Française de Rhumatologie
- **SHBG** Sex Hormone Binding Globulin
- **THS** Traitement Hormonal Substitutif
- **TMGUS** Tumor Marker Utility Grading System
- **UICC** Union Internationale Contre le Cancer

TABLE DES MATIERES

<u>I. INTRODUCTION</u>	p5 à 35
1. Généralités	p6 à 12
1.1. Cancer du sein	p6 à 12
1.1.1. Epidémiologie	p6
1.1.2. Classification et garde histopronostique	p7
1.1.3. Hormonosensibilité et récepteurs hormonaux	p8 à 9
1.1.4. Avancées récentes	p10 à 12
1.2. Hormonothérapie par inhibiteurs d'aromatase	p13 à 19
1.2.1. Définition et mode d'action	p13 à 15
1.2.2. Effets indésirables	p16 à 18
1.2.3. Indications	p18 à 20
1.3. Ménopause	p21 à 25
1.3.1. Définition	p21
1.3.2. Physiopathologie	p21
1.3.3. Symptomatologie	p22
1.3.3.1. A court terme	p22
1.3.3.2. A long terme	p22 à 23
1.3.4. Traitement hormonal substitutif	p24 à 25

1.4. Ostéoporose.....	p26 à 34
1.1.1. Définition.....	p26
1.1.2. Epidémiologie.....	p27
1.1.3. Physiopathologie et manifestations cliniques.....	p27
1.1.4. Etiologies et facteurs de risque.....	p28
1.1.5. Variation de la masse osseuse au cours de la vie.....	p28 à 29
1.1.6. Examens complémentaires.....	p29 à 32
1.1.6.1. Bilan biologique	p29
1.1.6.2. Marqueurs biochimique du remodelage osseux	p29
1.1.6.3. Imagerie	p30 à 31
1.1.6.3.1. Indications de l'ostéodensitométrie	p32
1.1.7. Traitements préventifs.....	p33 à 34
1.1.7.1. Règles hygiéno-diététiques	p33
1.1.7.2. Traitements médicamenteux	p34
1.5. Education thérapeutique.....	p35
2. Intérêt de l'étude	p36 à 37

II. MATERIEL ET METHODE.....p38 à 40

1. Type de l'étude	p38
2. Lieu de l'étude	p38
3. Critères de sélection / d'inclusion	p38
4. Critères d'exclusion / non inclusion	p39
5. Mode de recensement des données	p39 à 41
6. Type d'analyse statistique	p41

III. RESULTATSp42 à 50

1. Description de la population	p42 à 44
1.1. Caractéristiques	p42
1.2. Représentation graphique	p42
1.3. Analyse statistique du type de population	p43 à 44
2. Constat des données	p45 à 48
2.1. Bilan initial	p45
2.1.1. Dosage vitamino-calcique	p45
2.1.2. Ostéodensitométrie.....	p45
2.2. Instauration de l'inhibiteur d'aromatase	p45
2.2.1. Délai entre chirurgie et hormonothérapie	p45
2.2.2. Séquençage thérapeutique	p45
2.3. Evaluation de la tolérance du traitement	p46
2.3.1. Les moyens	p46
2.3.2. La fréquence	p46
2.4. Modifications de prise en charge	p46 et 47
2.4.1. Arrêt ou Switch ou ajout de traitement.....	p46
2.4.2. Examens complémentaires	p47
2.5. Suivi	p47 à 48
2.5.1. Réévaluation de l'ostéodensitométrie	p47
2.5.2. Fréquence des examens et des consultations	p47 à 48
2.5.3. Coordination des soins	p48
2.6. Constat en fin de traitement	p48
2.6.1. Médiane du suivi.....	p48
2.6.2. Evaluation du risque de récurrence à 3 ans.....	p48

IV. DISCUSSION.....p51 à 75

1. Discussion sur la méthodep51 à 53

1.1. Caractéristiques de l'étudep51 à 52

1.2. Collecte des donnéesp52 à 53

2. Discussion sur les résultatsp53 à 69

2.1. Constatp53 à 55

2.2. Lien entre les résultats et les recommandations en 2006p56 à 69

3. Evolution des recommandationsp70 à 75

3.1. Nouveau référentiel sein 2012p70 à 71

3.2. Recommandations du GRIO-SFR 2012p71 à 74

3.3. Plan cancer 2009-2013p74 à 75

V. CONCLUSION.....p76 à 83

1. Logigrammesp76 à 81

2. Calendrier de suivip82 à 83

BIBLIOGRAPHIE.....p84 à 88

ANNEXESp89 à 108

RESUME et MOTS CLESp109

I. INTRODUCTION

La prescription médicale repose sur les résultats d'une recherche active et obéit à la règle de base de la balance bénéfices-risques. Ces notions sont évolutives au cours du temps et en fonction des populations. L'évaluation des bénéfices entraîne souvent les prescripteurs à sous estimer les risques, qui ne sont reconnus que plus tardivement, modifiant alors les données initiales.

Nous nous sommes intéressés à la prescription de l'hormonothérapie dans le cancer du sein et plus précisément aux inhibiteurs d'aromatase prescrits en situation adjuvante chez les femmes ménopausées.

Ce sujet pluridisciplinaire prend en compte deux problèmes de santé publique que sont le cancer du sein, enjeu majeur par son incidence croissante, la population qu'elle touche, sa fréquence, ses thérapeutiques sans cesse optimisées et l'ostéoporose post-ménopausique, pathologie fréquente d'autant plus que l'espérance de vie augmente.

Le sujet que nous allons traiter souligne l'inter relation entre la prescription des inhibiteurs d'aromatase et la gestion des risques ostéo-articulaires potentiels de ce traitement.

Nous souhaitons montrer l'importance d'une coordination des soins et du suivi régis par le médecin traitant, qui assure un rôle de « Pivot » (plan cancer 2009-2013 [1]).

Dans un premier temps, nous allons rappeler des données sur le cancer du sein et les inhibiteurs d'aromatase, ainsi que sur la ménopause et l'ostéoporose.

Dans un second temps, nous allons réaliser une étude rétrospective avec un recul de 5 ans sur un échantillon de femmes âgées de 55 à 75 ans traitées à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL)-Alexis Vautrin pour un cancer du sein et dont le traitement a comporté un inhibiteur d'aromatase en 2006. Nous exposerons les résultats de cette étude et les discuterons.

Enfin, l'étude aboutira à une proposition de surveillance ostéo-articulaire des femmes sous inhibiteurs d'aromatase sous forme de logigramme, calendrier de suivi, à l'usage du médecin généraliste.

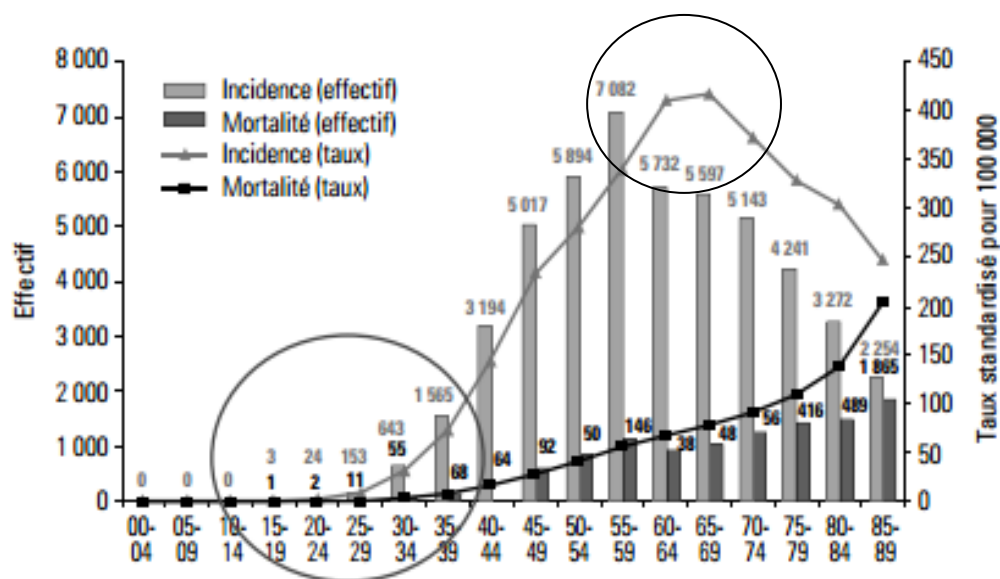
1. Généralités

1.1. Cancer du sein

1.1.1. Epidémiologie :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme dans les pays occidentaux. On dénombre 49800 nouveaux cas en France en 2005 avec 11300 décès qui lui sont imputables en 2006. Ainsi, le cancer du sein se situe au premier rang de l'incidence et de la mortalité par cancer chez la femme. Le taux d'incidence standardisé de ce cancer a doublé entre 1980 et 2005 puisqu'il est passé de 56,8 pour 100000 femmes en 1980 à 101,5 en 2005. [2-4]. Cette croissance est en partie liée au dépistage et au diagnostic précoce.

L'âge est le facteur de risque le plus fréquent du cancer du sein avec une courbe d'incidence croissante de 45 à 70 ans avec un pic d'incidence observé entre 60 et 69 ans (taux à 420 pour 100000 femmes). Ce taux d'incidence diminue légèrement ensuite pour atteindre 245 pour 100000 femmes à 85 ans. [2].



Graphique 1. Incidence et mortalité par cancer du sein en France en 2005 (source : Invs, Francim, Hospices civils de Lyon, Inserm)

La fréquence du cancer du sein augmente donc avec l'âge, son incidence est maximale en période de ménopause.

1.1.2. Classification et grade histo-pronostique :

Pour déterminer le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie au moment du diagnostic, on prend en compte trois critères : taille et infiltration de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques et présence ou non de métastases. Ces trois critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union Internationale Contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6ème édition. Une annotation par lettre ou par chiffre est portée sur T, N ou M. Mais dans le cancer du sein, ce qui est important c'est la classification histo-biologique et post-opératoire pTNM. On utilise peu la classification clinique (Cf. annexe1).

Tous les cancers n'ont pas la même agressivité, l'examen anapathologique permet de définir des grades.

Il est actuellement recommandé d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis, système SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure. [7]

Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) sauf aux carcinomes médullaires.

Le grade prend en compte trois critères histologiques (cotés de 1 à 3) : la différenciation architecturale, le nombre de mitoses par champs et le degré d'anomalie nucléaire décrits dans le tableau 1 :

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Tableau 1 : grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (source : référentiel sein Oncolor 2006 et 2012).

De manière générale, le grade 1 désigne les tumeurs les moins agressives, le grade 3 les tumeurs les plus agressives et le grade 2 est intermédiaire.

1.1.3. Hormonosensibilité et Récepteurs hormonaux :

Le cancer du sein est dit « hormonodépendant » en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperoestrogénie absolu ou relatif. Ainsi, on distingue des facteurs hormonaux comme facteurs de risque : puberté précoce, nulliparité, ménopause tardive (après 52 ans), traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) prolongé (au-delà de 10 ans), obésité. [2, 4, 6]

Environ $\frac{2}{3}$ à $\frac{3}{4}$ des cancers du sein expriment des récepteurs hormonaux : récepteur de l'œstradiol (RE) et récepteur de la progestérone (RP). Cette propriété confère au cancer du sein la possibilité d'un traitement systémique ciblé par hormonothérapie.

Découvert en 1971, les récepteurs ont d'abord été intitulés « cytoplasmic estradiol-binding protein » et ont été rapidement reliés à l'efficacité de l'hormonothérapie dans les cancers métastasés.

Avant leur utilisation, on estimait que 30% des tumeurs répondaient à l'hormonothérapie. Les récepteurs d'œstradiol ont permis de sélectionner des populations avec un taux de réponse supérieur à 60% [3]. Les récepteurs de progestérone, découverts peu après sont également un marqueur de l'hormonodépendance de la tumeur.

La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité. En l'absence de récepteurs hormonaux, il n'y a pas d'indication à un traitement hormonal. La présence des deux récepteurs (RE et RP) s'accompagne souvent d'un pourcentage de marquage élevé à la détection et donc d'un marqueur d'hormonosensibilité forte. Une présence dissociée ou des taux faibles (moins de 50%) sont des marqueurs d'une hormonosensibilité relative. Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées. [3,6]

L'hormonothérapie est un des moyens médicaux de la prise en charge médicale du cancer du sein chez la femme hormonosensible. Elle est utilisée soit en situation métastatique soit en situation adjuvante chez des femmes en pré-ménopause ou en post-ménopause, à condition que les récepteurs hormonaux soient présents.

Ce traitement repose sur le principe de suppression de l'action des œstrogènes au niveau de leurs récepteurs.

Avant la ménopause, on propose deux types de traitements :

- La suppression ovarienne définitive (par chirurgie ou radiothérapie) ou transitoire (analogue de LH-RH).
- La compétition avec les œstrogènes par Tamoxifène qui appartient aux SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) qui possèdent une structure chimique non stéroïdienne. Ils ont des effets antagonistes et /ou agonistes des œstrogènes sur le tissu cible concerné, c'est-à-dire effet agoniste sur l'os avec diminution du risque fracturaire et effet antagoniste sur le sein avec diminution de l'incidence du cancer du sein.

En post-ménopause, on propose :

- La suppression des œstrogènes par les inhibiteurs d'aromatases.
- La compétition avec les œstrogènes par le Tamoxifène.

A noter que pour les femmes en aménorrhée chimio-induite, elles sont considérées comme en ménopause après deux ans d'aménorrhée si elles ont un âge supérieur ou égal à 45 ans lors de la chimiothérapie [7].

On retiendra donc les deux approches pour inhiber les effets des œstrogènes dans la prolifération des tumeurs mammaires hormonodépendantes chez la femme ménopausée : la compétition par le Tamoxifène et l'inhibition de synthèse par inhibiteurs d'aromatase.

Les indications de traitement adjuvant par hormonothérapie et/ou chimiothérapie dans la prise en charge de cancers du sein invasifs sont basées sur des données cliniques et anatopathologiques. Le poids respectif de ces différents facteurs décisionnels a évolué ces dernières années et a conduit à des recommandations de traitement adjuvant systémique par hormonothérapie et/ou chimiothérapie.

Les facteurs décisionnels sont : l'âge, le statut ménopausique, la taille tumorale, le grade, le KI67, l'envahissement ganglionnaire, les embolies tumorales ou l'angio-invasion, le statut HER2 et la présence de récepteurs hormonaux.

1.1.4. Avancées récentes :

1.1.4.1. Biomarqueurs

L'évolution récente des thérapeutiques du cancer du sein s'est faite avec l'utilisation des biomarqueurs (d'abord Ki-67 connu depuis plus de 20 ans, puis c-erbB2...). Elle conduit à proposer un traitement spécifique basé sur la biologie des tumeurs et pas seulement sur leur présentation clinique. On définit le profil phénotypique des carcinomes mammaires invasifs à l'aide de marqueurs moléculaires biologiques qui permettent une personnalisation de prise en charge par une thérapie ciblée.

Le développement de nouveaux marqueurs biologiques, qu'ils soient déterminés par des méthodes anatomopathologiques (immunohistochimie ou hybridation in situ), biochimie ou par biomoléculaire, vise à améliorer la carte d'identité des tumeurs, avec pour corollaire de définition une population de bon pronostic qui pourrait ne pas recevoir de chimiothérapie (et ainsi éviter les effets secondaires).

Les biomarqueurs ont pour objectifs d'identifier :

- les patientes à faible risque de récurrence pour lesquelles un traitement adjuvant par hormonothérapie ou chimiothérapie est inutile.
- les patientes à haut risque de récurrence pour lesquelles des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour définir le traitement adjuvant optimal.

L'ASCO a proposé en 2007 des recommandations pour l'usage de marqueurs tumoraux dans le cancer du sein, recouvrant les champs du diagnostic, pronostic et de l'adaptation thérapeutique et de la surveillance. Ces recommandations s'appuient sur le système TMUGS (Tumor Marker Utility Grading System) et sa classification par le niveau de preuve (LOE= Level Of Evidence).

On distingue trois biomarqueurs ayant atteints un niveau de preuve élevé (LOE 1) pour leur utilité clinique, pronostique ou prédictive :

- Les récepteurs hormonaux qui guident la réponse à l'hormonothérapie
- L'oncogène HER-2 qui guide la réponse à un traitement ciblé anti HER2
- L'activateur de plasminogène type urokinase (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) qui permet de classer les patientes sans atteinte ganglionnaire en groupes pronostiques distincts en fonction du risque de récurrence.

D'autres facteurs atteignent un niveau de preuve inférieur (LOE 2 ou 3), ce sont les techniques de biomoléculaire identifiant des séquences géniques :

- Oncotype DX
- Mamma Print.

1.1.4.1.1. Ki-67

C'est un marqueur de prolifération cellulaire. L'antigène Ki-67 est présent au niveau du noyau des cellules prolifératrices en phase G1, S, G2, et M. Il est détecté par l'anticorps Ki-67 en immunohistochimie et immunofluorescence. Un Ki-67 bas permet de sélectionner les patientes porteuses d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux qui pourraient ne pas recevoir de chimiothérapie. C'est un facteur pronostique indépendant de la survie sans récurrence. Le seuil de Ki67 à partir duquel on considère que le cancer du sein est de moins bon pronostic est de 20%. On estime qu'environ 30% des patientes RE + grade 1 ou 2 ont un Ki-67 élevé [Viale, JNCI 2008]. Mais se pose encore la problématique de la reproductibilité de mesure.

1.1.4.1.2. HER-2

Il s'agit d'un oncogène amplifié dans 25 à 30% des cancers du sein. Il est déterminé en immunohistochimie et en FISH avec l'anticorps anti-human c-erbB2 chez les patientes atteintes de cancer mammaire infiltrant. L'amplification de ce gène correspond à des tumeurs de mauvais pronostic volontiers résistantes à la fois à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie. Un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER-2 est actif chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Le consensus St Gall en 2005 a fait entrer le statut HER-2 comme paramètre pronostique et surtout prédictif d'efficacité thérapeutique pour la décision d'un traitement adjuvant par Trastuzumab (Herceptin*). Il permet également d'orienter les autres options thérapeutiques dont la chimiothérapie.

1.1.4.2. Tests génomiques

1.1.4.2.1. Oncotype DX

Il s'agit d'un test qui quantifie le risque de récurrence (importance pronostique) pour des patientes atteintes d'un cancer du sein en phase précoce ayant des récepteurs hormonaux positifs et évalue le bénéfice anticipé de la chimiothérapie (importance prédictive). C'est un test non invasif réalisé sur une petite quantité de tissu prélevé pendant la chirurgie initiale (ablation, mastectomie) ou la biopsie de base. Il analyse l'expression de 21 gènes dans la tumeur pour déterminer un RS=récurrence score. Ce RS est un chiffre entre 0 et 100 correspondant à la probabilité spécifique de récurrence d'un cancer du sein dans les 10 ans suivant le diagnostic initial. On identifie trois groupes de risque : faible (RS<18), intermédiaire (RS entre 18 et 30) et élevé (RS > ou = à 31). Le RS est une variable continue qui quantifie le risque de récurrence à distance et le bénéfice individuel de la chimiothérapie pour une patiente spécifique. Ce test a été validé et est approprié pour des patientes qui ont un cancer du sein nouvellement diagnostiqué sans envahissement ganglionnaire au statut HER-2 négatif ayant des RE ou RP positifs. Il permet d'orienter la décision du médecin sur l'ajout ou non d'une chimiothérapie en fonction du risque de récurrence d'un cancer du sein diagnostiqué au stade précoce. Il permet de réserver la chimiothérapie à une catégorie de patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire (LOE2).

L'ASCO et NCCN (National Comprehensive Cancer Network) incluent ce test dans leurs directives de traitement pour le cancer du sein au stade précoce. [69]

1.1.4.2.2. Test MammaPrint

C'est un test génomique qui analyse 70 gènes à partir d'un échantillon de tissu mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce. Il détermine le risque de récurrence (récidive) dans les 10 ans suivant le diagnostic. Il permet d'orienter la décision médicale d'ajout d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour réduire le risque de récurrence. Le principe est celui du calcul d'un score de récurrence. On distingue le faible risque qui signifie que le cancer du sein a un risque de 10% de récidiver dans les 10 ans sans aucun traitement additionnel après la chirurgie. Ce risque peut être réduit à 5% avec une hormonothérapie seule. Et le haut risque qui signifie que le cancer a un risque de 29% de récidiver dans les 10 ans sans aucun traitement additionnel après chirurgie. Ce test concerne les cancers du sein à un stade précoce exprimant ou non les récepteurs hormonaux. Il permet donc de classer en haut et bas risque les patientes N- et T≤5 cm (stade 1 ou 2) et âgées de moins de 61 ans.

1.1.4.3. Test uPA /PAI-1

Il concerne les patientes avec cancer du sein sans atteinte ganglionnaire. Il permet d'affiner le pronostic des patientes post-ménopausées RE+, HER2-, grade 2, N-, T<2 cm pour lesquelles l'indication de chimiothérapie est discutable. Mais il n'est pas faisable en routine.

1.2. Hormonothérapie par inhibiteurs d'aromatase

1.2.1. Définition et mode d'action :

Les inhibiteurs d'aromatase sont une classe de médicaments qui ont une action inhibitrice au niveau d'une enzyme œstrogène synthétase : l'aromatase qui permet la transformation ubiquitaire (surtout au niveau du tissu adipeux) des androgènes (surrénaliens) en œstrogènes, source principale d'œstrogènes après la ménopause.

L'aromatisation est un mécanisme spécifique et irréversible effectué par un complexe enzymatique appartenant aux cytochromes P450, exprimé au niveau des cellules de la granulosa des follicules ovariens, mais également dans le tissu adipeux, le foie, le muscle, le cerveau, le sein normal et pathologique.

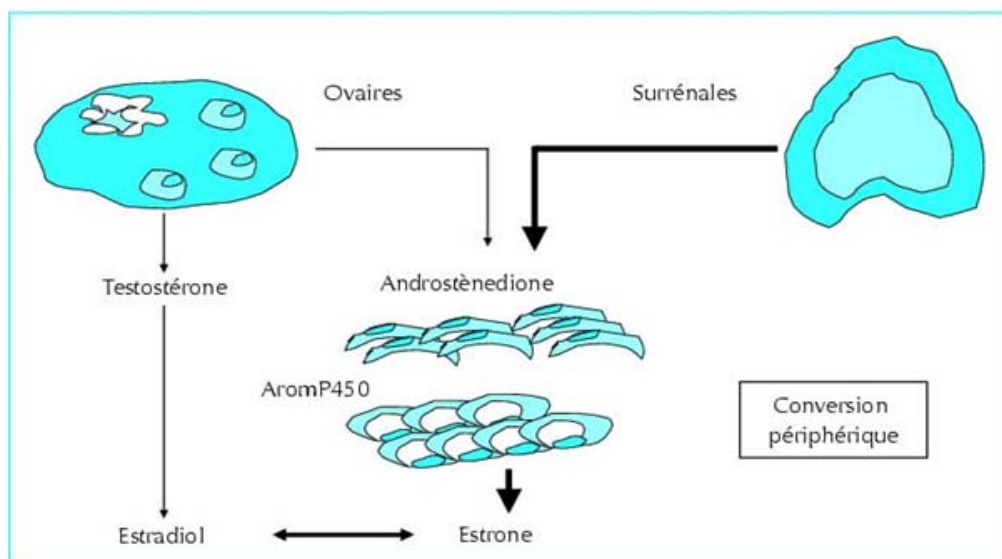


Figure 1 : source des oestrogènes en post ménopause.

Médecine thérapeutique Endocrinologie et Reproduction : Vol6, N°2, mars-avril2004, Revue John Libbey Eurotext.

On distingue deux types d'inhibiteurs d'aromatase en fonction de leur structure biochimique et de leur mode d'action :

- les inhibiteurs d'aromatase stéroïdiens de type 1 qui ont une liaison irréversible avec l'enzyme
- les inhibiteurs d'aromatase non stéroïdiens de type 2 dont la liaison avec l'enzyme est réversible.

Un produit de première génération : l'aminoglutéthimide (Cytadren®) a été prescrit jusqu'à ces dernières années en deuxième et troisième ligne d'hormonothérapie chez des femmes ménopausées métastatiques. Il s'agissait d'un inhibiteur stéroïdien non spécifique de l'aromatase impliquant une opothérapie surrénalienne substitutive (corticothérapie de suppléance). Malgré son efficacité manifeste, il n'est plus utilisé du fait d'effets secondaires trop importants.

Les produits de deuxième génération ont vu le jour : Formestane (Lentaron®) de type 1 administrable uniquement par voie intra musculaire et Fadrazole de type 2. Les résultats de ces molécules étaient décevants. [3]

Les inhibiteurs d'aromatase de troisième génération, plus puissants et plus spécifiques, se sont progressivement imposés comme hormonothérapie de référence, d'abord en deuxième ligne par rapport aux progestatifs et à l'aminoglutéthimide, puis en première ligne par rapport au tamoxifène. [3]

Ces derniers peuvent être divisés en deux groupes :

Les types 2 non stéroïdiens sont letrozole (Femara®) et anastrozole (Arimidex®), et le type 1 stéroïdien est l'exemestane (Aromasine®).

Ils exercent une inhibition spécifique de l'aromatase en bloquant la conversion des androgènes en œstrogènes au niveau périphérique mais aussi dans la tumeur du sein chez la femme ménopausée. Ils ne sont pas actifs chez la femme en activité génitale.

Le mode d'action des inhibiteurs d'aromatase entraîne une hypo-estrogénie profonde.

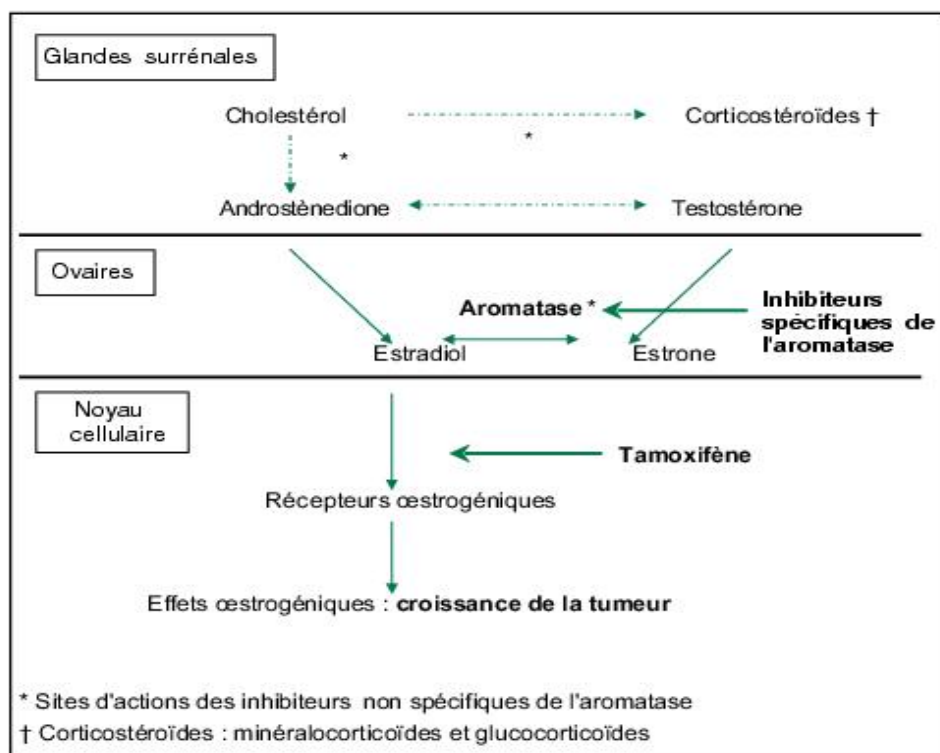


Figure 2 : Mode d'action de l'hormonothérapie sur le cycle stéroïdien.
Bulletin de cancer, John Libbey Eurotext : vol91 N°12 Déc.2004

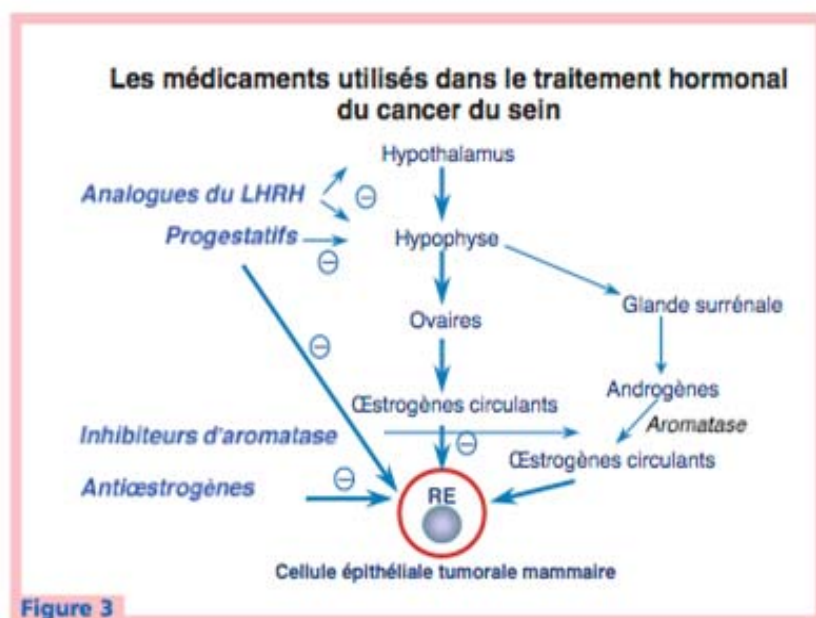


Figure 3 : Médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein.
Europa Donna France : cancer du sein.

1.2.2.Effets indésirables :

Les trois inhibiteurs d'aromatase entraînent des effets indésirables attribués aux conséquences pharmacologiques connues d'une privation ostrogénique.

Ainsi, d'après les différentes études cliniques [54,56,57] des effets indésirables sont répertoriés et classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent : $\geq 10\%$; fréquent : $\geq 1\%, < 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%, < 1\%$; rare : $\geq 0,01\%, < 0,1\%$; très rare : $< 0,01\%$, indéterminé.

De manière générale, la tolérance immédiate des trois inhibiteurs d'aromatase est bonne et même supérieure au tamoxifène pour anastrozole [54].

Par exemple, les effets indésirables d'anastrozole se sont avérés généralement peu à modérément sévères et n'ont que rarement donné lieu à l'arrêt du traitement. Ceux d'exemestane sont légers à modérés. On relève un taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets secondaires de 7,4% chez des femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce et recevant un traitement adjuvant par exemestane après traitement initial par tamoxifène. Concernant le létrozole, approximativement un tiers des patientes en phase métastatique traitées avec létrozole, 70 à 75% des patientes recevant un traitement adjuvant et environ 40% des patientes recevant un traitement adjuvant prolongé ont présenté des effets indésirables.

Parmi les effets indésirables fréquents voire très fréquents, on retient :

- Des affections des muscles squelettiques et des os : douleurs articulaires et musculo-squelettiques (arthralgies 18% [étude IES], myalgies), ostéoporose, fractures.
- Des effets métaboliques et nutritionnels : anorexie, asthénie, nausées, vomissements, dyspepsies, constipation/diarrhées, hypercholestérolémie.
- Des effets climatiques directement liés à l'activité pharmacologique du produit : bouffées de chaleur (22%) [Étude IES].
- Des affections psychiatriques avec dépression.
- Des effets généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, malaise, œdème périphérique.
- Des affections du système nerveux : vertiges, céphalées, syndrome du canal carpien.
- Des affections de la peau et tissus sous cutané : hypersudation, alopecie, éruption cutanée transitoire.

D'autres effets peu fréquents ont été rapportés :

- Des affections cardiovasculaires avec thrombophlébites, palpitations, tachycardie.
- Des affections du système nerveux : somnolence, insomnie.
- Des affections de la peau et tissus sous cutané : prurit, peau sèche, urticaire.
- Des symptômes gynécologiques : sécheresse vaginale, métrorragies.
- Des affections systémiques : arthrite
- Des affections hépato biliaires : augmentation des enzymes hépatiques.

Ces données sont basées sur les études princeps sur lesquelles nous nous appuyons puisque nous étudions les dossiers en 2006. Cependant, d'autres études réalisées plus tard montrent des discordances dans les résultats sur les effets secondaires des inhibiteurs d'aromatase comparés au Tamoxifène. Par exemple, l'étude rétrospective de Cruzick *et al* en 2008 a étudié les symptômes à 3 mois de traitement par Anastrozole et par Tamoxifène. La majorité n'a aucun symptôme dans les deux groupes mais 21,1% ont des arthralgies seules avec Anastrozole contre 14,3% avec Tamoxifène [73].

L'hypoestrogénie marquée qu'ils provoquent est probablement (mais pas uniquement) responsable de la survenue de symptômes musculo-squelettiques auxquels nous allons plus particulièrement nous intéresser.

1.2.2.1. Arthralgies et myalgies :

Des douleurs musculo-articulaires peuvent survenir les deux premières années du traitement avec arthralgies diffuses en général bilatérales, symétriques et qui touchent les mains, épaules, hanches, genoux, pieds, parfois le rachis lombaire. Elles se manifestent par une raideur matinale, des douleurs avec difficultés d'endormissement [20, 21,22, 37].

1.2.2.2. Ostéoporose et fractures pathologiques :

C'est l'effet secondaire le plus souvent diagnostiqué ou plus exactement le plus attendu... Il est en rapport avec la perte minérale osseuse provoquée par la déplétion oestrogénique. Cette perte osseuse peut précipiter les événements vers des conséquences plus graves (fractures) surtout chez les femmes avancées en âge et déjà ostéopéniques. Nous verrons comment prévenir la survenue de cet effet indésirable fréquent. Mais ces femmes sont-elles déjà toutes ostéopéniques ? Pas forcément car les patientes atteintes de cancer du sein, auraient une densité osseuse plus élevée que les autres, du fait d'un lien physiopathologique commun représenté par le niveau d'imprégnation oestrogénique. [71]

1.2.3. Indications :

Les inhibiteurs d'aromatase sont utilisés chez la femme ménopausée. Ils peuvent faire l'objet d'un traitement en situation métastatique ou adjuvant des cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux. [3,4,5,6,9,10,11,12,13,16,17,18]

Les inhibiteurs d'aromatase de troisième génération ont modifié les pratiques thérapeutiques :

En deuxième ligne métastatique :

Les trois inhibiteurs d'aromatase actuellement commercialisés se sont montrés plus souvent supérieur à l'acétate de mégestrol (progestatif de synthèse) et toujours mieux tolérés [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Il a été montré que l'exemestane pouvait être efficace après l'échec d'un autre inhibiteur non stéroïdien (anastrozole ou letrozole). [4].

En première ligne métastatique :

Les trois inhibiteurs d'aromatase se sont montrés plus efficaces que le Tamoxifène et mieux tolérés. En effet, si globalement la fréquence des bouffées vasomotrices est peu différente, l'augmentation des risques de cancer de l'endomètre disparaît et l'on observe deux fois moins de thrombophlébites qu'avec le tamoxifène [54, 55,56].

Les anti-aromatases sont passés devant le Tamoxifène : ils ont une place prépondérante dans le traitement adjuvant des cancers du sein. En effet, les essais adjuvants effectués, cependant avec des protocoles différents, des durées de traitement variables, révèlent tous des résultats montrant un avantage de qualité de vie et de survie sans récurrence du traitement comprenant des inhibiteurs d'aromatase [54, 55, 56, 57, 58].

Le traitement adjuvant s'adresse aux tumeurs infiltrantes ayant un facteur de risque de récurrence métastatique. Le facteur décisionnel à prendre en compte pour l'évaluation du risque de récurrence est la présence d'un envahissement ganglionnaire histologique mais aussi d'autres facteurs tels que l'âge de la patiente, la taille et grade de la tumeur, la présence de récepteurs hormonaux, d'embolies vasculaires...

L'objectif du traitement adjuvant est de diminuer le risque de récurrence dont dépend la survie.

Les indications et les modalités d'administration sont proposées dans le référentiel Oncolor de mars 2006 sur les principes de prise en charge du cancer du sein [7]. La référence à l'année 2006 se justifie par notre étude rétrospective qui étudiera les femmes traitées pendant cette période. Le référentiel 2012 est donné en annexe(2).

Ainsi, les inhibiteurs d'aromatase sont prescrits (selon l'AMM) en traitement initial chez la femme ménopausée présentant des récepteurs hormonaux, à raison de un comprimé par jour pendant cinq ans.

Il est conseillé de réaliser une ostéodensitométrie au préalable. Si la tolérance, notamment articulaire, rend la prise difficile malgré un traitement antalgique, il est possible de passer temporairement au tamoxifène. En effet, des arthralgies invalidantes peuvent être provoquées ou accentuées par la prise d'inhibiteurs d'aromatase chez les femmes ménopausées. Pour pallier à cet effet indésirable fréquent (>10%), des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont prescrits seuls ou en association à des antalgiques opioïdes ou non opioïdes, selon le niveau d'intensité des douleurs évalué en général par l'échelle visuelle analogique (EVA).

Jusqu'en 2005, le traitement standard en situation adjuvante était le Tamoxifène, à la dose de 20mg/j pendant 5 ans, suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford. Les inhibiteurs d'aromatase ont été comparés au standard selon plusieurs schémas dans le cadre d'essais randomisés :

- Comparaison directe Tamoxifène vs Anastrozole (essai ATAC) et Tamoxifène vs Letrozole (essai BIG 1-98)
- Substitution, pour un total de 5 ans, du Tamoxifène par un inhibiteur d'aromatase après 2-3 ans : Exemestane (essai IES) et Anastrozole (essais ARNO 95, ITA).
- Addition du Letrozole aux 5 ans du Tamoxifène pour une durée théorique de 5 ans supplémentaire, réduite du fait du bénéfice précocement observé.

A l'époque où l'on commençait par le Tamoxifène, il était recommandé de remplacer le Tamoxifène (après 2-3ans) par un inhibiteur d'aromatase selon l'AMM.

Après cinq ans de prise de tamoxifène, le relai par anti-aromatase chez des patientes stade N+ (avec envahissement ganglionnaire) ou N- (sans envahissement ganglionnaire) de mauvais pronostic, était conseillé pendant au moins deux ans et demi.

Il n'y a pas de limite d'âge pour l'hormonothérapie chez les patients N+. On conserve la limite d'âge de 75 ans pour les femmes N-, sauf décision contraire en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) argumenté par un facteur de mauvais pronostic [7]. Quoi qu'il en soit, toute tumeur RH+ est traitée par une hormonothérapie.

La prescription du traitement par inhibiteurs d'aromatase se fait en fonction du risque de récurrence dont les critères sont déterminés lors du bilan initial pour étayer la proposition thérapeutique.

Toujours d'après le référentiel Oncolor datant de 2006, l'indication du traitement médical adjuvant par inhibiteurs d'aromatase chez les femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, se fait selon le statut ganglionnaire axillaire :

-Si N- : le standard recommande une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie ;

Ou hormonothérapie seule si la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 2 cm et de grade 2 et RH fortement positifs et âge ≥ 60 ans.

-Si N+ : le standard de prescription est un protocole de chimiothérapie suivi d'une hormonothérapie ;

Ou hormonothérapie d'emblée si tumeur de grade 1 et RH fortement positifs et âge ≥ 60 ans.

Les contre-indications sont peu nombreuses (hypersensibilité à l'un des composants, administration concomitante d'une oestrogénothérapie, insuffisance hépatique ou rénale sévère, grossesse et allaitement).

Cependant, l'utilisation des inhibiteurs d'aromatases doit être strictement limitée aux femmes ménopausées ou castrées physiquement ou par analogue LH-RH. Car ils peuvent être responsables de l'apparition d'une hyper-estrogénémie chez la femme non ménopausée. En effet, les inhibiteurs d'aromatases ne parviennent pas à inhiber la synthèse d'œstrogènes d'origine ovarienne, en raison d'une importante hyper-stimulation compensatrice de FSH qui augmente la synthèse d'aromatase par la granulosa.

1.3. Ménopause

1.3.1. Définition :

Elle se définit d'après l'OMS(1996), comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne.

C'est un phénomène physiologique inéluctable qui survient à un âge médian compris entre 50 et 51 ans et demi. On parle de ménopause précoce avant 40 ans et de ménopause tardive après 55 ans [31]. L'espérance de vie de la femme étant de 81 ans, la femme vit donc environ 30 ans après l'arrêt de ses fonctions ovariennes et se retrouve donc longtemps exposée aux risques de la carence oestrogénique.

La ménopause est sous l'influence de certains facteurs tels que l'hérédité mère/fille, l'ethnie, le climat, et les conditions socio-économiques. Aussi le tabagisme actif l'avance d'environ 18 mois [31].

1.3.2. Physiopathologie :

Ce phénomène hormonal est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Au début, on note une insuffisance en progestérone provoquant une irrégularité menstruelle. La baisse du stock folliculaire et la baisse de l'activité inhibine ovarienne entraînent un arrêt du rétrocontrôle négatif des ovaires sur la sécrétion de gonadotrophine FSH. Une forte élévation du taux de FSH apparaît plusieurs années avant la ménopause et se multiplie par 10 après la ménopause, son taux est stable d'un jour à l'autre. L'élévation de LH, dont le taux se multiplie par 5, apparaît plus tardivement et son taux varie d'un jour à l'autre du fait d'une dépendance de la pulsatilité de GnRH. [61].

Du fait de l'élévation de FSH, la maturation folliculaire est accélérée donc les cycles plus courts, entraînant la perte de l'ovulation du fait d'une mauvaise phase lutéale.

Une fois la ménopause installée, on observe une baisse du taux d'œstrogènes (estradiol). L'œstrogène majeur est alors l'estrone dont l'origine est périphérique par aromatisation des androgènes surrénaliens et ovariens (car les ovaires ont encore une infime activité résiduelle de synthèse d'androgènes).

Avec le vieillissement, les surrénales diminuent la production stéroïdienne. Il en résulte une hyper androgénie relative par hypo-œstrogénie. Celle-ci associée à la baisse de synthèse par les cellules du foie de la SHBG (sex hormone binding globulin) qui transporte l'estradiol, explique l'augmentation de l'aromatisation de 1,4% à 2,7% en post-ménopause [63,71].

La carence oestrogénique va entraîner des conséquences à court et à long terme.

1.3.3.Symptomatologie :

1.3.3.1. A court terme

Les troubles du climatère avec bouffées vasomotrices sont les manifestations les plus fréquentes à l'installation de la ménopause. La symptomatologie fonctionnelle est très variable dans sa fréquence, ses caractéristiques et son intensité selon les femmes. L'association française pour l'étude de la ménopause (AFEM) cite comme principaux troubles fonctionnels : les bouffées de chaleur (67%), état dépressif (38,5%), transpirations excessives (31%), insomnie (26%), atrophie vaginale (20%), asthénie (18,5%), céphalées (11%), altération de la chevelure (6,5%), modification du poids (7%), modification de la poitrine (5,5%).

A noter également des troubles sexuels à type de dyspareunie d'intromission et douleurs post-coïtales du fait d'une sécheresse vaginale, baisse de la libido, des troubles génito-urinaires (favorisés par la sécheresse vaginale) avec survenue d'infections urinaires parfois à répétition, un vieillissement cutané dermique accéléré du fait de la carence hormonale : diminution de l'épaisseur du derme, diminution du contenu en collagène, fibres élastiques plus épaisses.[31, 32,61] Mais en pratique, toutes les femmes ménopausées ne vont heureusement pas subir tous ces désagréments car l'imprégnation oestrogénique tissulaire post-ménopausique est susceptible de connaître des variations inter-individuelles [71].

1.3.3.2. A long terme

L'ostéoporose post-ménopausique est due à la carence oestrogénique prolongée. En effet, elle entraîne des modifications de l'activité du remodelage osseux caractérisées par une hyperactivité ostéoclastique. Il y a ainsi une augmentation du recrutement et de l'activation des unités de remodelage osseux avec prépondérance de l'activité de résorption osseuse sur la formation osseuse. A l'issue de chaque cycle de remodelage, un déficit élémentaire se crée qui est la traduction du déséquilibre du remodelage osseux. L'accélération de la perte osseuse observée en début de ménopause résulte ainsi de la somme de ces déficits élémentaires au niveau de chaque unité de remodelage. De manière secondaire, le découplage initial entre résorption et formation osseuse s'atténue expliquant le ralentissement de la perte osseuse avec l'ancienneté de la ménopause (cf. Figure 4).

Le niveau de densité osseuse est également variable d'une femme à l'autre. En effet, différents facteurs conditionnant le métabolisme des œstrogènes (polymorphisme du récepteur des œstrogènes, expression de l'aromatase, différence du métabolisme oxydatif des œstrogènes) ont été associés à des niveaux de masse osseuse, de perte osseuse et d'incidence fracturaire différents. [71]

Notion d'unité fonctionnelle (le BMU) et remodelage

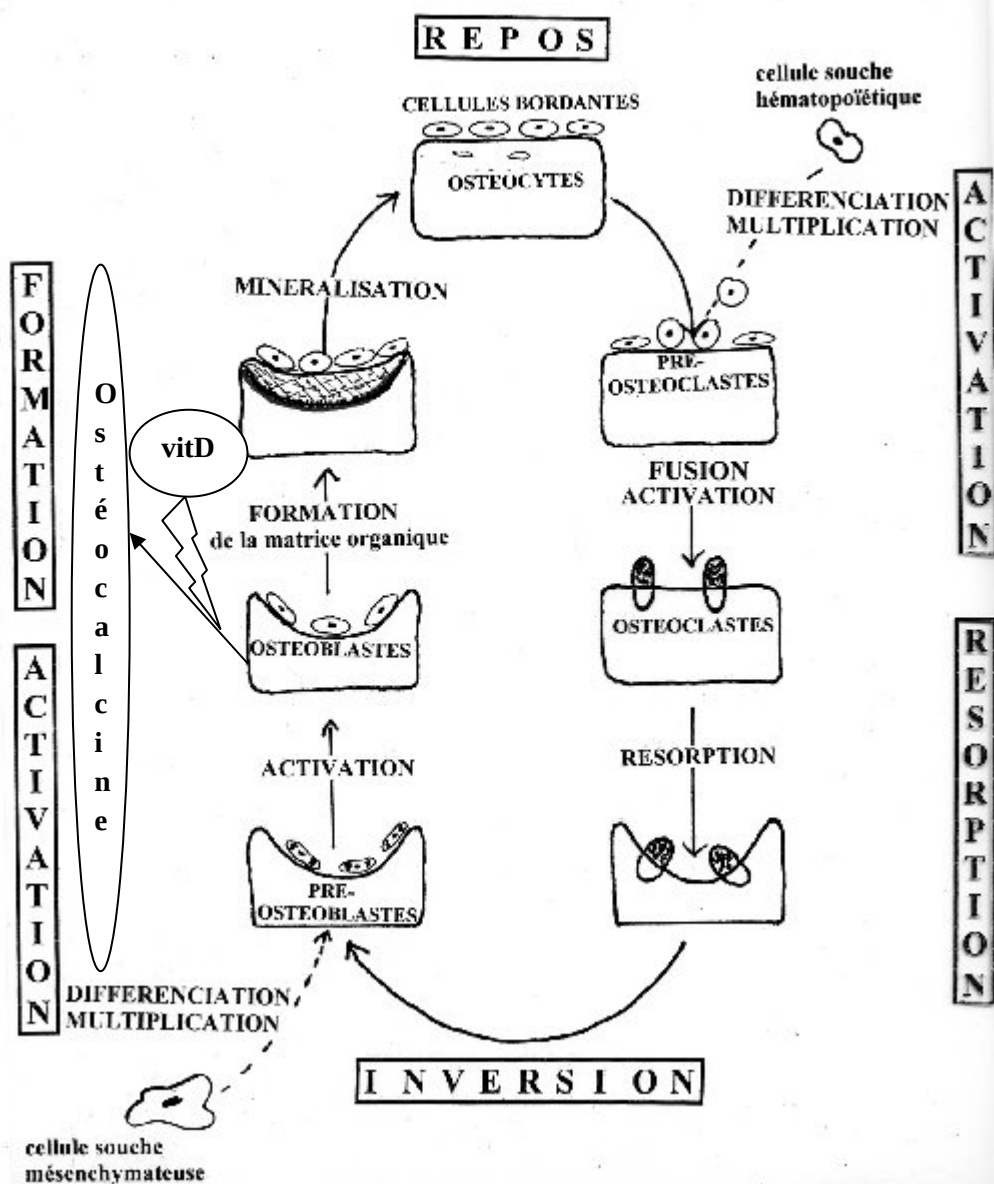


Figure 4 : Remodelage osseux
Cours Scintigraphie osseuse, Université St-Etienne.

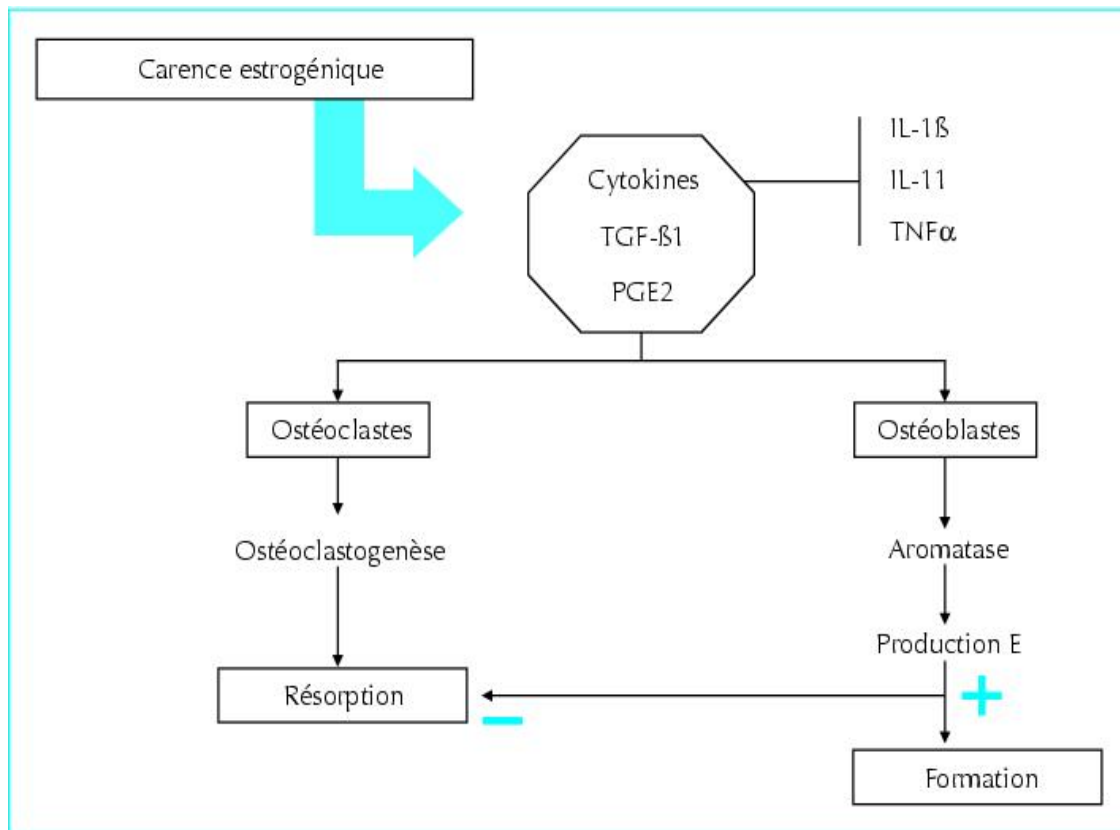


Figure 5 : Facteurs de régulation de l'activité aromatase au niveau du tissu osseux en réponse à une carence oestrogénique.

Médecine Thérapeutique Endocrinologie et reproduction : Vol6, N°2, mars-avril 2004, revue John Libbey Eurotext.

Tous ces symptômes survenant au cours de la période ménopausique, peuvent être palliés par un traitement hormonal de substitution.

1.3.4.THS

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est considéré comme un facteur de protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose. Il est utilisé dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique depuis la fin des années 1940. Les travaux de Fuller Albright avaient été les premiers à établir la relation entre carence oestrogénique de la ménopause et la survenue de fractures ostéoporotiques [33]. Ils ont permis de souligner l'efficacité des œstrogènes dans deux situations qui constituent les bases de leur utilisation :

- Les œstrogènes administrés dès le début de la ménopause préviennent l'apparition des tassements vertébraux.
- Chez les femmes présentant déjà une ostéoporose vertébrale, les œstrogènes en ralentissent l'évolution.

L'effet bénéfique du THS s'étend à l'ensemble du squelette et persiste aussi longtemps que le traitement est prescrit. Du fait de leur action anti-ostéoclastique, la mise en route d'un traitement oestrogénique s'accompagne en général, durant la première année, d'une augmentation significative de la masse osseuse variant de 3 à 6% en moyenne [35, 61]. Ceci correspond à la réduction de l'espace de résorption et au maintien de l'activité de minéralisation de l'unité de remodelage. Par la suite, et au-delà du 12ème-18ème mois de traitement, la masse osseuse ne varie plus du fait d'un ralentissement global du remodelage osseux.

La totalité des données épidémiologiques soulignent l'importance d'un traitement hormonal prolongé de plusieurs années pour prévenir de manière efficace le risque fracturaire. Or les traitements prolongés soulèvent le problème de leur association avec une augmentation du risque de cancer du sein tel qu'il l'a été rapporté dans la plupart des études épidémiologiques [36]. Il convient donc de s'interroger sur les moyens pour définir la meilleure stratégie d'utilisation du THS pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Quelques points forts de la méta-analyse d'Oxford publié en 1997 [60] méritent d'être soulignés, montrant l'influence que peut avoir le THS :

- Il y a une augmentation de l'incidence du cancer du sein lié au THS à la ménopause.
- On note une augmentation du risque de 2,3% par année d'utilisation du THS.
- Les cancers du sein découverts sous THS sont de meilleur pronostic car sont découverts à un stade plus précoce ayant moins de risque d'atteinte ganglionnaire et moins de métastase.

L'une des contre indications absolues du THS sont les tumeurs malignes oestrogéno-dépendantes connues ou suspectées, dont le cancer du sein. Un antécédent personnel de cancer du sein doit alors faire récuser le THS.

1.4. Ostéoporose

1.4.1. Définition :

D'après le consensus 2001, elle est définie comme une anomalie du squelette caractérisée par une altération de la masse et de la microarchitecture osseuse qui prédispose une personne à un risque accru de fracture.

On distingue deux types d'ostéoporose :

-L'ostéoporose de type 1 ou trabéculaire affecte le tissu spongieux de l'os. C'est l'ostéoporose post-ménopausique. Elle touche des femmes de 60-65 ans en moyenne. Le facteur essentiel est la privation hormonale. L'expression caractéristique de ce type d'ostéoporose est la survenue de tassements vertébraux.

-L'ostéoporose de type 2 ou corticale correspond à l'ostéoporose sénile qui se manifeste essentiellement par des fractures du col fémoral.

A partir de 1994, l'OMS a défini l'ostéoporose par une approche quantitative basée sur la diminution de la minéralisation osseuse. Cette nouvelle définition a été rendue possible par la démonstration d'une relation étroite existant entre diminution de densité minérale osseuse et augmentation de l'incidence de fractures.

Normalité	T-score supérieur ou égal à 1
Ostéopénie	T-score entre -1 et -2,5
Ostéoporose	T-score inférieur ou égal à -2,5
Ostéoporose sévère ou confirmée	T-score inférieur ou égal à -2,5 et présence d'une ou plusieurs fractures

Tableau 2 : Définition de l'ostéoporose (OMS).

La densitométrie osseuse est comparée à la population de référence au niveau du pic de masse osseuse pour définir le résultat en « adulte jeune » qui s'exprime en T-score. Le résultat est également comparé au niveau de la même tranche d'âge qui s'exprime en Z-score.

L'ostéoporose se définit comme une masse osseuse inférieure à -2,5 déviation standard (DS) en T-score.

Entre -1 et -2,5 DS en T-score, il s'agit d'une ostéopénie.

Au dessus de -1DS, le patient est à la limite de la normale.

1.4.2.Epidémiologie :

L'ostéoporose est l'ostéopathie fragilisante la plus fréquente. Sa prévalence élevée et la gravité de ses conséquences en termes de morbi-mortalité et de coût socio-économique en font un enjeu de santé publique qui concerne l'ensemble du corps médical. Elle est prise en compte dans la loi du 9 Août 2004 relative à la politique de santé publique.

L'ostéoporose est une maladie associée au vieillissement, son incidence augmente de manière exponentielle avec l'âge. Elle atteint environ une femme sur trois après la ménopause. L'incidence des fractures augmente jusqu'à la fin de la vie. On estime que le risque cumulé pour une femme de 50 ans de présenter une fracture ostéoporotique de quelque nature que ce soit, est d'ici la fin de sa vie de 40% [42,43,44].

On estime qu'à 65 ans, 39% des femmes souffrent d'ostéoporose et qu'à 80 ans, 70% des femmes sont atteintes d'ostéoporose et parmi elles, 60% présentent au moins une fracture. [42,43,44,61]

On dénombre 50000 à 150000 nouveaux cas de fractures vertébrales chaque année imputable à l'ostéoporose [42,43,44,61].

1.4.3.Physiopathologie et manifestations cliniques :

La qualité osseuse et donc sa capacité de résistance aux fractures ne dépendent pas seulement de la masse osseuse mais également de paramètres macro et micro-architecturaux de l'os cortical et de l'os spongieux (trabéculaire) qui participent aux propriétés biomécanique de résistance de l'os.

La perforation des travées osseuses et la perte de connexion de ces travées entraînent une fragilité excessive, d'où la survenue de tassements vertébraux se manifestant par des douleurs rachidiennes. La succession de tassements vertébraux va entraîner un handicap avec des douleurs plus invalidantes. Les douleurs deviennent chroniques quand apparaissent des troubles statiques secondaires aux tassements vertébraux. Les tassements ostéoporotiques entraînent une perte de taille.

L'ostéoporose entraîne des fissures voire des fractures de l'os riche en tissu spongieux localisé au niveau des poignets, humérus, sacrum, calcanéum, plateaux tibiaux ou condyles fémoraux.

1.4.4. Etiologie et facteurs de risque :

L'ostéoporose augmente avec l'âge. Les facteurs de risques associés sont : le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, la carence vitamino-calcique, le tabac et l'alcool, le faible poids et le faible indice de masse corporelle (IMC), la ménopause pathologique ou les traitements inducteurs de celle-ci [43,44,61].

L'ostéoporose peut également être induite par certaines pathologies notamment les affections endocriniennes : hyperparathyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme ; mais aussi par l'ostéogénèse imparfaite.

Enfin, l'ostéoporose peut être d'origine médicamenteuse c'est-à-dire induite par certains traitements comme la corticothérapie prolongée, utilisée pour le traitement d'autres pathologies associées (asthme, polyarthrite rhumatoïde, MICI).

1.4.5. Variation de la masse osseuse au cours de la vie :

La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic correspondant à la masse osseuse maximale. Les sujets qui ont une masse osseuse maximale faible sont probablement plus exposés à l'ostéoporose que les autres. Le pic de masse osseuse est en partie déterminé par la génétique mais il est très influencé par la nutrition et l'activité physique. La masse osseuse se maintient en général à son maximum environ 20 ans. Chez l'homme, elle diminue de 0,5% à 1%/an. Chez la femme, la baisse de masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2%/an durant 8 à 10 ans, puis ralentit jusqu'à ce que le rythme soit identique à celui de l'homme [20, 43,61].

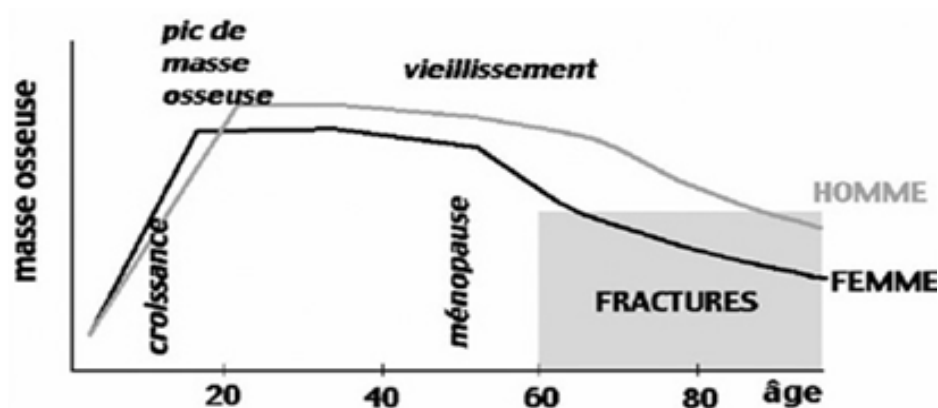


Figure 6 : Variation de densité osseuse en fonction de l'âge.

www.iecofer.org

On note une ostéopénie physiologique en fonction de l'âge avec une activité de résorption osseuse qui devient supérieure à celle de la formation osseuse. Ceci entraîne un déficit cumulé en fonction du temps et par là même une perte osseuse. On estime environ 50 % de perte osseuse chez les femmes entre 20 et 80 ans. Il y a une accélération de la perte osseuse pendant 10 à 15 ans suivant la ménopause due au déficit en œstrogène, car ceux-ci freinent la résorption osseuse.

1.4.6.Examens complémentaires :

1.4.6.1. Bilan biologique

Un bilan phosphocalcique est réalisé avec dosage de calcémie (valeur physiologique: 85-105 mg/l), phosphatémie (normes : 25-45 mg/L) créatininémie (normes : 7 à 13 mg/L) Phosphatases alcalines (PAL totale normes : 40-100 UI /L) calciurie des 24H (normes : 55 à 220 mg /24H)

Celui-ci permet d'éliminer les diagnostics différentiels tels que l'hyperparathyroïdie (augmentation de la calcémie), l'ostéomalacie (baisse de la calcémie et élévation des PAL) par carence en vitamine D.

Un bilan inflammatoire peut également être réalisé avec dosage de la vitesse de sédimentation, numération formule sanguine, protéine C réactive, électrophorèse des protéines sériques afin d'éliminer une gammapathie monoclonale.

1.4.6.2. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

On distingue les marqueurs de formation essentiellement plasmatiques et les marqueurs de résorption osseuse essentiellement urinaires. Dans les marqueurs de formation osseuse, le plus spécifique est une protéine, l'ostéocalcine synthétisée par les ostéoblastes en présence de vitamine D. Aussi la fraction osseuse de l'enzyme phosphatase alcaline est un des meilleurs marqueurs actuels. Les peptides d'extension du pro-collagène de type 1 sont peu utilisés car manquent de sensibilité. Pour les marqueurs de résorption osseuse, on dose des fragments de dégradation du collagène : l'hydroxyproline urinaire (composante majeure du collagène) mais qui n'est pas spécifique du tissu osseux et pyridinolines libres ou liées aux peptides (CTX, NTX) qui sont des molécules indispensables au pontage des deux chaînes du collagène. Le dosage sérique de l'ostéocalcine (reflet de la formation osseuse) et les dosages urinaires et sanguins des molécules de pontage du collagène (reflet du niveau de résorption osseuse) sont plus spécifiques du tissu osseux. Mais il apparaît difficile en pratique de recommander l'utilisation des marqueurs du remodelage osseux pour évaluer le risque d'ostéoporose au plan individuel. Cependant, ils sont utiles en recherche épidémiologique pour juger de l'effet d'une médication sur le remodelage osseux.

1.4.6.3. Imagerie :

Des radiographies du rachis dorsolombaire peuvent être réalisées en cas de douleur ou de perte de taille supérieure à 4 cm [42,43].

L'évaluation de la sévérité de l'ostéoporose se fait par l'ostéodensitométrie. Elle évalue les risques de fractures par la mesure de la densité minérale osseuse utilisant différentes méthodes de mesures non invasives telles que l'absorptiométrie bi photonique à rayon X ou DXA qui figure au premier rang. L'irradiation délivrée est tout à fait minime, 10 à 30 fois inférieure à celle d'une radiographie pulmonaire (0,5 à 0,8 microSv) [42,43].

D'après l'ANAES, l'évaluation indirecte de la densité osseuse doit être réalisée au niveau de deux sites de mesures : le rachis lombaire (incluant au moins trois vertèbres) et l'extrémité supérieure du fémur. La mesure du poignet, non systématique, est réservée au sujet atteint d'une pathologie rachidienne type arthrose.

Les résultats sont exprimés en densité surfacique (gramme d'équivalent d'hydroxy-apatite par cm² d'os balayé) ou de préférence sous la forme de deux scores qui expriment le nombre d'écarts types qui séparent la valeur du patient de la valeur moyenne de l'adulte jeune (T-score) ou du sujet de même âge (Z-score).

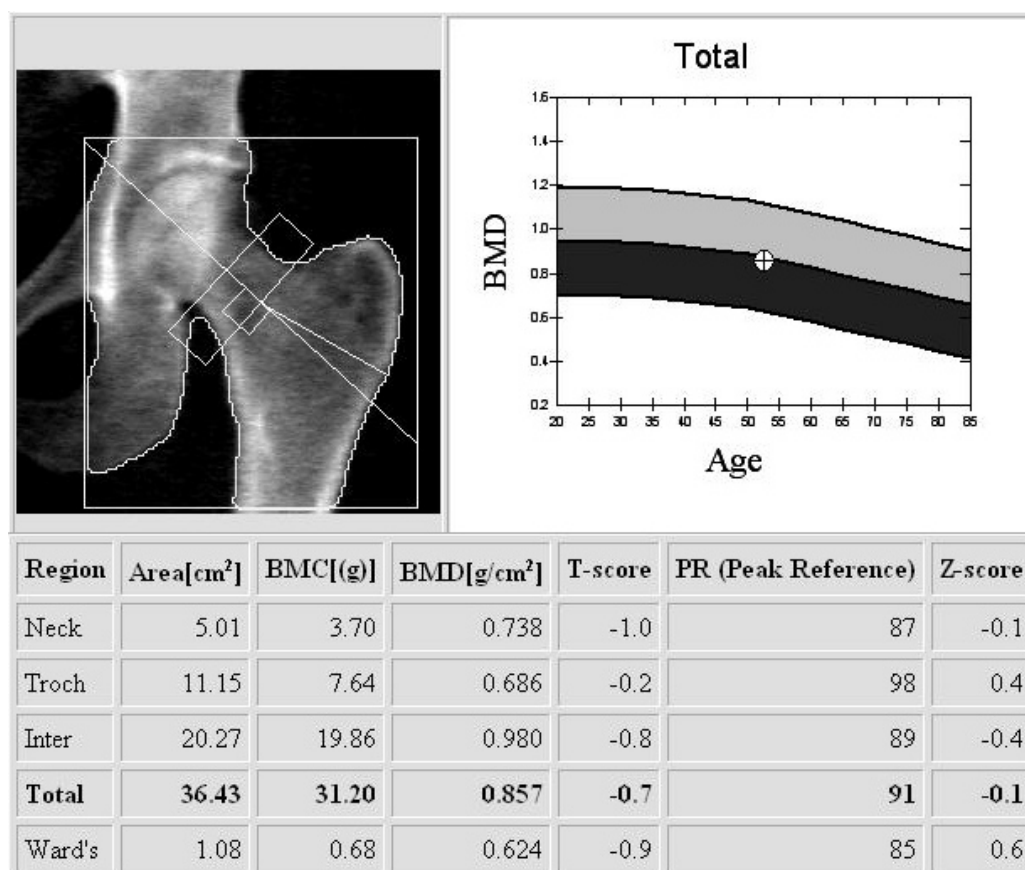
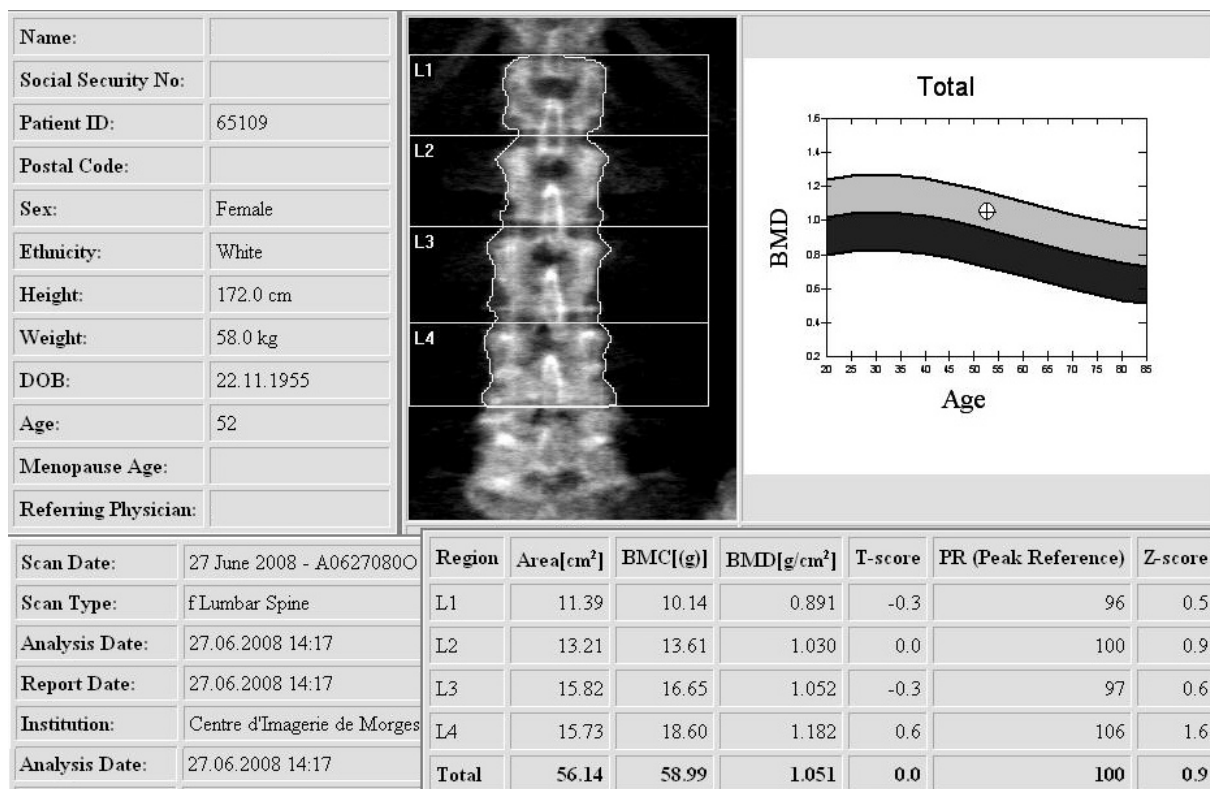


Figure 7 : Exemple de densitométrie osseuse.
Swissradiology.com

1.4.6.3.1. Indications de l'ostéodensitométrie :

_ Dans la population générale, quelque soit l'âge et le sexe en cas de signes d'ostéoporose ou en cas de pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose.

_ Chez les femmes ménopausées (y compris pour les femmes sous THS à doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse) :

-Antécédents de fracture du col, indice de masse corporelle inférieur à 19kg/m², ménopause précoce avant 40 ans, antécédent de prise de corticoïdes durant 3 mois consécutifs à dose supérieure à 7,5mg/j d'équivalent prednisone.

_ Chez la femme ménopausée, une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée [42,43] :

-A l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique (en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable).

-Quand un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une seconde ostéodensitométrie est proposée 3 à 5 ans après en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risques.

D'après une étude américaine du « National Cancer Institute » traitant des effets des inhibiteurs d'aromatase sur le renouvellement osseux, on conclut que les femmes avec ostéoporose ou à risque d'ostéoporose doivent avoir une ostéodensitométrie avant de débiter un traitement par inhibiteur d'aromatase [72]

Toutes les recommandations portant sur le suivi ostéodensitométrique résultent d'un accord professionnel.

Il n'existe pas de consensus pour la réalisation systématique d'une ostéodensitométrie chez la femme ménopausée ni de consensus sur l'âge de la réalisation [42,43].

D'après les recommandations de l'ANAES 2001, l'ostéodensitométrie n'est conseillée que si le résultat peut conduire à une modification de prise en charge.

L'ostéodensitométrie permet de déterminer le risque individuel de la patiente d'avoir une fracture vertébrale ou périphérique. Parmi les traitements responsables d'une perte osseuse accélérée et augmentant le risque de fracture, on insiste beaucoup actuellement sur les traitements hormonaux adjuvants des cancers du sein : les inhibiteurs d'aromatase.

1.4.7. Traitements préventifs de l'ostéoporose :

1.4.7.1. Règles hygiéno-diététiques

Elles visent, dans les vingt premières années de vie, à obtenir la constitution d'une masse osseuse aussi importante que possible, puis à lutter contre les facteurs de perte osseuse modifiables.

Ainsi, les apports vitamino-calciques sont importants surtout chez le sujet jeune dans sa période de constitution de masse osseuse. L'INPES recommande alors 3 produits laitiers par jour.

Après la ménopause, il existe fréquemment une réduction des apports alimentaires. Or l'apport journalier recommandé en calcium doit être maintenu entre 1200 et 1500 mg/j.

Les taux circulants de vitamine D diminuent avec l'âge essentiellement du fait d'une diminution de la photosynthèse cutanée et également d'une diminution des capacités d'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire. On définit l'hypovitaminose D pour des taux inférieurs à 12 ou 30 nmol/l. L'apport journalier de vitamine D doit être de 800UI pour permettre une réduction significative de l'incidence des fractures [44].

Le médecin traitant a pour rôle de conseiller d'augmenter la consommation quotidienne de calcium et vitamine D chez ses patientes et de prescrire, si nécessaire une supplémentation vitamino-calcique en cas de carence.

Il doit inciter à la pratique d'une activité physique régulière qui présente un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse. L'activité physique, par les contraintes mécaniques qu'elle exerce sur le squelette, induit la formation de l'os. Selon l'AFSSAPS, l'activité physique doit être réalisée en charge pendant 1 heure, trois fois par semaine. L'INPES recommande 30 min de marche par jour.

Il faut également maintenir un poids et un indice de masse corporel normal et lutter contre le tabac et l'alcool qui sont des facteurs corrélés à une diminution de la minéralisation osseuse.

1.4.7.2. Traitements médicamenteux (cf. annexe 4)

Le THS de la ménopause prescrit à dose suffisante permet de limiter la perte osseuse liée à la carence oestrogénique [41,43,44].

Des traitements anti-résorptifs sont également utilisés dans l'ostéoporose post-ménopausique. Le raloxifène qui appartient aux SERM, diminue le remodelage osseux et prévient la perte osseuse lombaire et fémorale chez la femme ménopausée. Il augmente la densité minérale osseuse à distance de la ménopause.

Les biphosphonates agissent contre la perte osseuse en altérant la fonction ostéoclastique. On distingue 5 types : Etidronate (Didronel®), Risédronate (Actonel®), Alendronate (Fosamax®), Ibandronate (Bonviva®), Acide zolédronique (Aclasta®).

Des traitements ostéoformateurs tels que Teriparatide (Forsteo®) s'administrent par voie sous cutanée quotidiennement. Ils sont indiqués pour une durée de 18 mois quand l'ostéoporose est sévère ou dans le cas d'une ostéoporose cortico-induite avec des antécédents de fractures et densité minérale osseuse basse (T-score < -2,5) [20,61].

Un médicament dit « découplant positif » favorise la formation osseuse et diminue la résorption. Il s'agit du Ranélate de Strontium (Protélos®) qui diminue le risque de fracture chez la femme ménopausée. C'est le médicament ayant le plus haut niveau de preuve chez les femmes âgées de plus de 80 ans pour tous types de fractures [61].

1.5. Education thérapeutique

L'ostéoporose post-ménopausique et le cancer du sein font partie des maladies chroniques. L'éducation thérapeutique constitue la base de la prise en charge et de l'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de maladie chronique. La prise de traitement au long cours peut être contraignante pour les patients et donc peut entraîner des problèmes d'observance thérapeutique comme nous le verrons dans notre étude. Il semble donc intéressant d'aborder le sujet de l'éducation thérapeutique des patients qui est devenue l'enjeu de notre société et de la santé des individus.

D'après l'OMS, celle-ci se définit comme « un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le bénéficiaire. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psycho-social concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladie du bénéficiaire. »

C'est une pratique complémentaire des soins prescrits, personnalisée selon les besoins des patients et basée sur une approche pluridisciplinaire. Elle permet l'acquisition de compétences utiles au patient pour devenir acteur de sa santé en s'impliquant dans la prise en charge de sa maladie. Mieux comprendre sa maladie permet de mieux l'accepter. Connaître les bénéfices et effets secondaires de ses traitements ainsi que les mesures préventives à adopter (modification des habitudes alimentaires, prise de traitement préventif) permet de mieux gérer sa maladie et d'améliorer sa qualité de vie.

L'éducation thérapeutique constitue le facteur de succès ou d'échec du traitement. L'observance qui se définit comme un respect strict de prescription médicale (dose, horaire, durée, suivi médical, contraintes alimentaires...) est en fait un sous-ensemble de l'éducation thérapeutique. Le bénéficiaire participe à l'observance en décidant de prendre ou non les médicaments.

L'éducation thérapeutique rend le patient acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation de traitement, modification de traitement, événements intercurrents) mais aussi de façon plus générale, tout au long du projet de soins avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable pour lui.

2. Intérêt de l'étude

Nous avons rappelé quelques bases montrant l'inter-relation entre sein, hormones, os et l'âge. Après la ménopause, le cancer du sein et l'ostéoporose sont deux pathologies fréquentes mais leur œstrogène-dépendance les oppose dans l'approche diagnostique et thérapeutique. Ainsi les œstrogènes ont une efficacité anti fracturaire mais toutes les études montrent une augmentation de l'incidence du cancer du sein. L'hormonothérapie du cancer du sein par inhibiteurs d'aromatase a un impact osseux exposant à un risque d'ostéoporose et de fracture ; ce qui est à différencier des complications osseuses dû à ce cancer ostéophile. Il est intéressant de noter que pour des métastases osseuses isolées du cancer du sein, on prescrira une hormonothérapie.

Ces éléments seront à prendre en compte dans le recueil des données concernant une population aux caractéristiques bien définies : ménopause confirmée (aménorrhée de plus de 2 ans), statut hormonal avec cancer du sein RH+, envahissement ganglionnaire ou non mais présence de facteur de mauvais pronostic soit haut risque de récurrence. Ce recueil des données permettra de réaliser un constat : Quel a été le bilan initial avant l'instauration du traitement par inhibiteurs d'aromatase ? Qu'en est-il du suivi osseux des patientes sous ce traitement ? Quels ont été les examens réalisés et à quelle fréquence ? Quels ont été les traitements associés ?

Des études ont déjà été réalisées pour démontrer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein, comparant l'efficacité des inhibiteurs d'aromatase au tamoxifène et leurs effets secondaires.

On retient 4 essais princeps sur ce sujet :

L'essai ATAC [54] et l'essai BIG [57] qui ont comparé les inhibiteurs d'aromatase de type 2 au tamoxifène, avec randomisation d'emblée après un traitement locorégional et éventuelle chimiothérapie sur une durée de 5 ans.

L'essai IES [55] comparant l'exemestane au tamoxifène avec randomisation comparant un bras « poursuite tamoxifène » et un bras « exemestane » après 2,5 ans de prise de tamoxifène. Il concernait des patientes n'ayant pas de récurrence à 2,5 ans.

L'essai MA-17 [56] comparant un relai par inhibiteur d'aromatase à un placebo après 5 ans de prise de tamoxifène. Il concernait les patientes en rémission complète.

Ces quatre essais ont montré l'intérêt des inhibiteurs d'aromatase en situation adjuvante. Les résultats de ces études ont mis en évidence une supériorité, bien que modérée, des inhibiteurs d'aromatase sur le tamoxifène. Ainsi les inhibiteurs d'aromatase ont obtenu l'AMM permettant leur utilisation d'emblée.

Malgré la place indéniable des inhibiteurs d'aromatase en situation adjuvante, personne ne se prononce sur un remplacement pur et simple du tamoxifène par les inhibiteurs d'aromatase, comme on a pu le faire pour les situations métastatiques.

Des questions pratiques se posent alors pour les inhibiteurs d'aromatase :

- Quel est le schéma thérapeutique optimum à proposer ?
- Doit-on préférer un mode séquentiel ou un mode continu ?
- Comment gérer les effets secondaires osseux des inhibiteurs d'aromatase ? Quel suivi peut-on proposer aux patientes recevant ce traitement?
- Doit-on associer un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose à l'inhibiteur d'aromatase ou prescrire un SERM comme tamoxifène à la place des inhibiteurs d'aromatase?

Cependant, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a publié un troisième rapport en novembre 2004 concernant l'utilisation des inhibiteurs d'aromatase en situation adjuvante. Elle recommande que pour les femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible, une hormonothérapie adjuvante optimale comporte un inhibiteur d'aromatase soit en traitement initial soit après traitement par tamoxifène.

Aussi des recommandations ont été émises lors de la conférence de consensus St Gallen en janvier 2005, réunissant des experts qui confirment les recommandations précédentes et les précisent avec différentes options envisageables :

- Inhibiteurs d'aromatase seul (anastrozole, létrozole)
- Tamoxifène pendant 2 à 3 ans puis relai par inhibiteur d'aromatase (anastrozole, exemestane)
- Passage à un inhibiteur d'aromatase (létrozole) après 5 ans de tamoxifène.

Une différence pharmacodynamique entre les inhibiteurs d'aromatase est soulignée dans une étude entre létrozole qui serait plus efficace que l'anastrozole pour diminuer le taux sérique d'œstrogène. Par contre, il n'existe pas de résistance croisée totale entre les inhibiteurs d'aromatase permettant ainsi de passer d'une catégorie à l'autre. Mais aucune séquence optimale n'est connue. Actuellement, des publications montrent l'équivalence des molécules sur le plan cancérologique.

On retient qu'il existe des recommandations pour la pratique concernant le bilan à établir à l'instauration du traitement par inhibiteurs d'aromatase, des recommandations pour la réalisation d'ostéodensitométrie, mais aucun consensus clairement établi pour les modalités de suivi avec gestion des effets secondaires et des éléments interférant dans la prise en charge.

II. MATERIEL ET METHODE

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle avec un recul de cinq ans des femmes traitées pour cancer du sein à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL)-Alexis Vautrin en 2006 chez lesquelles le traitement avait comporté une prescription d'inhibiteur d'aromatase en situation adjuvante.

Elle a pour objectif principal d'évaluer le bilan initial à la mise en place du traitement par inhibiteur d'aromatase et d'évaluer le suivi ostéo-articulaire des patientes sous ce traitement.

Les objectifs secondaires sont:

- comparer la prise en charge effective d'une centaine de patientes en se référant aux recommandations décrites dans la littérature.
- proposer un guide de bonnes pratiques pour le suivi osseux des femmes sous inhibiteurs d'aromatase sous forme de logigramme, calendrier de suivi, à l'usage du généraliste.

2. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée à l'ICL, au service des archives sur un échantillon de dossiers de patientes qui répondaient aux critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude.

3. Critères de sélection de la population

La population était définie selon les critères de sélection suivant :

- 3.1. Femmes ménopausées (en aménorrhée depuis plus de 2 ans).
- 3.2. Cancer du sein diagnostiqué au cours de l'année 2006.
- 3.3. Tranche d'âge au diagnostic : de 55 à 75 ans inclus.
- 3.4. Femmes recevant une hormonothérapie adjuvante par inhibiteur d'aromatase d'emblé.

4. Critères de non inclusion de la population

La population ne comprenait pas :

- 4.1. Les femmes en péri-ménopause au moment du diagnostic de cancer du sein (Date des dernières règles datant de moins d'un an).
- 4.2. Les femmes de plus de 75 ans du fait de l'augmentation relative du risque d'ostéoporose post-ménopausique (ostéoporose sénile associée).
- 4.3. Les femmes ayant un cancer au stade métastatique au moment du diagnostic.

5. Mode de recensement des données

Nous avons utilisé le logiciel QLIKVIEW servant pour le pilotage informatique de l'établissement et permettant de croiser les données des dossiers patients, des dossiers de prescription et du registre de l'ICL. Ainsi, a pu être établi un listing des patientes répondant aux critères de sélection de l'étude. Au total, 174 dossiers nous intéressaient. Une partie des dossiers (les plus anciens) était sous format papier donc accessible directement aux archives de l'ICL, et une autre partie des dossiers était numérisée (avec scannage des documents papiers antérieurs), accessible dans le registre informatique intitulé « GED » (Gestion Electronique de Documents).

Les dossiers dont le cancer du sein était bilatéral ont été regroupés en un seul en conservant le stade pTNM le plus élevé et la séquence thérapeutique correspondante.

Sur les 174 dossiers, 5 ont été retirés par manque de données trop important ce qui semblait préjudiciable et non pertinent pour l'analyse statistique.

Nous avons recueilli pour chaque dossier répondant aux critères de sélection de l'étude, les données suivantes dans un tableau Excel. Ces données correspondaient aux critères de jugement de l'étude :

- Femmes âgées de 55 à 75 ans, atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué en 2006 avec présence de RH, stade N+ ou N- associé à des facteurs de mauvais pronostic (selon stade pTNM, grade SBR), répondant ainsi à l'indication d'instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase.
- Le type anapathologique du cancer était donné et nous les avons regroupé en 4 groupes : canalaire infiltrant, lobulaire infiltrant, mixte (canalaire et lobulaire infiltrant) et autres (colloïdes, papillaire...). Aussi, le grade SBR était noté en 1, 2 et 3. Le type de prise en charge initiale était codifié avec A pour « absence de traitement avant la prise en charge à l'ICL » dont A3 : la patiente vient pour avis diagnostique, A5 : la patiente vient pour traitement initial à l'ICL et A8 : la patiente vient pour introduction du traitement et surveillance. A noter, le code B6 pour les patientes venant pour traitement complémentaire en phase initiale.
- Date de chirurgie du cancer du sein en 2006, statut hormonal (RE et RP) et présence de cerbB2
- Séquence de traitement avec inhibiteurs d'aromatase comme traitement adjuvant introduit en 2006-2007. Le code registre était : « C » pour chirurgie, « M » pour chimiothérapie, « A » pour anti-aromatase, et « R » pour radiothérapie.
- Antécédents personnels des patientes : date de ménopause, IMC, activité physique, cancer du sein antérieur, ostéopénie/ostéoporose, pathologie ostéo-articulaire, pathologie impliquant une corticothérapie au long cours, pathologie endocrinienne, prise de THS (durée et date de fin).
- Bilan initial réalisé avant instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase : dosage vitamino-calcique, ostéodensitométrie (ODM).
- La date de début et date de fin du traitement par inhibiteur d'aromatase.
- Tolérance ostéo-articulaire du traitement par inhibiteur d'aromatase : nouveaux symptômes, délai d'apparition par rapport à l'instauration du traitement, prise d'antalgiques, ostéoporose, fracture.
- Événements interférents dans la prise en charge : évolution métastatique osseuse ou autres (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, pose de prothèse totale de hanche...)
- Modifications de prise en charge : arrêt des IA, changement de molécule (Switch), prise de tamoxifène, prise d'antalgiques.
- Traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose : supplémentation vitamino-calcique et/ou biphosphonates.
- Examens réalisés pendant le suivi du traitement : Radiographies, ODM, autres (Scintigraphie osseuse, scanner...).

- Nombre d'ostéodensitométries réalisées sur 5 ans et leurs dates.
- Nombre de consultations (date de la première, date de la dernière) pendant la prise d'IA : à l'ICL, chez le médecin généraliste, chez le rhumatologue et/ou endocrinologue, chez le gynécologue.
- Nombre d'hospitalisations pour complications ostéo-articulaires.
- Décès : date
- Absence de suivi : date des dernières nouvelles (DDN), date de l'évolution de la maladie avec « 1 » pour rémission et « 3 » pour récurrence.

6. Type d'analyse statistique

Il s'agissait d'une analyse descriptive.

La population étudiée a été représentée sous forme d'histogramme par tranche d'âge de 1 an.

En analyse bivariable, pour comparer les groupes de patientes à bas ou haut risque de récurrence, nous avons utilisé le test T de Student pour les données quantitatives et le test du Chi2 de Pearson pour les données qualitatives. Une p-value inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

Les pourcentages de risque cumulé ainsi que le taux de survie sans récurrence ont été calculés selon la méthode non paramétrique de Kaplan Meier. L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel R 2.14 (The R Foundation for Statistical Computing).

III. RESULTATS

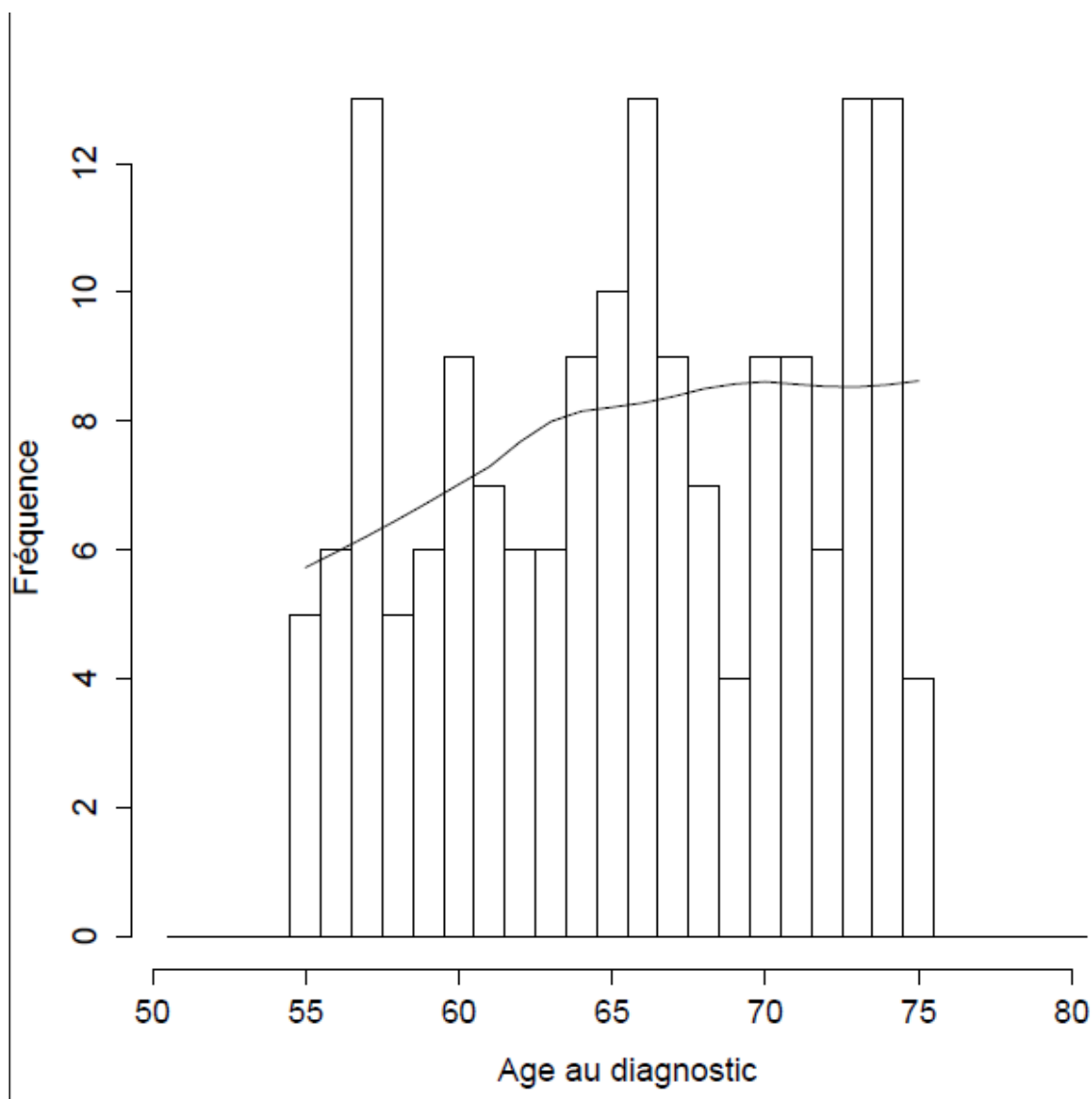
1. Description de la population

1.1. Caractéristiques

L'étude concerne 169 patientes atteintes de cancer du sein diagnostiqué en 2006. Nous avons travaillé sur un large échantillon pour augmenter la représentativité de l'étude. Il s'agissait de femmes appartenant à la tranche d'âge de 55 à 75 ans inclus, ménopausées (en aménorrhée depuis au moins deux ans). Ces femmes avaient reçu une hormonothérapie adjuvante par inhibiteur d'aromatase d'emblée. Le stade M0 était requis au moment du diagnostic.

1.2. Représentation graphique

La population étudiée était homogène comme le montre l'histogramme des âges réalisé.



Le graphique a été réalisé avec des tranches d'âges de 1 année et chaque barre a été centrée sur son âge. La courbe de tendance a été calculée par méthode de régression polynomiale localement pondérée. Cette méthode est dite LOWESS (Locally Weighted Scatter plot Smoothing).

On constate l'incidence croissante du cancer du sein avec l'âge, comme le montre la droite de régression.

1.3. Analyse statistique du type de population

La moyenne d'âge au diagnostic était de 65,5 (5,9) ans.

La moyenne d'âge de la ménopause était de 50,2 (4,7) ans. Pour ce calcul, il y avait 20 données manquantes : elles concernaient soit des patientes qui étaient sous traitement hormonal substitutif (THS) depuis des années sans connaître la date d'instauration, soit des patientes dont on ne connaissait ni la date de la ménopause ni la prise ou non de THS.

La durée de privation hormonale de ces patientes a été de 12,44 (8,8) années en moyenne, ce qui correspondait au délai moyen entre la date de ménopause ou fin du THS et le début de l'hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase. Cette durée est relativement longue pour ces patientes atteintes de cancer du sein, ce qui expose à un risque accru d'ostéoporose.

Concernant les antécédents des patientes, nous nous sommes intéressés aux antécédents d'ostéopénie ou d'ostéoporose corrélés à l'indice de masse corporelle (IMC).

		ATCD ostéopénie/ostéoporose	
		Non	Oui
IMC	< 20	3% (4)	9% (2)
	[20 ; 25 [	26% (38)	30% (7)
	>= 25	62% (90)	52% (12)
	Non renseigné	10% (14)	9% (2)
		100% (146)	100% (23)

On constate pour les faibles masses corporelles (<20), qu'il y a 9% qui présentent des antécédents d'ostéopénie ou d'ostéoporose contre 3% qui n'en ont pas. On observe la tendance inverse pour les fortes masses corporelles (>25) respectivement 52% et 62%. La répartition est plus homogène pour les IMC rentrant dans les normes de l'OMS, c'est-à-dire pour un IMC compris entre 20 et 25, respectivement 30% et 26%.

Nous nous sommes intéressés à l'activité physique des patientes ménopausées. Trop peu de données à ce sujet sont recueillies dans les dossiers ; ce critère n'a donc malheureusement pas pu être analysé.

Concernant le type de cancer, nous avons établi un tableau de répartition en fonction du stade TNM post chirurgical, du grade histo-pronostique SBR, des récepteurs hormonaux et de l'expression de cerbB2.

Caractéristiques tumorales de la population		n = 169
Classification T chirurgical		
pT1		63% (106)
pT2		28% (47)
pT3		3% (5)
pT4		4% (7)
Non évaluable		2% (4)
Envahissement ganglionnaire		
N0		53% (90)
N+		47% (79)
Grade SBR		
1		9% (16)
2		54% (91)
3		36% (61)
Non renseigné		1% (1)
Récepteurs hormonaux		
RO+ RP+		71,6%(121)
RO+ RP-		27,8% (47)
RO- RP+		0,6% (1)
Cerb2		
Non surexprimé		73% (123)
Surexprimé		22% (38)
Non renseigné		5% (8)

On constate que la majeure partie des cancers du sein étudiés sont de petite taille (p T1 : 63%) sans envahissement ganglionnaire dans plus de la moitié des cas (52%), mais de grade histo-pronostique 2 donc répondant bien à la chimiothérapie (54%) voire de grade plus élevé dans 36% des cas. On constate une forte hormono-sensibilité des cancers du sein avec, dans environ $\frac{3}{4}$ des cas, une positivité des deux récepteurs hormonaux et $\frac{1}{4}$ de cas de positivité du récepteur œstrogène uniquement. Quant à la surexpression de cerbB2, qui permet l'instauration d'un traitement ciblé par Herceptin®: 22% le surexprime, ce qui est beaucoup par rapport aux données théoriques de 10-15%.

Pour étudier les données qui nous intéressent, nous avons divisé la population en deux groupes : les patientes à bas risque de récurrence (T1 N0) soit 71 cas et les patientes à haut risque de récurrence (T>1 et/ou N+) soit 98 cas.

2. Constat des données

2.1. Bilan initial

2.1.1. Dosage vitamino-calcique

Il n'y a pas eu de bilan vitamino-calcique dans $\frac{3}{4}$ des cas sur la population entière, que ce soit des patientes à bas ou haut risque de récurrence.

2.1.2. Ostéodensitométrie

On constate que plus d' $\frac{1}{3}$ des cas n'ont pas eu d'ODM dans le bilan initial avant instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase, et ce, quel que soit le groupe de patientes.

2.2. Instauration de l'inhibiteur d'aromatase

2.2.1. Délai entre chirurgie et hormonothérapie

Le délai moyen entre la date de la chirurgie et la date de début de l'inhibiteur d'aromatase est de 5,6 (écart type 2,6) exprimé en mois. Ce délai est plus court pour le groupe de patientes à bas risque : 4,3 (2,5) que pour le groupe à haut risque de récurrence : 6,5 (2,3). Ce délai moyen reste relativement long. Ceci s'explique par les divers traitements que la patiente reçoit entre temps.

2.2.2. Séquençage des thérapeutiques

On a pu distinguer quatre groupes de patientes selon la séquence des traitements. Le groupe le plus important est celui de la séquence chirurgie suivie d'une chimiothérapie +ou-radiothérapie avant l'instauration de l'inhibiteur d'aromatase (noté respectivement C-M-R-A et C-M-A). Ceci concernait environ 57% des cas. Un autre groupe rassemblait les patientes bénéficiant de radiothérapie entre la chirurgie et le début de l'inhibiteur d'aromatase (C-R-A). Cela concernait environ 28% des cas. La séquence chirurgie suivi d'inhibiteur d'aromatase d'emblée ne représentait qu'environ 7%. Le quatrième groupe (5%) concernait les patientes ayant reçu un traitement par Herceptin® avec chimiothérapie précédant ou chevauchant le traitement par inhibiteur d'aromatase.

Ces différentes séquences thérapeutiques peuvent expliquer le délai assez long entre la date de chirurgie et le début du traitement par inhibiteur d'aromatase.

2.3. Evaluation de la tolérance du traitement

2.3.1. Les moyens

Nous avons recueilli les événements ostéo-articulaires observés sous inhibiteurs d'aromatase. Ainsi, on constate que dans près de $\frac{3}{4}$ des cas, un événement ostéo-articulaire est survenu, dont arthralgies dans 63% des cas, ostéoporose induite dans 16% des cas, fracture dans 10% des cas et ostéoporose aggravée dans 3% des cas. A noter que pour les 17 cas de fractures répertoriés, la majorité concerne les poignets (11 cas). La fracture du fémur n'est retrouvée que dans deux cas et une seule fracture vertébrale est observée.

Aussi la tolérance des inhibiteurs d'aromatase a pu être appréciée par la prise ou non d'antalgiques. On constate que moins d' $\frac{1}{4}$ des patientes a eu recours aux antalgiques pendant la durée du traitement par inhibiteurs d'aromatase.

2.3.2. La fréquence

Nous avons répertorié les délais d'apparition des événements secondaires ; Ainsi, on constate que dans plus d' $\frac{1}{4}$ des cas, aucun effet secondaire n'est observé. Dans plus de la moitié des cas, des événements indésirables surviennent dans la première année du traitement par inhibiteur d'aromatase, et environ 11% des événements indésirables surviennent encore durant la deuxième année de traitement. Au-delà de la troisième année, les pourcentages sont moindres. Ces données étaient d'avantage retrouvées dans les observations médicales que les courriers.

2.4. Modification de prise en charge

2.4.1. Arrêt ou Switch ou ajout de traitement

On constate que dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas, il n'y a pas eu de changement de molécule. Le passage à un autre inhibiteur d'aromatase que celui introduit initialement, n'est réalisé que dans 19% des cas. Dans cette situation, on a remarqué que certaines patientes passent d'une molécule à une autre pour ensuite revenir à l'inhibiteur d'aromatase initial car la tolérance est peu modifiée. Le Switch vers le tamoxifène a été rarement constaté (3%). De manière générale, les prescriptions d'inhibiteurs d'aromatase observées chez les patientes prises en charge à l'ICL, se font en mode continu. Rares sont les modes séquentiels (<1%).

La durée de prise d'inhibiteurs d'aromatase a été étudiée en pourcentages cumulés c'est-à-dire en probabilité d'arrêt des inhibiteurs d'aromatase à la date observé dans les dossiers (à 2,3,4 et 5 ans), selon la méthode de Kaplan Meier qui permet de prendre en compte des informations partielles telles que les patientes qui n'ont pas été suivie jusqu'au bout des 5 ans théoriques de traitement par inhibiteurs d'aromatase. Ainsi, on constate qu'il y a plus de probabilité que les patientes arrêtent leur traitement dans le groupe à haut risque, et ceci plus à 5 ans qu'à 2 ans. Ce qui est normal puisque la durée du traitement par inhibiteurs d'aromatase est de 5 ans.

La prescription d'autres traitements a été étudiée et notamment le traitement anti-ostéoporotique.

Presque la moitié des patientes (45%) n'ont eu aucun traitement de supplémentation en prévention de l'ostéoporose. La prescription de biphosphonates associée à une supplémentation vitamino-calcique a été observée dans ¼ des cas. La prescription de vitamine D et calcium seul est retrouvée dans 23% des cas. Quant à la prescription de biphosphonates seuls, elle a été constatée chez 7% des patientes.

Seulement 7% des patientes ont eu un traitement anti-ostéoporotique initié avant la prescription de l'inhibiteur d'aromatase. Le traitement anti-ostéoporotique a été instauré dans près d' ⅓ des cas au cours de la première année de traitement par inhibiteur d'aromatase. Au-delà de la deuxième année d'hormonothérapie, on en observe 11%.

2.4.2.Examens complémentaires

Au cours des cinq années de traitement par inhibiteurs d'aromatase, des examens complémentaires ont été prescrits en fonction de la survenue d'événements pouvant modifier la prise en charge. Ainsi, on relève environ 30% de radiographies réalisées dont 17% du rachis, 4% du bassin et 5% autres. Aussi 22% de scintigraphies osseuses ont été réalisées au cours des 5 années de traitement par inhibiteurs d'aromatase.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la prescription d'ostéodensitométrie chez ces patientes à risque d'ostéopénie et d'ostéoporose. Plus de la moitié des patientes (56%) n'ont pas eu d'ostéodensitométrie sous inhibiteurs d'aromatase.

2.5. Suivi

2.5.1.Réévaluation de l'ODM

Au cours de la première année de traitement par inhibiteurs d'aromatase, 9% des patientes ont bénéficié d'une ostéodensitométrie. La deuxième année, 15% des patientes ont eu une deuxième ostéodensitométrie. Au cours de la troisième année, on relève 11% d'ostéodensitométries réalisées et au-delà de la quatrième année de traitement, 9% des patientes ont bénéficié d'une nouvelle ostéodensitométrie.

2.5.2.Fréquence des examens et consultations

Nous constatons que plus de la moitié des patientes n'ont pas eu d'ostéodensitométrie répétée en cours de traitement par inhibiteur d'aromatase.

Le nombre moyen de consultations de suivi à l'ICL est de 7,1 (écart type 4,5) avec un nombre un peu plus important pour les patientes du groupe à haut risque de récurrence (7,4) contre 6,7 pour les patientes du groupe à bas risque de récurrence. Aussi ce nombre moyen de consultations est élevé du fait de la prise en compte des patientes revues plus fréquemment dans le cadre de leur traitement par Herceptin® concomitant à l'hormonothérapie.

2.5.3. Coordinations des soins

Le recours aux spécialistes s'est fait dans plus d' ¼ des cas auprès des gynécologues, et moins d' ⅓ des cas auprès des rhumatologues et endocrinologues. Ils ont pris en charge les patientes au cours du suivi de leur traitement par hormonothérapie et transmis les données des consultations via un compte rendu. Quant aux médecins généralistes, seulement 8% ont adressé un courrier à l'ICL pendant les cinq années de suivi de ces patientes.

2.6. Constat en fin de traitement

2.6.1. Médiane du suivi

Nous avons calculé la médiane de suivi des patientes sous inhibiteur d'aromatase. Celle -ci est de 4,6 ans depuis l'introduction des inhibiteurs d'aromatase.

La médiane du suivi tumoral est de 3,1 ans. Elle a été calculée avec les données du registre de l'établissement et non les données relevées dans le dossier (notamment la date des dernières nouvelles), puisque notre étude ne s'intéressait pas précisément à la récurrence tumorale des patientes sous inhibiteurs d'aromatase.

Par ailleurs, ce suivi tumoral court pour les raisons statistiques évoquées, peut aussi en partie s'expliquer par une délégation du suivi extérieur à l'ICL (pour cause d'éloignement du domicile de la patiente, de déménagement). Cette délégation du suivi est estimée à 8,3% de notre population étudiée. En général, on constate un retour d'informations.

2.6.2. Evaluation du risque de récurrence à 3 ans.

Le taux de survie ne peut aller au-delà de la médiane de suivi tumoral. Donc la limite fixée pour le calcul du taux de survie est de 3 ans.

La survie sans récurrence a été calculée selon Kaplan Meier : le taux de survie de la population étudiée est de 97.3% à 3 ans avec un intervalle de confiance (à 95% de sûreté) entre 94.7% et 100.0 %.

L'évolution métastatique a été observée dans 5% des cas.

	Patientes à bas risque	Patientes à haut risque	Total	
	71	98	169	p-

				value*
ODM à l'instauration des IA				NS
Non	32% (23)	40% (39)	37% (62)	
Oui	68% (48)	60% (59)	63% (107)	
Dosage vit.D-Ca à l'instauration des IA				NS
Non	75% (53)	73% (72)	74% (125)	
Oui	25% (18)	27% (26)	26% (44)	
Bilan complet à l'instauration des IA				NS
Non	75% (53)	79% (77)	77% (130)	
Oui	25% (18)	21% (21)	23% (39)	
Délai Chirurgie-Début des IA (mois)				< 1E-3
Moyenne(ET)	4.3 (2.5)	6.5 (2.3)	5.6 (2.6)	
Suivi sous IA (années)				
Médiane [10% - 90%]			4,6[1.7-5.0]	
Durée des IA (% cumulé, Kaplan-Meier)				NS
< 2 ans	4.4%	8.9%	6.3%	
< 3 ans	4.4%	12.5%	9.0%	
< 4 ans	7.8%	14.1%	10.5	
< 5 ans	23.6%	34.5%	29.8%	
Changement de molécule observé				NS
Non	79% (56)	76% (74)	77% (130)	
Autre IA	15% (11)	21% (21)	19% (32)	
Switch vers TAM	6% (4)	3% (3)	4% (7)	
Evènement ostéoarticulaire observé sous IA				NS
Non	24% (17)	32% (31)	28% (48)	
Oui	76% (54)	68% (67)	72% (121)	
dont arthralgie	68% (48)	60% (59)	63% (107)	
ostéoporose induite	23% (16)	11% (11)	16% (27)	
ostéop. aggravée	1% (1)	4% (4)	3% (5)	
fracture	11% (8)	9% (9)	10% (17)	
Délai d'apparition des effets secondaires				
Pas d'effet secondaire observé	24% (17)	32% (31)	28% (48)	
1ère année	59% (42)	47% (46)	52% (88)	
2ème année	8% (6)	12% (12)	11% (18)	
>= 3ème année	3% (2)	6% (6)	5% (8)	
Non renseigné	6% (4)	3% (3)	4% (7)	
Patientes sous antalgiques				NS
Non	82% (58)	71% (70)	76% (128)	
Oui	18% (13)	29% (28)	24% (41)	

Patientes sous ttt vitaminique				NS
Non	44% (31)	46% (45)	45% (76)	
vit.D-Ca	20% (14)	26% (25)	23% (39)	
vit.D-Ca + biphosphonates	32% (23)	20% (20)	25% (43)	
Biphosphonates seuls	4% (3)	8% (8)	7% (11)	
Délai de prescription d'une ODM sous IA				
Pas de DMO observée	51% (36)	59% (58)	56% (94)	
1ère année	10% (7)	9% (9)	9% (16)	
2ème année	15% (11)	14% (14)	15% (25)	
3ème année	11% (8)	10% (10)	11% (18)	
>= 4ème année	13% (9)	7% (7)	9% (16)	
Délai de mise sous ttt anti-ostéoporotique après ttt IA				
Pas de ttt observé	44% (31)	46% (45)	45% (76)	
TTT initié avant IA	10% (7)	5% (5)	7% (12)	
1ère année	34% (24)	34% (33)	34% (57)	
>= 2ème année	11% (8)	10% (10)	11% (18)	
TTT mais date non renseignée	1% (1)	5% (5)	4% (6)	
Nb de consultation de suivi à l'ICL				
Moyenne (ET)	6.7 (3.6)	7.4 (5.1)	7.1 (4.5)	
dont aucune consultation	11% (8)	8% (8)	9% (16)	
Retour de consult. MG	8% (6)	7% (7)	8% (13)	
Retour de consult. rhumatologue	31% (22)	31% (30)	31% (52)	
Retour de consult. gynéco	25% (18)	29% (28)	27% (46)	

T de Student pour les données quantitatives, Chi2 pour les qualitatives

Pour la majorité des données étudiées, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patientes à bas et haut risque de récurrence tumorale.

Seul le délai entre chirurgie et début de traitement par inhibiteur d'aromatase a révélé une différence statistiquement significative entre les deux groupes ; nous en avons expliqué la raison précédemment.

IV. DISCUSSION

Avant toute discussion à partir des résultats de cette étude, il convient d'attirer l'attention du lecteur sur certaines limites qui peuvent être opposées au recueil des données.

-des limites induites par la méthode de recueil ont été rencontrées : il s'agissait de l'analyse de dossiers médicaux tenus par différents professionnels de santé participant à la prise en charge des patientes. Ils étaient regroupés au sein d'un seul établissement et le type de support était unique et propre à l'établissement, ce qui est un point fort. Les éléments recherchés n'étaient pas toujours notifiés dans les dossiers. Nous aurions pu cependant compléter ces données manquantes par des appels téléphoniques auprès des patientes et/ou des médecins généralistes, mais ceci posait des difficultés de droit de communication des informations en dehors de l'établissement et cela aurait rallongé considérablement la durée de l'étude. Aussi, nous nous sommes intéressés à des données subjectives telles que la tolérance du traitement (symptômes ostéo-articulaires ressentis par les patientes).

-des limites sont liées à la population de l'étude avec une difficulté à la généralisation. Si le recueil des données s'est effectué dans un seul établissement, l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL)-Alexis Vautrin, celui-ci recrute près de la moitié des patientes de la région Lorraine.

1. Discussion sur la méthode

1.1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude descriptive a pour but de réaliser un constat. Elle a permis une évaluation des pratiques quant au bilan initial et au suivi ostéo-articulaire faits chez des patientes ménopausées atteintes de cancer du sein et bénéficiant d'un traitement adjuvant par inhibiteur d'aromatase. L'étude a été rétrospective sur cinq ans, date de durée théorique de l'hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase.

Nous avons réalisé l'étude à partir de dossiers de patientes prises en charge en 2006 à l'ICL pour leur cancer du sein et nous avons observé les éléments répondant aux objectifs de l'étude jusque fin 2011. La sélection des dossiers a été réalisée à l'aide du logiciel QLIKVIEW intégrant les critères de sélection de notre population. Cette méthode a l'avantage de la rapidité mais la qualité est tributaire de celle du support utilisé. Grâce au logiciel, 174 dossiers ont été rapidement identifiés dans la base de données de l'ICL. Une seconde sélection des dossiers s'est faite ultérieurement lors de l'analyse des données recueillies, éliminant 5 dossiers du fait du manque de données pertinentes pour notre étude.

L'étude s'est intéressée à deux points précis : le bilan initial avant mise en route du traitement par inhibiteur d'aromatase et le suivi ostéo-articulaire des patientes sur cinq ans. Les données sur l'efficacité des inhibiteurs d'aromatase et le risque de récurrence tumoral n'ont pas été précisément étudiés car étant hors de notre sujet. Ce qui a limité la recherche de données à analyser.

Cette étude a permis d'effectuer un recueil rétrospectif de données portant sur les pratiques réelles, grâce au dossier patient et à ses pièces qui a constitué la source (unique) de données liées à la pratique en question.

1.2. Collecte des données

Nous avons établi un listing des données à recueillir dans chaque dossier. Cette collecte des données a été fastidieuse, obligeant à « décortiquer » chaque page du dossier médical pourtant bien classé à l'aide de feuillets aux intitulés d'antécédents, anamnèse, biologie, imagerie, chirurgie, radiothérapie, prescriptions, observations, courriers. Au fur et à mesure, les données étaient intégrées dans un tableau Excel.

Certains éléments étaient notifiés à un endroit du dossier sans être à l'endroit prévu à cet effet. Par exemple, dans la fiche des antécédents, la date de la ménopause n'était pas écrite mais on la retrouvait dans un courrier.

Les courriers de spécialistes différents ne contenaient pas toujours les mêmes informations (complémentaires ou contradictoires) mais de façon exceptionnelle. Le problème d'erreur de transmission ou de transcription des informations s'est alors posé. Un autre constat était que la majorité des données recueillies relevait des courriers de spécialistes et très peu, voire pas, des médecins généralistes (8%).

Les données à collecter concernaient les caractéristiques des patientes (antécédents d'ostéoporose, activité physique, indice de masse corporelle (IMC), date de ménopause, prise de THS...), la description de la pratique du bilan initial (dosage biologique et ostéodensitométrie) et celle du suivi ostéoarticulaire (tolérance, traitement de supplémentation, examens complémentaires...) sur 5 ans.

La diversité des intervenants dans la prise en charge de ces patientes a permis de souligner le travail de qualité de certains, plus sensibilisés que d'autres, à la tolérance de l'hormonothérapie par inhibiteurs d'aromatase. Ainsi, certains dossiers étaient très complets, les bonnes questions ayant été posées au cours des consultations dédiées à la surveillance.

Certains facteurs sont susceptibles d'influencer cette pratique, autrement dit ce sont les facteurs de confusion potentiels. Ainsi, on a pu en relever un : la diversité des intervenants dans la prise en charge des patientes, sous-tendant le problème de coordination des soins et la relation ville-hôpital à travers les courriers retranscrits dans le dossier patient. En effet, il n'y avait pas toujours de trace de bilan initial avec simple dosage biologique vitamino-calcique (non réalisé ou réalisé en ambulatoire par le médecin généraliste mais non transmis ?) Quant au compte-rendu des ostéodensitométries, il n'apparaissait pas systématiquement dans les dossiers. Les résultats étaient par contre notifiés dans les observations et/ou courriers.

Aussi, le recueil de date n'a pas été toujours précis (année connue mais pas le mois...) par exemple pour la date de ménopause ou de fin du traitement hormonal substitutif ; donc nous avons uniformisé au même mois les dates incomplètes pour pouvoir les analyser statistiquement (calcul d'intervalle de temps, délai moyen...).

Le recueil de données effectué a permis de mettre en avant certains aspects, déjà étudiés dans la littérature et qui caractérise la pratique effective des recommandations.

2. Discussion sur les résultats

2.1. Constat

La population étudiée a été représentée de façon homogène par 169 patientes ménopausées ayant répondu aux critères d'instauration des inhibiteurs d'aromatase, avec dans la majorité des cas, des cancers du sein classés p T1NO et de grade histo-pronostique 2, exprimant les deux récepteurs hormonaux.

Le premier constat a été le manque de données renseignées dans les dossiers concernant les antécédents de ces patientes en particulier la date de ménopause. Le poids et la taille, faisant partie de l'examen clinique, n'ont pas été systématiquement contrôlés au début de la prise en charge de ces patientes. Le critère d'activité physique n'a pas été analysé statistiquement, il était non renseigné dans la majorité des cas. On peut supposer que cette donnée soit connue par les médecins généralistes mais l'information n'est pas transmise et la question n'est pas systématiquement posée par les spécialistes.

La population était représentée essentiellement par des patientes en surpoids (IMC>25) ayant des antécédents d'ostéopénie ou d'ostéoporose au moment de leur prise en charge pour le cancer du sein. De plus, 29% présentaient des antécédents d'arthrose et discopathie, et 6% avaient déjà une prothèse orthopédique (hanche ou genou). Les autres antécédents tels que les pathologies rhumatologiques ou endocrinologiques étaient rares : < 2% de polyarthrite rhumatoïde, 2 % d'hyperthyroïdie. Elles n'ont donc pas fait l'objet d'une étude plus approfondie.

Le deuxième constat a concerné le bilan initial avant l'instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase qui n'était pas systématiquement bien conduit. Dans les $\frac{3}{4}$ des cas aucun dosage vitamino-calcique n'a été réalisé et plus d'un tiers des patientes n'ont pas eu d'ostéodensitométrie initiale.

Le troisième constat a été celui de la surveillance ostéo-articulaire qui a été dans l'ensemble bien menée avec des consultations régulières au sein de l'établissement tous les 6 mois en moyenne pendant les 5 années de traitement. Globalement la médiane de suivi à l'ICL de 4,6 années est en faveur d'un bon suivi. Certaines patientes sous aromasine®, étaient incluses dans un protocole dit « ARIES » impliquant une surveillance étroite avec un calendrier de suivi des patientes proposé aux différents intervenants de santé. Il s'agissait de surveillance alternée entre oncologue, gynécologue, radiologue et généraliste avec des dates programmées tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans.

Le suivi s'est réparti entre les différents professionnels de santé mais c'est l'oncologue qui revoyait le plus souvent la patiente. On a constaté que près d'un tiers des patientes ont consulté un rhumatologue et/ou un endocrinologue. En général, il s'agissait de patientes atteintes d'ostéoporose nécessitant la mise en route d'un traitement par biphosphonates ou autres traitements anti-ostéoporotiques et donc une surveillance plus attentive quant aux effets secondaires osseux des inhibiteurs d'aromatase. Des patientes ont aussi consulté le rhumatologue dans $\frac{1}{3}$ des cas dans le cadre de leur suivi de pathologie rhumatismale telle que la polyarthrite rhumatoïde ou pour des difficultés de prise en charge d'arthralgies. A noter 2 cas d'hospitalisation pour ostéoporose sévère nécessitant des perfusions de biphosphonates.

Du point de vue de la patiente, ces consultations régulières sont contraignantes et parfois difficiles à respecter, surtout pour celles qui sont éloignées de l'ICL-Alexis Vautrin. On a constaté dans moins de 10% des cas, une délégation du suivi à l'extérieur de l'établissement.

Ce suivi clinique des patientes s'est concentré avant tout sur la tolérance des inhibiteurs d'aromatase sur le plan ostéo-articulaire. Celle-ci était dans l'ensemble plutôt bonne. Elle a pu être appréciée par la prise ou non d'antalgiques pendant la durée du traitement par inhibiteur d'aromatase. Dans moins de la moitié des cas les patientes étaient sous antalgiques. Dans notre population étudiée, près de $\frac{3}{4}$ des patientes ont eu un événement ostéo-articulaire au cours du traitement. Parmi ceux-ci, la majorité s'est manifestée par des arthralgies (63% des cas) touchant préférentiellement les articulations périphériques (poignets) et le rachis. A noter un nombre non négligeable de fractures (10%) dont la majorité concerne les poignets et une ostéoporose induite dans 16% des cas. Une étude américaine menée en 2007 par Crew et al sur 200 femmes suivies entre mai et septembre 2006 révélait aussi des arthralgies dans 47% des cas [63]. L'impact du surpoids sur la survenue d'arthralgies est retrouvé dans pratiquement toutes les études [64]. Ces éléments soulignent l'importance d'une prévention de ces risques évitables.

Devant ces événements secondaires invalidants et fréquents, des examens complémentaires ont été réalisés. Dans la majorité des cas, il s'agissait de radiographies standards (30%) essentiellement du rachis, de scintigraphies osseuses répétées (17%) et dans moins de la moitié des cas seulement, l'ostéodensitométrie a été réévaluée.

Le délai d'apparition des événements secondaires sous inhibiteur d'aromatase est relativement court car dans plus de la moitié des cas, ils surviennent lors de la première année de traitement. Donc mieux vaut agir en amont d'où l'intérêt du bilan initial effectué de façon systématique orientant la prise en charge médicamenteuse supplémentaire éventuelle. Aussi, la consultation initiale lors de l'introduction de l'inhibiteur d'aromatase est importante pour informer la patiente des effets indésirables et l'éduquer pour l'encourager à poursuivre le traitement et ainsi améliorer sa survie sans récurrence.

Concernant la prescription du traitement anti-ostéoporotique, on constate que dans 45% des cas, aucun traitement n'a été prescrit en prévention. Pour celles qui en bénéficient, il s'agit dans la majorité des cas d'un traitement mixte associant supplémentation vitaminique et biphosphonates mais ceux-ci sont instaurés tardivement après l'introduction du traitement par inhibiteurs d'aromatase.

Aucun événement intercurrent n'a modifié la prise en charge. En effet, dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas, aucun changement de molécule n'a été fait. Ce qui permet de supposer que le traitement est dans l'ensemble bien suivi.

Concernant le suivi tumoral des patientes, l'étude ne s'intéressait pas précisément à l'efficacité des inhibiteurs d'aromatase, qui a été bien démontrée dans de nombreuses études [50,51,52,53,54,55,56] et par là même à la récurrence tumorale sous traitement. Cependant, d'après les données du registre informatique, nous avons calculé cette médiane de suivi tumoral sans tenir compte de la date des dernières nouvelles (qui n'était pas toujours connue) et cette médiane est faible : seulement 3,1 ans. Donc nous n'en tiendrons pas compte.

D'une manière plus globale, les résultats constatés concordent avec les données de la littérature notamment pour l'utilisation des inhibiteurs d'aromatase (indications de prescription) et la survenue des effets secondaires (arthralgies essentiellement).

Cette étude descriptive des pratiques a permis de mettre en avant un manque de rigueur dans le bilan initial réalisé avant l'instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase.

De même, la recommandation de pratique d'une deuxième ODM pendant la prise d'inhibiteur d'aromatase n'est pas suivie correctement puisque seules 15% des patientes ont bénéficié de cette répétition d'ostéodensitométrie au cours de la deuxième année de traitement.

Une autre lacune a été révélée par cette étude : la transmission des informations entre les différents professionnels de santé notamment du médecin généraliste référent vers l'établissement de prise en charge, et la retranscription des données dans les dossiers médicaux des patientes. En effet, nous n'avons pas constaté de courrier du médecin généraliste référent dans les dossiers des patientes pouvant renseigner sur l'observance, la tolérance du traitement et la qualité de vie de ses patientes. Cependant, les médecins généralistes fonctionnent aujourd'hui, pour la plus grande majorité d'entre eux, avec des logiciels informatiques pour recevoir les résultats biologiques et compte-rendus des spécialistes. Ils pourraient aussi s'en servir comme communication avec les hôpitaux.

2.2. Liens entre résultats et recommandations

Puisque notre étude a été réalisée sur des dossiers de patientes prises en charge en 2006, du fait du recul de 5 ans nécessaire à l'analyse du suivi du traitement par inhibiteur d'aromatase, nous nous sommes basés sur les recommandations de 2006.

Toute pratique repose sur la prise en compte de référentiels, recommandations, conférence de consensus... Ainsi, les thèmes abordés dans notre étude tels que l'ostéoporose post-ménopausique, et l'hormonothérapie du cancer du sein font appel à des référentiels guidant la prise en charge.

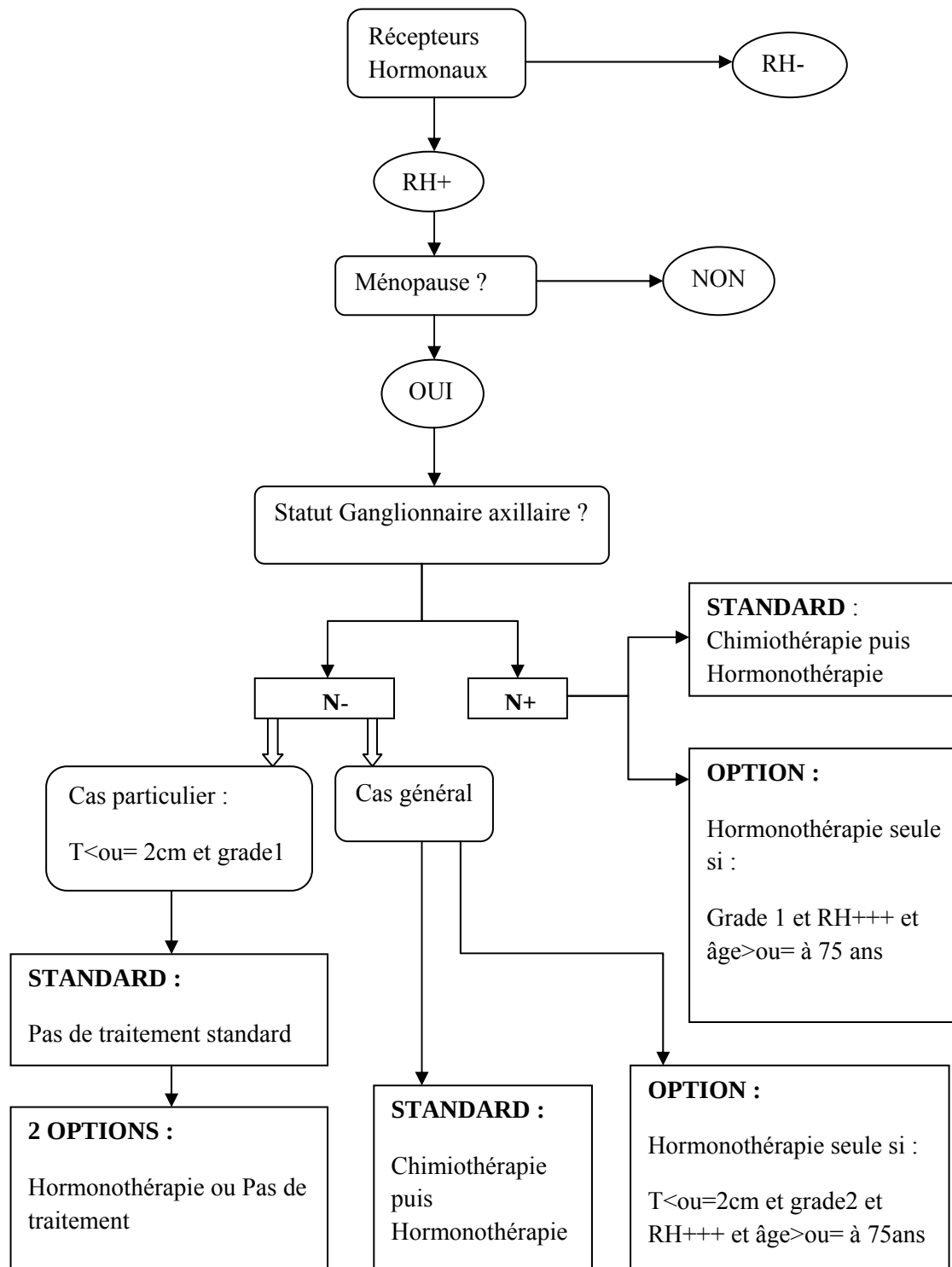
Les recommandations essentielles régissant la prise en charge de l'ostéoporose sont celles de la haute autorité de santé (HAS) regroupant l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [42,43], de la société française de rhumatologie (SFR) et du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) [66,67,68] et concernant le traitement, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) [34,41].

Pour les principes de prise en charge du cancer du sein, nous nous sommes basés essentiellement sur le référentiel sein du réseau ONCOLOR édité en mars 2006 et l'institut national du cancer (Inca) avec le plan cancer [1, 6,7].

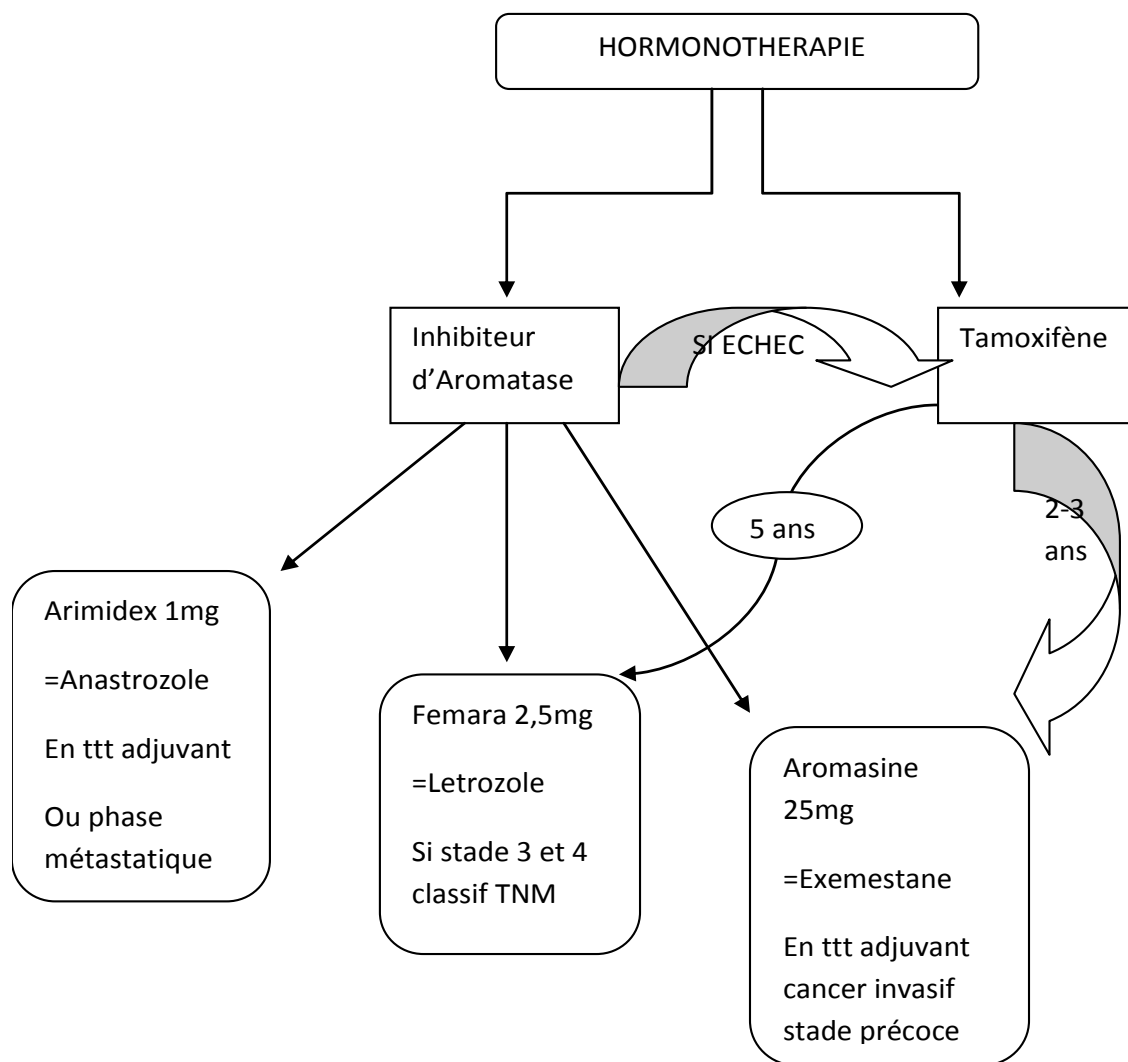
D'après le référentiel sein 2006, il n'y a pas d'indication d'hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont négatifs. Les résultats de notre étude montrent bien que la positivité des récepteurs est systématique avec dans 72% des cas les deux récepteurs positifs et 28% de récepteur œstrogène positif seul. Cette connaissance du statut des récepteurs hormonaux est une valeur prédictive de la réponse aux traitements anti-hormonaux. Le principe du traitement repose sur la suppression de l'action des œstrogènes au niveau des récepteurs. On distingue deux méthodes en période de post-ménopause : la suppression des œstrogènes par inhibiteurs d'aromatase (stéroïdiens ou non stéroïdiens), et la compétition avec les œstrogènes par le Tamoxifène (SERM).

Les indications de l'hormonothérapie après la ménopause sont les suivantes : le traitement initial par inhibiteur d'aromatase est instauré à raison de un comprimé par jour pendant cinq ans avec comme conseil de réaliser une ostéodensitométrie avant l'instauration. Si la tolérance, en particulier ostéoarticulaire, rend la prise difficile, il est possible de passer au Tamoxifène en respectant les contre-indications. Il n'y a pas de limite d'âge pour la mise en route de l'hormonothérapie chez les patientes N+, mais la limite est fixée à 75 ans pour les patientes N- sauf s'il y a des facteurs de mauvais pronostic, et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Notre population n'était pas concernée par cette limite d'âge.

Ces indications peuvent être résumées par les logigrammes suivant :



Logigramme 1 (référentiel Oncolor 2006) : Stratégie thérapeutique générale.



Logigramme 2 (indication HAS) : Modalités d'administration de l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie étudiée a été essentiellement les inhibiteurs d'aromatase. Le Tamoxifène n'a été que rarement retrouvé dans les séquences thérapeutiques des patientes prises en charge. Le mode séquentiel est pourtant possible comme le suggèrent les recommandations. Mais l'étude n'a porté que sur un seul établissement (ICL) ne pratiquant (dans la majorité des cas) que le mode continu (peu de relai entre anti-aromatase et Tamoxifène constaté : 4%).

L'HAS a émis un avis sur les médicaments commercialisés qui sont les inhibiteurs d'aromatase.

Pour le Femara® 2,5 mg =létrozole, dont l'AMM date du 24/07/1997, un avis a été émis en janvier 2005 concernant la population cible de ce traitement. Elle correspond aux patientes ménopausées présentant un cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé (stade 3) et métastatique (stade 4) de la classification TNM élaborée par l'AJCC (American Joint on Committee on Cancer).

Pour l'Arimidex® 1 mg =anastrozole (AMM le 27/12/1997), un avis a été émis en novembre 2005 pour le proposer soit en traitement adjuvant soit à un stade avancé du cancer du sein. En traitement adjuvant, la durée recommandée est de 5 ans. La commission de la transparence conclut à deux stratégies thérapeutiques en fonction de la situation :

-Dans le cancer du sein localisé avec récepteurs hormonaux positifs, le traitement adjuvant comporte une hormonothérapie faisant suite dans la majorité des cas à une chimiothérapie (57% des cas dans notre population étudiée). La durée d'hormonothérapie communément admise sur la base des études conduites en adjuvant avec le Tamoxifène est de 5 ans. Après la ménopause, le Tamoxifène ou les inhibiteurs d'aromatase peuvent être utilisés. La supériorité de l'inhibiteur d'aromatase anastrozole (Arimidex®) par rapport au Tamoxifène et à l'association des deux a été prouvée dans un essai clinique de phase 3 [50]. D'autres études suggèrent que les inhibiteurs d'aromatase peuvent être utilisés à la suite de 2-3 ans (pour l'exemestane) ou de 5 ans (pour le létrozole) de traitement par Tamoxifène [55,56].

-Dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées, le traitement hormonal de première intention fait appel aux anti-oestrogènes : Tamoxifène ou à un inhibiteur d'aromatase indiqué en première intention (anastrozole ou létrozole). En première ligne, les inhibiteurs d'aromatase montrent une efficacité supérieure à celle du Tamoxifène. L'utilisation du Tamoxifène est en pratique réservée en seconde ligne après échec de l'inhibiteur d'aromatase.

Pour l'Aromasine ® 25 mg = exemestane, dont la date de l'AMM est le 19/11/1999, un avis de la haute autorité de santé a été émis en juillet 2006 concernant ses indications. Ainsi, il est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs oestrogéniques positifs chez la femme ménopausée, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans de Tamoxifène. L'indication se fait donc selon un schéma séquentiel combinant le Tamoxifène puis l'Aromasine®. Chez les patientes traitées depuis 2-3 ans avec succès par Tamoxifène, le traitement séquentiel a été plus efficace qu'un traitement par Tamoxifène poursuivi 5 ans [54].

Cependant, les données cliniques actuelles ne permettent pas de positionner le traitement séquentiel par rapport à un traitement continu par inhibiteur d'aromatase pendant 5 ans ou par rapport à un traitement par Tamoxifène pendant 5 ans relayé par Femara®.

D'après la commission de transparence de l'HAS 2005, l'Aromasine® devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur dans le cas des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Sinon chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par Aromasine® devra être maintenu jusqu'à une durée totale de 5 ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (Tamoxifène suivi d'Aromasine®). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.

Dans notre étude, la majeure partie des patientes ont reçu en première intention un inhibiteur d'aromatase de type 2 (non stéroïdien): l'Arimidex® est celui le plus prescrit (dans 70% des cas), puis le Femara® est en deuxième position avec 24% des cas de prescription en première intention. L'Aromasine® n'est retrouvé que dans moins de 4% des cas. De même la séquence thérapeutique Tamoxifène avec relai par Aromasine® n'est observée que dans moins d'1% des cas.

Ainsi, on constate qu'en pratique il y a une diminution du nombre de patientes ayant reçu entre deux et trois ans de Tamoxifène du fait de l'utilisation accrue d'inhibiteur d'aromatase en première intention. Ceci peut s'expliquer par les nombreuses études montrant une efficacité supérieure des inhibiteurs d'aromatase par rapport au Tamoxifène [50,51,52,53,54,55,56].

En effet, des données sont issues des études comparatives de phase 3, randomisée en double aveugle. L'une d'entre elles concernait des patientes qui devaient avoir eu un traitement adéquat du cancer primitif ayant inclus une radiothérapie post-opératoire en cas de chirurgie conservatrice. Les patientes pouvaient avoir reçu une chimiothérapie néo adjuvante. Le critère principal de jugement de l'efficacité était la survie sans maladie. Les critères secondaires de jugement étaient la survie globale, l'incidence de cancer du sein controlatéral et la tolérance. Le protocole prévoyait aussi d'évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie, la trophicité utérine, la densité minérale osseuse et l'incidence des fractures osseuses.

Ainsi l'étude IES a évalué la qualité de vie des patientes. Durant une période de deux ans, aucune différence en terme de qualité de vie n'a été mise en évidence dans les deux groupes d'étude. A noter que l'exemestane (aromasine®) comparé au tamoxifène est associé à une plus grande incidence d'arthralgies et d'ostéoporose. Mais l'incidence de fracture ne diffère pas.

Quant à l'étude comparative BIG-1-98, elle permet de préciser l'apport éventuel d'un traitement séquentiel par rapport aux autres options thérapeutiques possible, dont celles du mode continu d'inhibiteur d'aromatase pendant cinq ans. Ainsi, le létrozole a en plus une indication chez les patientes qui ont reçu cinq ans de tamoxifène.

Ces études ont comparé avant tout l'efficacité des molécules d'inhibiteurs d'aromatase par rapport au tamoxifène et en parallèle, les effets secondaires graves de type embolie pulmonaire, cancer de l'utérus redoutés avec le tamoxifène. Mais on retrouve peu d'études sur les effets des inhibiteurs d'aromatase, sur la qualité de vie des patientes qui subissent une déplétion oestrogénique majeure en plus de leur état de carence lié à la ménopause.

L'étude de Oberguggenberger *et al* menée à l'hôpital universitaire de Innsbruck, a pu montrer, grâce à l'utilisation d'outil de mesure type questionnaire d'auto-évaluation rempli par les patientes elles-mêmes, des taux discordants avec ceux des études « princeps » concernant les douleurs articulaires : 59,6% rapportées dans l'étude contre 20,3% (essai BIG 1-98) et 35,6% (essai ATAC).

Notre étude a permis de constater dans notre population, que plus de la moitié de nos patientes ont eu des arthralgies sous ce traitement. Ce dernier pouvant être un facteur limitant important de tolérance au quotidien, altérant la qualité de vie. Arthralgies et syndrome musculo-squelettique peuvent être la cause d'arrêt précoce du traitement par les patientes et justifient un changement de thérapeutique. Ces effets secondaires posent le problème d'observance à long terme chez des patientes de bon à très bon pronostic qui ont une survie longue après leur cancer. La consultation initiale de mise en place de l'hormonothérapie a donc un intérêt majeur, permettant d'augmenter les taux de prise des traitements et leur observance. Mais il faut aussi un suivi et un accompagnement au cours du temps car ces patientes peuvent arrêter leur traitement du fait d'une lassitude, ou d'un manque de motivation lié à la disparition de la crainte de récurrence.

Les patientes que nous avons étudiées ont reçu leur hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase en période de ménopause confirmée soit après 2 ans d'aménorrhée. La moyenne d'âge à la ménopause de la population étudiée a été de 50,2 ans avec un écart type de 4,7 ; c'est l'âge moyen retrouvé dans la littérature, l'âge au diagnostic de nos patientes a été de 65,5 ans, ce qui est dans la fourchette d'âge du pic d'incidence du cancer du sein.

Ces patientes sont à risque d'ostéoporose du fait de leur âge et de leur carence oestrogénique liée à la ménopause. Certaines ont bénéficié de traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) pendant quelques années couvrant ainsi les risques osseux mais majorant le risque de cancer du sein hormonodépendant. La durée de privation hormonale (délai entre ménopause et hormonothérapie) calculée chez nos patientes a été de 12,44 années en moyenne en tenant compte de la prise de THS. Les patientes ont donc été carencées en œstrogène pendant de nombreuses années, ce qui laisse le temps de développer des problèmes ostéoarticulaires du fait des modifications de la densité minérale osseuse. Cette dernière subit en effet des variations au cours de la vie avec notamment une baisse qui s'opère quelques années avant la ménopause et qui se poursuit pendant environ 10 ans au rythme de 1 à 2% /an. Il est donc important de prévenir ce risque d'ostéoporose chez les patientes ménopausées. Cela est d'autant plus important que ces patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie aux risques ostéo-articulaires, dans le cadre de la prise en charge de leur cancer du sein. Ainsi, il faut tenir compte à la fois des recommandations de prescription des inhibiteurs d'aromatase et des recommandations de prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

D'après les recommandations de l'HAS 2006, la prévention de l'ostéoporose passe par les règles hygiéno-diététiques que sont l'activité physique, les apports vitamino-calcique, la lutte contre le tabac et l'alcool, et le maintien de poids et IMC normaux [43].

En effet, chez la femme ménopausée, l'exercice ralentit la diminution de densité minérale osseuse. Et en plus du bénéfice sur la masse osseuse, l'exercice entretient la musculature et l'équilibre, éléments importants chez les personnes âgées, qui permettent de diminuer le risque de chute et de fracture.

Concernant les apports vitamino-calciques recommandés, ils sont identiques chez l'adulte et le sujet âgé et le sujet jeune, à savoir l'équivalent de trois produits laitiers par jour. Dans la population générale, ces apports sont suffisants mais en cas de carence d'apport, une supplémentation médicamenteuse doit être entreprise. Il est plus courant de constater une carence en vitamine D qu'une carence en calcium. Pour le savoir, un dosage biologique doit être réalisé en préventif devant une pathologie ou un traitement exposant à une carence en vitamine D (malabsorption, insuffisance hépatique...) et en curatif, dans le cas d'ostéoporoses avérées et avant un traitement par biphosphonates. Le dosage de vitamine D n'est pas justifié au-delà de 65 ans mais la supplémentation est conseillée car la prévalence des carences est très élevée et le traitement est sans danger.

Dans notre population, l'âge des patientes au diagnostic de cancer du sein était en moyenne de 65,5 ans, donc le dosage de vitamine D n'était pas systématiquement nécessaire mais la supplémentation devait être entreprise chez ces patientes ménopausées, à risque d'ostéoporose. Or, seulement 23% de supplémentation vitamino-calcique a été observée. Quant au traitement mixte associant supplémentation vitamino-calcique et biphosphonates, il a été observé dans 1/4 des cas alors que le pourcentage de prise de biphosphonates seul était tout de même de 7%. Pourtant, le dosage de la vitamine D est recommandé avant d'entreprendre un traitement anti-ostéoporotique tel que les biphosphonates car on note une moindre réponse à ces traitements quand les stocks de vitamine D sont insuffisants, le taux nécessaire étant de 30 à 40ng/ml [66].

Le dosage de la vitamine D est donc lié à la connaissance d'une ostéoporose, ce qui sous-entend la réalisation d'une ostéodensitométrie.

Avant tout, la démarche diagnostique de l'ostéoporose comporte un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de facteurs de risque de l'ostéoporose et de ses complications. Avant la réalisation de l'ostéodensitométrie, on préconise la recherche de pathologies ostéo-fragilisantes responsables d'ostéoporose secondaire, justifiant alors d'autres examens complémentaires. Ces données étaient recueillies de façon aléatoire dans les dossiers des patientes car toutes n'ont pas eu de bilan endocrinologique initial. Les causes tumorales (fractures sur métastases osseuses) sont aussi à éliminer. Ainsi, dans notre population étudiée, dans le bilan d'extension des cancers du sein, on constate qu'une scintigraphie osseuse a été systématiquement pratiquée à la recherche de métastases osseuses, et a été parfois répétée en fonction de l'évolution clinique des symptômes.

La prescription d'une ostéodensitométrie initiale permet d'évaluer la densité osseuse de départ et d'apprécier le risque de fracture. Le résultat d'ostéodensitométrie est inversement proportionnel au risque de fracture car plus la valeur du T score est basse, plus le risque de fracture est élevé. Le dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie est remboursé sous certaines conditions chez les femmes de plus de 50 ans. [43]

Dans la pratique, on a constaté que sur la population étudiée, plus d'un tiers des patientes n'ont pas eu d'ostéodensitométrie dans leur bilan initial avant instauration de l'inhibiteur d'aromatase. Parallèlement, 16% de cas d'ostéoporose ont été rapportés au cours de l'hormonothérapie sur 5 ans et dans 3% des cas, l'ostéoporose s'est aggravée sous inhibiteur d'aromatase.

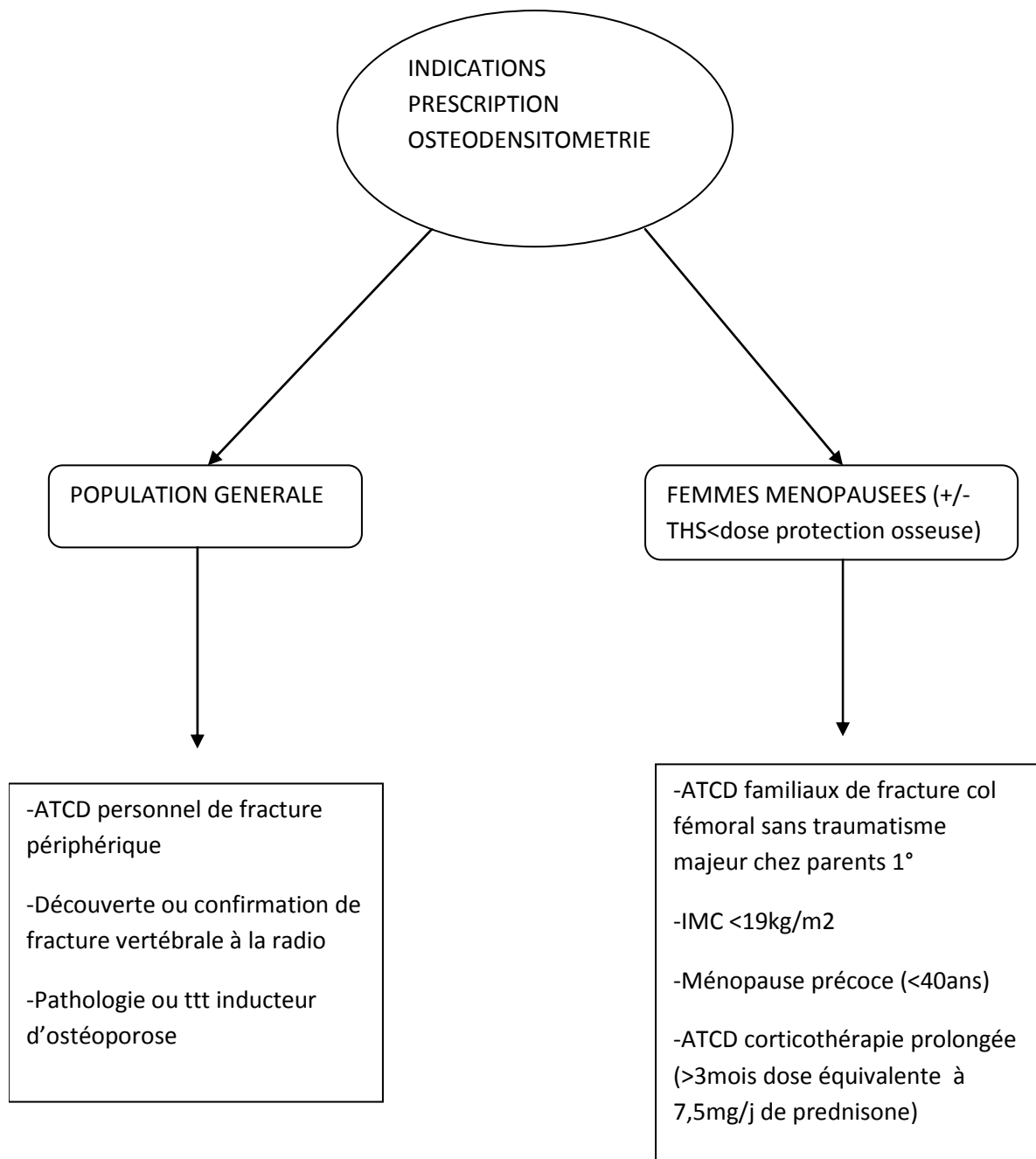
Ces données concernant le bilan initial effectivement réalisé nous interpellent car les recommandations sont claires : il faut évaluer le risque de carence vitamino-calcique et connaître le degré de minéralisation osseuse chez les patientes ménopausées et qui vont bénéficier d'un traitement par inhibiteur d'aromatase [19,21,62].

D'après les recommandations HAS [43], les indications de l'ostéodensitométrie concernent deux catégories de patients : la population générale (indications valables quelque soit l'âge et le sexe) et la femme ménopausée (indication spécifique). Notre étude concernait des femmes ménopausées (y compris celles sous traitement hormonal substitutif à dose inférieure à celle pour la protection osseuse) recevant un traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose, donc elles relèvent de la prescription de l'ostéodensitométrie.

Dans la population générale, une ostéodensitométrie peut être prescrite en cas de signes d'ostéoporose (antécédents personnels de fractures périphériques hors rachis cervical, crâne, orteils et doigts) et découverte ou confirmation radiologique de fracture vertébrale. Une densitométrie osseuse peut être prescrite en cas de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose. C'est le cas des corticothérapies systémiques de plus de trois mois consécutifs à une dose d'équivalent prednisone supérieure ou égale à 7,5mg/j, mais aussi les hormonothérapies telles que les inhibiteurs d'aromatase.

Les indications supplémentaires par rapport à la population générale sont les antécédents familiaux de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez les parents du premier degré, un indice de masse corporel inférieur à 19kg/m², une ménopause précoce (avant 40 ans quelque soit la cause).

A noter que les autres facteurs de risque de densité osseuse basse tels que le poids, l'âge, l'alcool et le tabac ne peuvent pas faire partie des indications d'ostéodensitométrie car ils n'ont pas de seuil fracturaire connu.



Logigramme 3 (HAS 2006) : Critères généraux de prescription d'une première ostéodensitométrie.

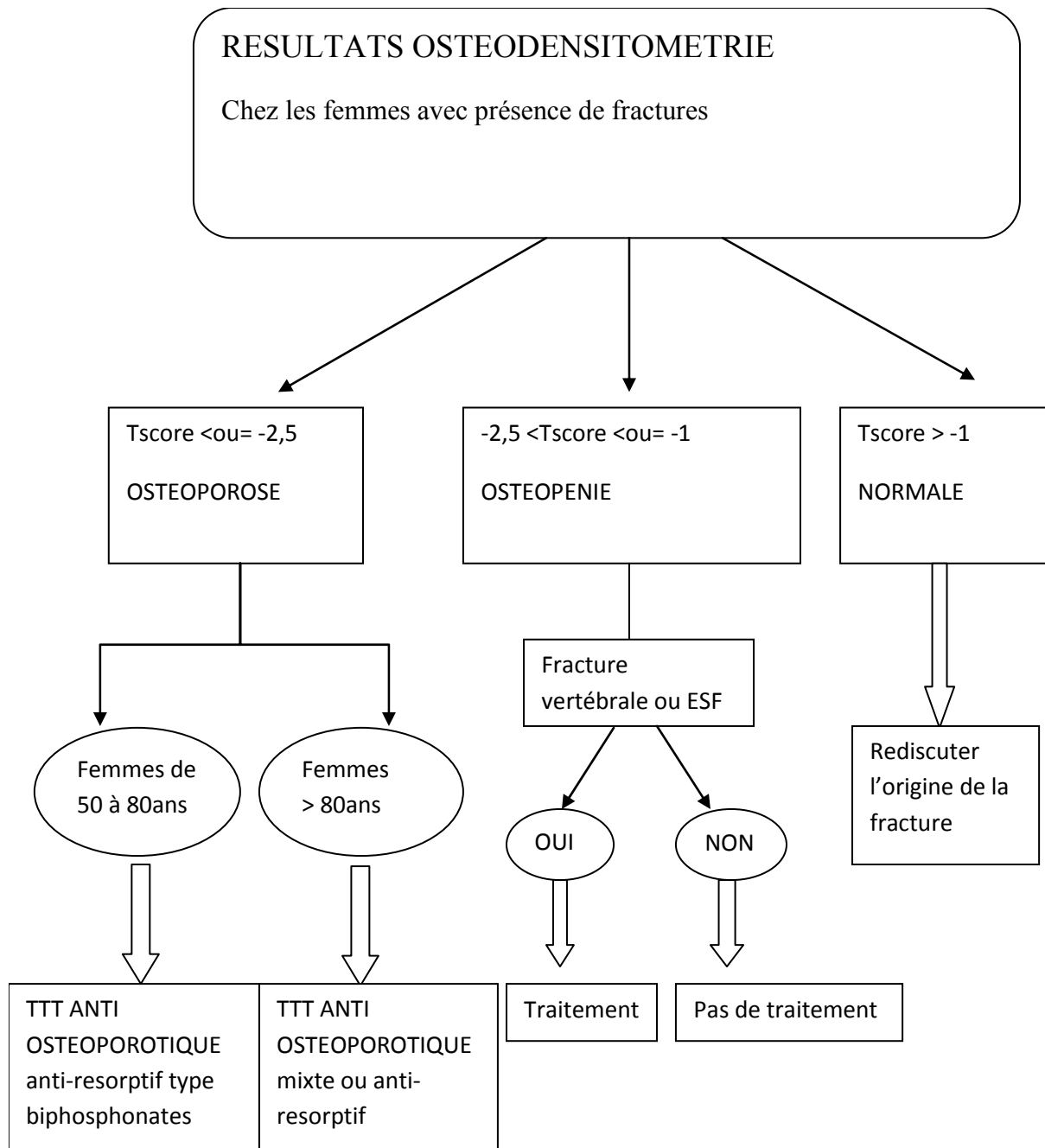
D'après le référentiel sein 2006, une deuxième ostéodensitométrie est conseillée après 2-3 ans de traitement par inhibiteur d'aromatase. Les recommandations HAS de l'ostéoporose ne prévoient pas de deuxième ostéodensitométrie de manière systématique. Elle doit être justifiée par une éventuelle modification de prise en charge [43]. Il est important de diagnostiquer une ostéoporose pour la traiter de façon précoce et ainsi éviter les conséquences graves que sont les fractures. Le diagnostic repose sur des critères cliniques associés aux critères densitométriques. Pour estimer les risques fracturaires des patientes, il faut prendre en compte les facteurs de risques* dans la décision thérapeutique.

Facteurs de risques indépendants de la densité minérale osseuse	Facteurs de risques liés à la densité minérale osseuse
- Age - Antécédents personnels de fracture - Corticothérapie ancienne ou actuelle - Antécédents de fracture extrémité supérieure du fémur chez un parent du 1^{er} degré - Baisse d'acuité visuelle (risque de chute) - IMC <19 - Trouble neuro-musculaire ou orthopédique - Tabagisme actif - Mauvais état de santé (> 3 maladies chroniques) - Hyperthyroïdie, polyarthrite rhumatoïde - Cancer du sein - Augmentation du remodelage osseux	- Ménopause précoce - Aménorrhée primaire ou secondaire - Immobilisation prolongée - Carence vitamino-calcique

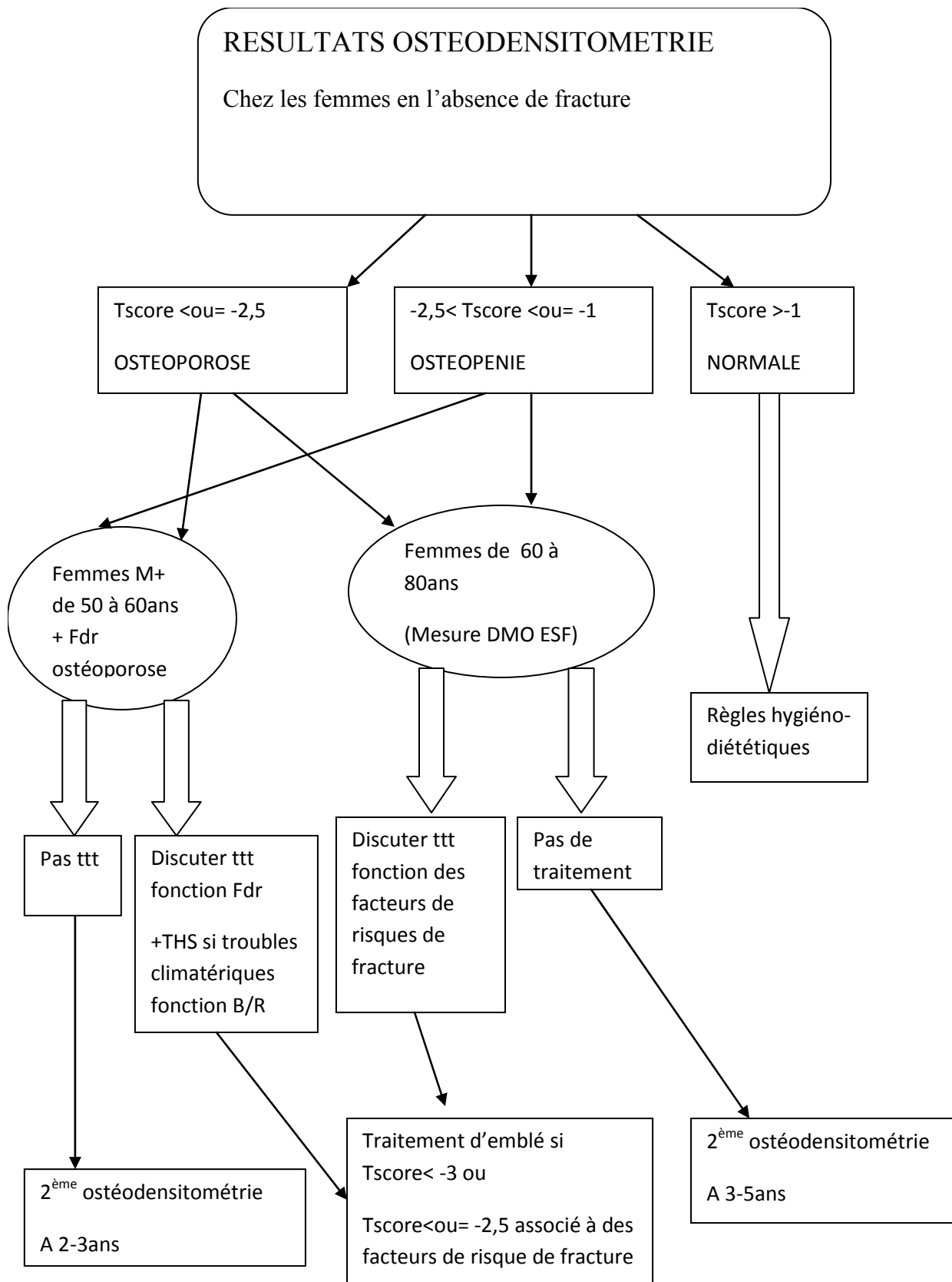
Tableau 3 : (HAS 2006) facteurs de risques fracturaires

Le cas de nos patientes atteintes de cancer du sein sous hormonothérapie est un facteur de risque qui motive une prise en charge précoce et adaptée avec traitement préventif et curatif de l'ostéoporose post-ménopausique.

Concernant les résultats de l'ostéodensitométrie, ils sont à interpréter en fonction de la clinique et notamment de la présence ou non de fracture. Les logigrammes (4 et 5) suivants résument la conduite à tenir.



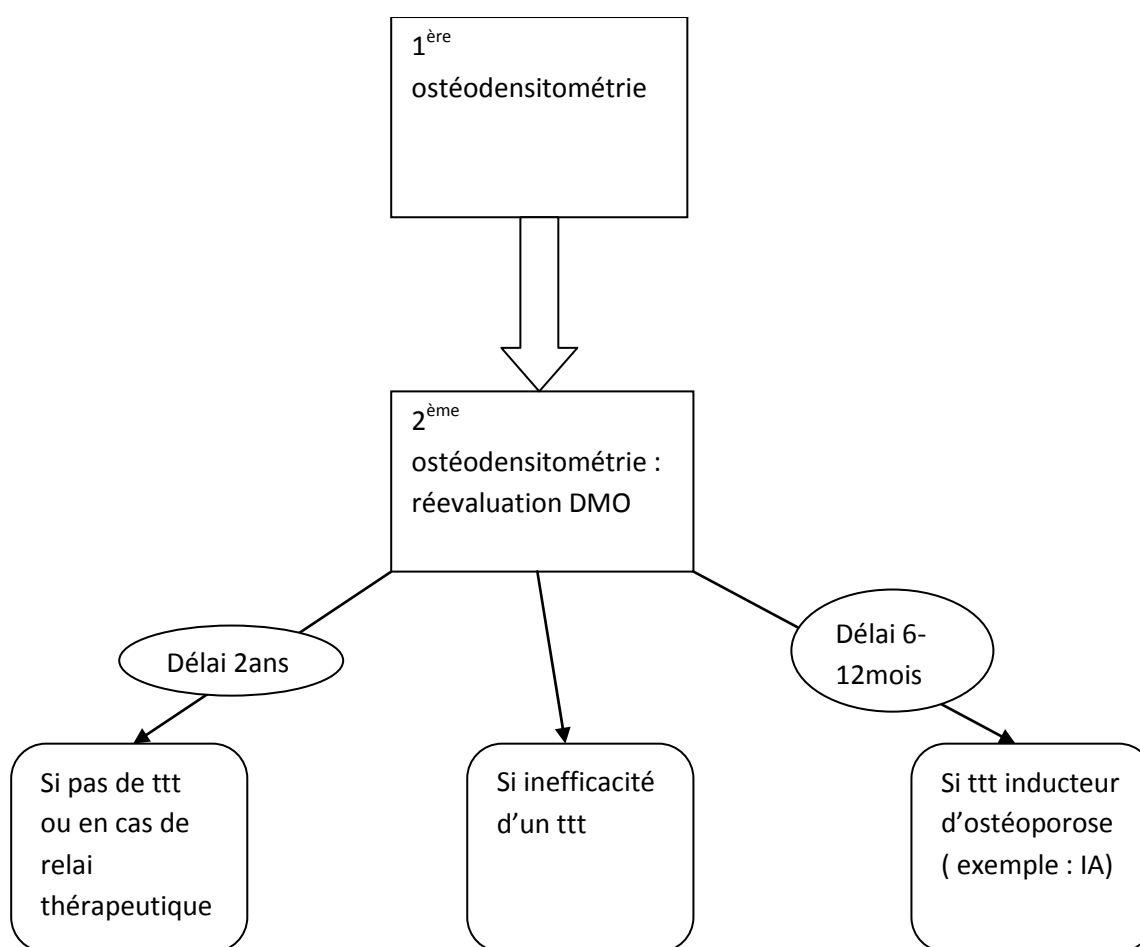
Logigramme 4 : Conduite à tenir devant les résultats d'ODM en présence de fracture.



Logigramme 5 : Conduite à tenir devant les résultats d'ODM en l'absence de fracture.

Concernant le suivi des patientes, l'ostéodensitométrie a peu d'indications : la fréquence de répétition de cet examen est variable en pratique. Cependant, certaines situations nécessitent une réévaluation du risque fracturaire, ce qui peut alors conduire à la réalisation d'une seconde ostéodensitométrie. C'est le cas des femmes ménopausées dans deux indications : à l'arrêt d'un traitement anti-ostéoporotique en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable et quand un traitement n'a pas été mis en place à la première ostéodensitométrie (révélant une valeur normale ou ostéopénie). Une seconde ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après, en fonction de nouveaux facteurs de risque. Dans plus de la moitié des cas, on a constaté dans notre population étudiée, qu'une valeur normale ou ostéopénie était retrouvée lors de la première ostéodensitométrie, et ces patientes ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique. La décision de répéter cet examen repose uniquement sur un accord professionnel. Il faudrait des évaluations plus approfondies pour étudier de manière précise chaque situation susceptible de nécessiter une réévaluation de l'ostéodensitométrie.

Le logigramme suivant résume les cas de réalisation de deuxième ostéodensitométrie selon les recommandations du Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses (GRIO).



Logigramme 6 : Conditions de prescription d'une 2^{ème} ODM.

Dans notre étude, nous avons constaté que moins de la moitié des patientes ont eu une répétition de l'ostéodensitométrie au cours de leur traitement par inhibiteurs d'aromatase. Seul 15% des patientes ont eu une seconde ostéodensitométrie au cours de la deuxième année de traitement et 11% à la troisième année. Pourtant d'après le référentiel sein d'Oncolor, une seconde ostéodensitométrie est recommandée 2-3 ans après l'initiation de l'hormonothérapie pour détecter et traiter une éventuelle ostéoporose qui n'aurait pas été détectée initialement. Et ceci apporterait des données objectives sur la tolérance du traitement, tout en tenant compte de la clinique. En effet, la surveillance du traitement par inhibiteur d'aromatase se base essentiellement sur des données subjectives que sont les symptômes rapportés par les patientes tels que les arthralgies, raideurs matinales, et le niveau de leur qualité de vie estimé. Ces éléments sont importants à prendre en compte et doivent être placés dans leur contexte personnel, car ils conditionnent la compliance au traitement. Mais la fréquence réelle de tous ces symptômes au sein des populations traitées reste difficile à évaluer en raison du recueil aléatoire des données.

Les médicaments anti-ostéoporotiques sont un élément de réponse possible pour maîtriser le risque fracturaire. Mais cela oblige encore les patientes à une observance médicamenteuse contraignante pour certaines qui ont déjà subi beaucoup de traitements pour lutter contre leur cancer du sein. Et souvent, ces femmes âgées ont déjà une poly médication du fait des autres pathologies dont elles sont atteintes. Tous ces éléments sont à prendre en compte dans la prise en charge au long cours de ces patientes. Aussi, le suivi rapproché de ces patientes est important pour les soutenir, les éduquer au traitement, ce qui est nécessaire à une bonne observance thérapeutique.

Le traitement par biphosphonate fait partie des réducteurs de résorption osseuse. C'est le traitement de première intention de l'ostéoporose post-ménopausique. Il occupe une place essentielle dans la prise en charge du cancer du sein. Il permet d'une part de réduire la perte osseuse et le risque de fracture liés à la carence oestrogénique induite par les traitements adjuvants chimiothérapiques ou hormonaux par inhibiteur d'aromatase notamment. D'autre part, il est aussi intéressant en traitement adjuvant des maladies métastatiques pour diminuer les événements osseux, et dans les formes avancées de cancer du sein.

3. Evolution des recommandations

3.1. Nouveau référentiel sein 2012

Les indications d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées se résument à la prescription d'inhibiteur d'aromatase d'emblée pendant cinq ans quelque soit le type (stéroïdien ou non stéroïdien), ou en relai pendant au moins deux ans et demi après cinq ans de tamoxifène pour les patientes N+ ou N- avec des facteurs de mauvais pronostic. Les facteurs de mauvais pronostic sont la taille supérieure à 1cm et stade pTNM supérieur à pN0 et score SBR supérieur à 1 et présence d'embolies et marqueur Ki67 supérieur à 10%.

Aussi, une ostéodensitométrie est clairement recommandée au début du traitement par inhibiteur d'aromatase et répétée à deux ans dans le cadre de la surveillance. En cas de problème de tolérance, un Switch vers le tamoxifène peut être proposé en fonction des antécédents de la patiente.

Dans le cadre de la surveillance générale des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein, les recommandations du référentiel sein d'Oncolor mettent en exergue le principe de coordination des soins entre les différents intervenants de santé. En effet, la surveillance est effectuée de façon alternée par les oncologues, gynécologues, radiologues et médecins traitants en veillant à la répartition régulière dans l'année, à une circulation documentée des informations, et à une cohérence entre les intervenants.

La surveillance alternée comprend un examen clinique tous les six mois pendant cinq ans puis une fois par an sans limite de date. A chaque consultation, l'interrogatoire est primordial, notamment pour déceler les problèmes de tolérance du traitement voire de non observance thérapeutique. Il permet aussi d'apporter des informations sur le contexte psychologique des patientes, leur mode de vie, activité physique, alimentation, afin de cibler au mieux la prise en charge. Ces informations souvent mieux connues par le médecin traitant doivent être rapportées aux autres intervenants.

L'examen clinique comprend l'état général de la patiente, l'examen gynécologique complet avec contrôle du sein opéré et du sein controlatéral. Les examens complémentaires prescrits dans le cadre de la surveillance du cancer du sein comprennent une mammographie plus ou moins une échographie six mois après la fin de radiothérapie puis une fois par an. Une IRM mammaire peut être prescrite dans le diagnostic de récurrence si une anomalie douteuse est détectée. Aucun autre examen d'imagerie n'est en théorie nécessaire sauf en cas de signe clinique évocateur. C'est ce que nous avons constaté dans la pratique de notre population étudiée. De nombreuses radiographies ont été prescrites devant les plaintes répétées d'arthralgies des patientes sous inhibiteurs d'aromatase. Les principales radiographies réalisées étaient celles du rachis vertébral (17,4%), puis du genou (5,7%) révélant souvent des signes d'arthrose et discopathie étagée, pouvant expliquer les symptômes douloureux des patientes. Aussi, en cas de doute sur une fracture, des radiographies sont systématiquement prescrites (poignets, hanche et fémur, épaules, grill costal). Rappelons que dans notre

population, nous avons constaté tout de même 10% de fractures chez ces patientes sous inhibiteur d'aromatase.

Par ailleurs, en cas de douleurs osseuses diffuses, on note dans notre étude, une fréquence plus élevée de prescription de scintigraphie osseuse (22%) permettant de diagnostiquer ou d'éliminer un problème de métastases osseuses. Parallèlement 5% d'évolutions métastatiques ont été constatées au cours du traitement du cancer du sein. La répétition des examens complémentaires (scintigraphie osseuse) devant la crainte d'une métastase osseuse et les nombreux recours au rhumatologue devant l'augmentation des signes articulaires post-ménopausiques (rhumatisme déformant, canal carpien...) se sont accentués à l'époque où de nombreuses publications se sont succédées (entre 2007 et 2008) confirmant l'importance de la symptomatologie musculo-squelettique au cours du traitement par inhibiteurs d'aromatase.

Globalement, peu de choses ont changé par rapport au référentiel 2006 pour les principes de prise en charge du cancer du sein et de prescription d'hormonothérapie adjuvante. Mais, celui-ci insiste sur la réalisation d'ostéodensitométrie au début du traitement et répété à deux ans dans le cadre de la surveillance. Les nouvelles avancées de thérapie ciblée sont intégrées dans les schémas thérapeutiques de même que le marqueur Ki67, qui a valeur pronostique. (cf. annexe 2).

3.2.Recommandations GRIO (Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses)-SFR (Société Française de Rhumatologie) 2012

L'actualisation des recommandations est destinée à tous les médecins amenés à prendre en charge des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique ou à risque. Leur objectif est d'exposer les principes du traitement médicamenteux à partir des données actuelles d'indications, d'efficacité et de tolérance de ces traitements.

Il est bon de ne pas méconnaître une insuffisance en vitamine D, génératrice d'ostéoporose essentiellement par intermédiaire de réaction parathyroïdienne. Les seuils recommandés sont établis selon les études en fonction d'un critère clinique ou d'un critère biologique. Par exemple, le critère peut être le taux de 25(OH) vitD au dessous duquel peut se produire une réaction parathyroïdienne (augmentation de PTH), ou les marqueurs biologiques de résorption osseuse correspondant au mécanisme tissulaire de perte osseuse.

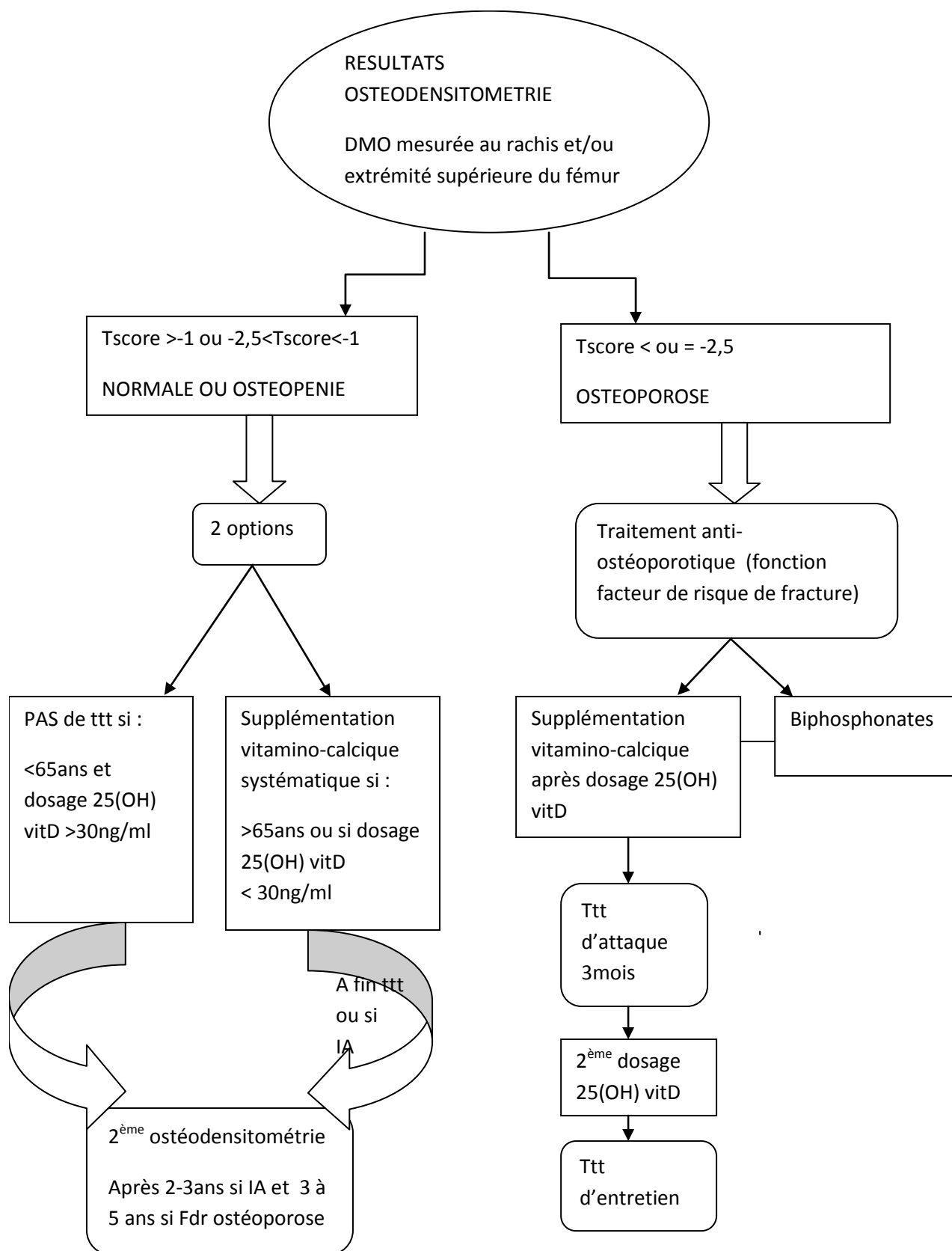
Les valeurs proposées par le GRIO correspondent aux recommandations d'une majorité d'experts : taux recommandé entre 30 et 70 ng/ml (entre 75 et 175nmol/L). On parle d'insuffisance en vitamine D entre 10 et 30ng/ml et de carence en dessous de 10ng/ml.

La recommandation du GRIO est de traiter la majorité des populations de plus de 65 ans sans nécessité de dosage préalable. La décision médicale reste une décision individuelle au cas par cas. Dans notre population, l'âge au diagnostic du cancer du sein était en moyenne de 65 ans, donc les patientes pouvaient ne pas avoir de dosage biologique mais une supplémentation vitamino-calcique de manière systématique. En pratique, toutes n'étaient pas supplémentées. Cela se juge au cas par cas notamment en tenant compte du mode de vie et de l'alimentation de chaque patiente. Aussi, il faut prendre en considération que ces patientes ont souvent déjà beaucoup de médicaments, donc le choix d'un traitement supplémentaire doit être justifié et accepté. Il est essentiel de bien informer les patientes sur les mesures préventives de l'ostéoporose et les éventuels effets secondaires que l'hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase risque d'apporter en parallèle. D'ailleurs, avant toute mise en route du traitement par inhibiteur d'aromatase, la patiente est informée qu'elle s'expose à un risque de douleurs articulaires ainsi qu'à une majoration du risque d'ostéoporose.

Concernant les indications de dosage de 25(OH) vitD, le GRIO recommande le principe général suivant : « dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH) vitD pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation ». Parmi ces situations sont répertoriées entre autres, la prise de médicaments inducteurs d'ostéoporose tels que les corticoïdes et héparine au long cours (>3mois) mais aussi les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement du cancer du sein.

Et quand un dosage pré thérapeutique a été réalisé, il est logique de s'assurer que la correction d'une éventuelle insuffisance ou carence a été obtenue. Ainsi, un deuxième dosage est recommandé 3 mois après la fin du traitement d'attaque, juste avant la prise suivante, utile pour déterminer la posologie d'entretien.

Le logigramme suivant résume la conduite à tenir devant les résultats de l'ostéodensitométrie initiale.



Logigramme 7 : Stratégie thérapeutique fonction des résultats d'ostéodensitométrie.

Le suivi des traitements peut également se faire par d'autres méthodes telles que la mesure de la taille des patientes une fois par an (une diminution importante pouvant faire évoquer une fracture-tassement vertébrale) et l'évaluation morphologique du rachis par le biais de radiographies. Aussi, l'ostéodensitométrie qui n'est pas recommandée dans le suivi peut toutefois être proposée 2-3 ans après le début du traitement pour vérifier l'absence de perte osseuse (baisse > 0,03 g/cm²).

3.3. Plan cancer 2009-2013

Le plan cancer met en avant la personnalisation de prise en charge avec analyse et prise en compte de facteurs individuels et environnementaux avant, pendant et après la maladie et aborde la qualité de vie des patients, renforçant le rôle du médecin généraliste à tout moment de la prise en charge.

Le médecin traitant doit être le référent de proximité pour les personnes atteintes de cancer et intervenir à tous « les maillons de la chaîne » de la prévention jusqu'à l'après cancer. Il doit promouvoir des actions de prévention notamment sur le lien entre l'alimentation, l'activité physique et les cancers. C'est le cas du cancer du sein où les règles hygiéno-diététiques ont leur importance, du fait de son pic d'incidence arrivant à un âge où les modifications hormonales dues à la ménopause entraînent des effets indésirables notamment osseux. Il est bon d'informer et de sensibiliser les patientes au rôle de l'activité physique dans la prévention du cancer et dans la prévention de leur capital osseux pour mieux tolérer l'hormonothérapie adjuvante prescrite pour éviter les récidives du cancer du sein.

Le médecin traitant est aussi impliqué dans le suivi des patientes entre les différentes étapes du traitement et entre les cures de chimiothérapie. Il a donc intérêt à être informé des effets secondaires possibles des traitements administrés pour gérer au mieux les complications en ville. Notre étude est un exemple de prise en charge spécifique du cancer du sein qui a pour objectif de sensibiliser les médecins traitants à ces situations auxquelles ils peuvent être confrontés et leur proposer une stratégie de prise en charge avec les connaissances nécessaires à ce sujet. Par là même, cela implique d'avantage le médecin généraliste dans la coordination des soins qui n'est pas toujours facile du fait de la multiplicité des actions. Cependant, il est indispensable que la relation entre médecins traitants, professionnels de santé extra hospitaliers et équipes spécialisées hospitalières soit fluide. Notre étude souligne cette relative insuffisance de coordination ville-hôpital. Le partage des données médicales entre professionnels de santé est pourtant important et doit se faire dans les deux sens. Par exemple, lors du diagnostic de cancer, le médecin est informé du passage du dossier de sa patiente en réunion de concertation pluridisciplinaire (à laquelle il peut assister). Cela permet une transmission rapide du compte rendu et du projet personnalisé de soins. Aussi, le médecin traitant est l'axe central du « vivre après cancer » et il a vocation d'être de plus en plus impliqué dans des protocoles de surveillance partagée avec les équipes spécialisées.

C'est d'ailleurs ce que nous souhaitons montrer par notre étude, pour le cas des femmes traitées pour leur cancer du sein par hormonothérapie.

Le plan cancer accentue la personnalisation de prise en charge des malades et souhaite renforcer le rôle du médecin traitant en tant que coordonnateur de soins pendant la phase active des traitements. Etant le pivot du parcours de soin, le médecin traitant doit permettre de mieux articuler les soins de ville et ceux des établissements de santé, au service des malades. La qualité de prise en charge des malades atteints de cancer peut être renforcée en rendant accessible aux patientes une information de référence sur leur cancer afin d'en faire des acteurs du système de soins. Cela souligne le projet d'éducation thérapeutique qui est en vogue aujourd'hui pour toutes pathologies chroniques. Elle permet entre autre une meilleure observance, gage d'efficacité des thérapeutiques et donc de la survie sans récurrence.

Toutes les contraintes ressenties par les patientes au cours de leur prise en charge doivent être prises en compte afin de garantir une meilleure qualité de vie. C'est le cas notamment de la distance de l'établissement de référence de leur prise en charge. Plus la distance géographique et « psychologique » entre la patiente et le centre de soin est grande, plus l'aide et l'action du médecin traitant sont précieuses, d'autant plus que la patiente se tourne plus facilement vers son médecin traitant référent pour demander conseil et soutien.

V. CONCLUSION

Nous avons vu par cette étude descriptive que les pratiques peuvent ne pas être conformes aux données de la littérature, chaque intervenant ayant une vision propre de la prise en charge de leurs patientes. Il s'agit souvent de sujets dont les recommandations reposent sur un accord professionnel. Par contre les recommandations reposant sur un meilleur niveau de preuve sont respectées de manière plus stricte. Il faut aussi tenir compte de la patiente dans sa globalité pour décider au mieux de la conduite à tenir.

Le constat d'une prise en charge effective de patientes sous inhibiteurs d'aromatase, comparé aux données de la littérature, a permis de souligner des points importants tels que la coordination des soins dans la prise en charge de pathologies chroniques, la notion de continuité des soins, avec le suivi de la tolérance du traitement et les problèmes d'observance thérapeutique sous tendant le sujet de l'éducation thérapeutique.

Ces thèmes intéressent les médecins généralistes référents qui sont au cœur de la coordination des soins et dont la place tenue est plus importante comme le précise le plan cancer 2009-2013.

L'observance thérapeutique est importante, car la population concernée a un très bon pronostic en terme de survie sans récurrence. Cette adhésion thérapeutique est meilleure quand la patiente en comprend les bénéfices. La réalité de l'implication au traitement correspond à un équilibre entre les connaissances, la motivation (facteur personnel) et le poids de l'extérieur (contraintes sociales et impact sur la qualité de vie). Un des rôles du médecin généraliste référent est donc d'accompagner ses patientes dans l'acceptation des contraintes liées aux traitements afin de favoriser leur adhésion thérapeutique. Il doit être également capable d'adapter la prescription en fonction de la tolérance des effets secondaires.

Globalement, les résultats de notre étude sont en faveur d'un manque de coordination des soins entre le médecin généraliste et les différents spécialistes prenant en charge ces patientes. Le partage d'information n'est pas total comme le souligne certaines lacunes constatées dans les dossiers. Certaines consultations de suivi ont été plus documentées et plus informatives que d'autres.

Le bilan initial avant instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase n'est pas systématiquement réalisé selon les recommandations. Le dosage biologique de la vitamine D manque le plus souvent et l'ostéodensitométrie initiale est réalisée après l'instauration du traitement plutôt qu'avant. La conséquence est un diagnostic et une prise en charge de l'ostéoporose trop tardive, ayant un risque majoré par la prise d'hormonothérapie par inhibiteurs d'aromatase.

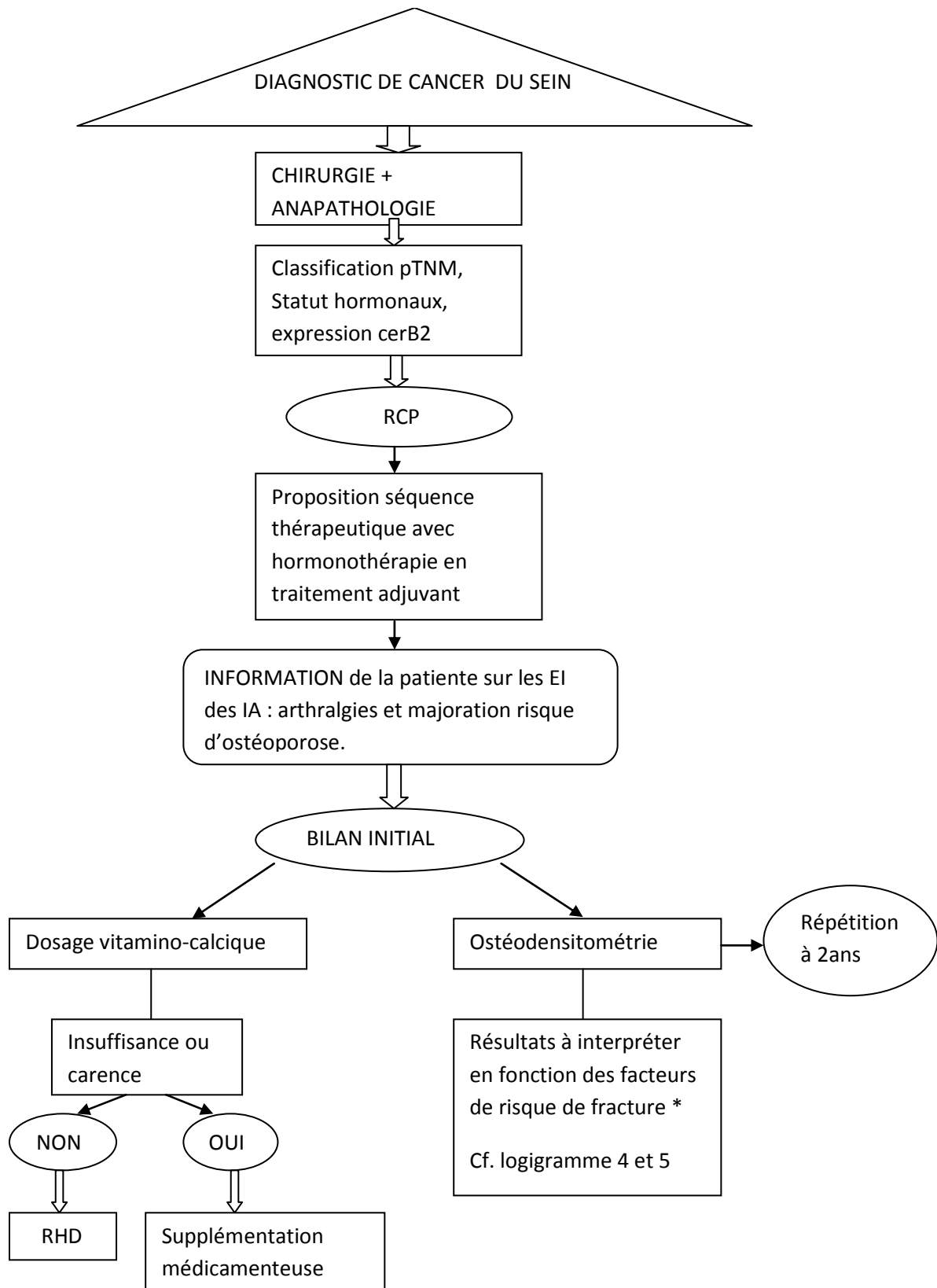
La tolérance du traitement semble plutôt bonne, mais on a relevé de nombreux événements ostéoarticulaires survenant en grande majorité durant les deux premières années de traitement. Les arthralgies, majoritaires dans les effets indésirables, conduisent à des examens complémentaires répétés au cours des 5 années de suivi du traitement, ce qui permet de détecter parfois des complications plus sévères.

L'observance est en règle générale correcte puisque aucun cas d'arrêt précoce et durable du traitement n'a été constaté, sans doute parce que les patientes sont bien entourées et suivies comme le démontre le nombre moyen de consultations sur 5 ans, sans compter les passages chez le médecin généraliste dont nous n'avons pas eu connaissance.

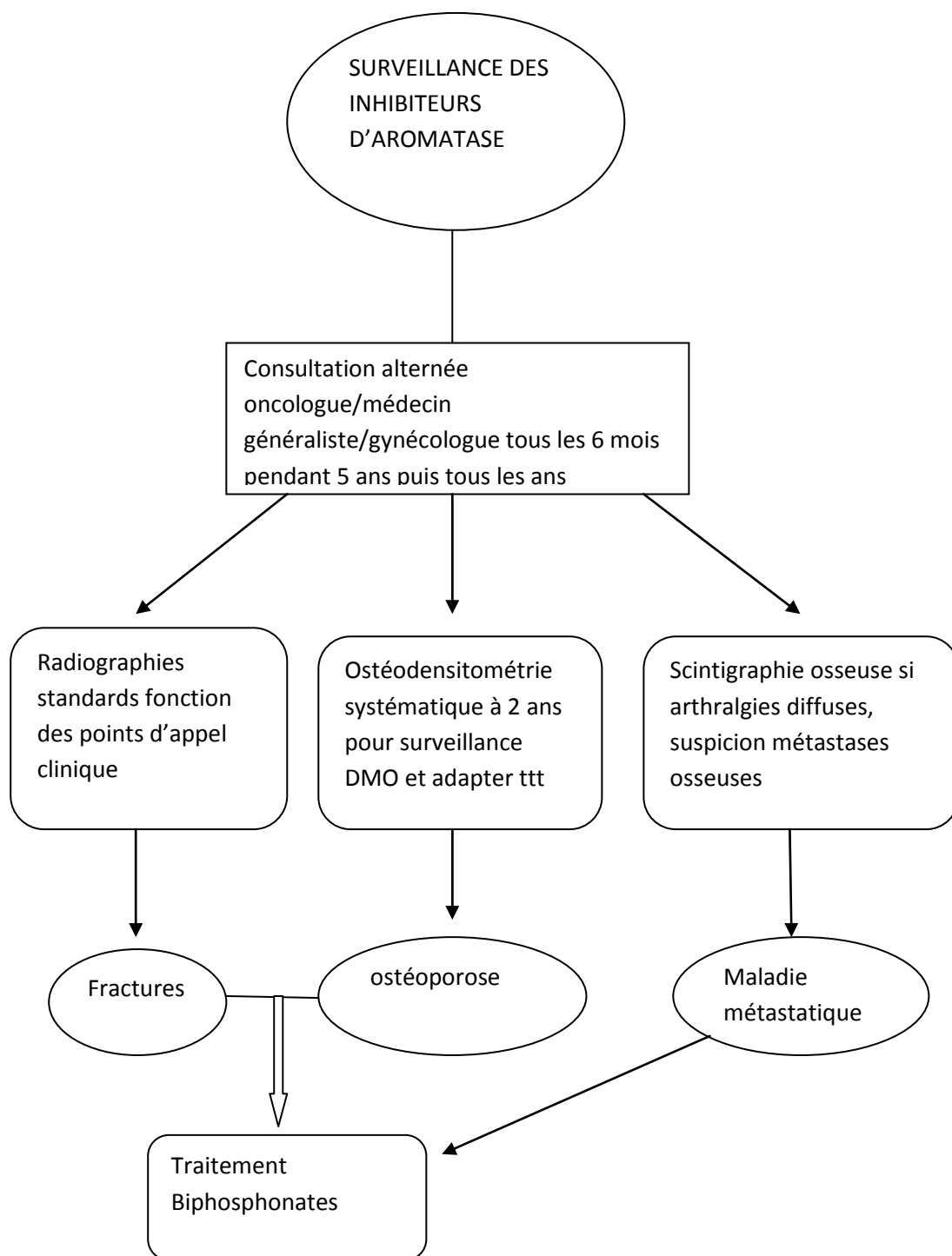
La prise en charge médicamenteuse pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose est bien menée quand les patientes consultent l'endocrinologue qui réalise un bilan osseux complet et met en route un traitement adapté.

1. Logigrammes

Les logigrammes suivants résument de façon globale la prise en charge des patientes sous inhibiteurs d'aromatase.



Logigramme 8 : Principes généraux de prise en charge du diagnostic de cancer du sein à l'instauration de l'inhibiteur d'aromatase.



Logigramme 9 : Conduite à tenir pour le suivi des femmes sous inhibiteurs d'aromatase.

L'hormonothérapie est un traitement fréquent chez les sujets âgés en cancérologie. Il est aussi utile de s'intéresser à ses indications de prescription qu'à la surveillance de ses éventuels effets indésirables.

La population étudiée était par définition exposée à l'ostéoporose post-ménopausique. Il faut être encore plus vigilant si elles reçoivent un traitement augmentant le risque d'arthralgies et d'ostéoporose.

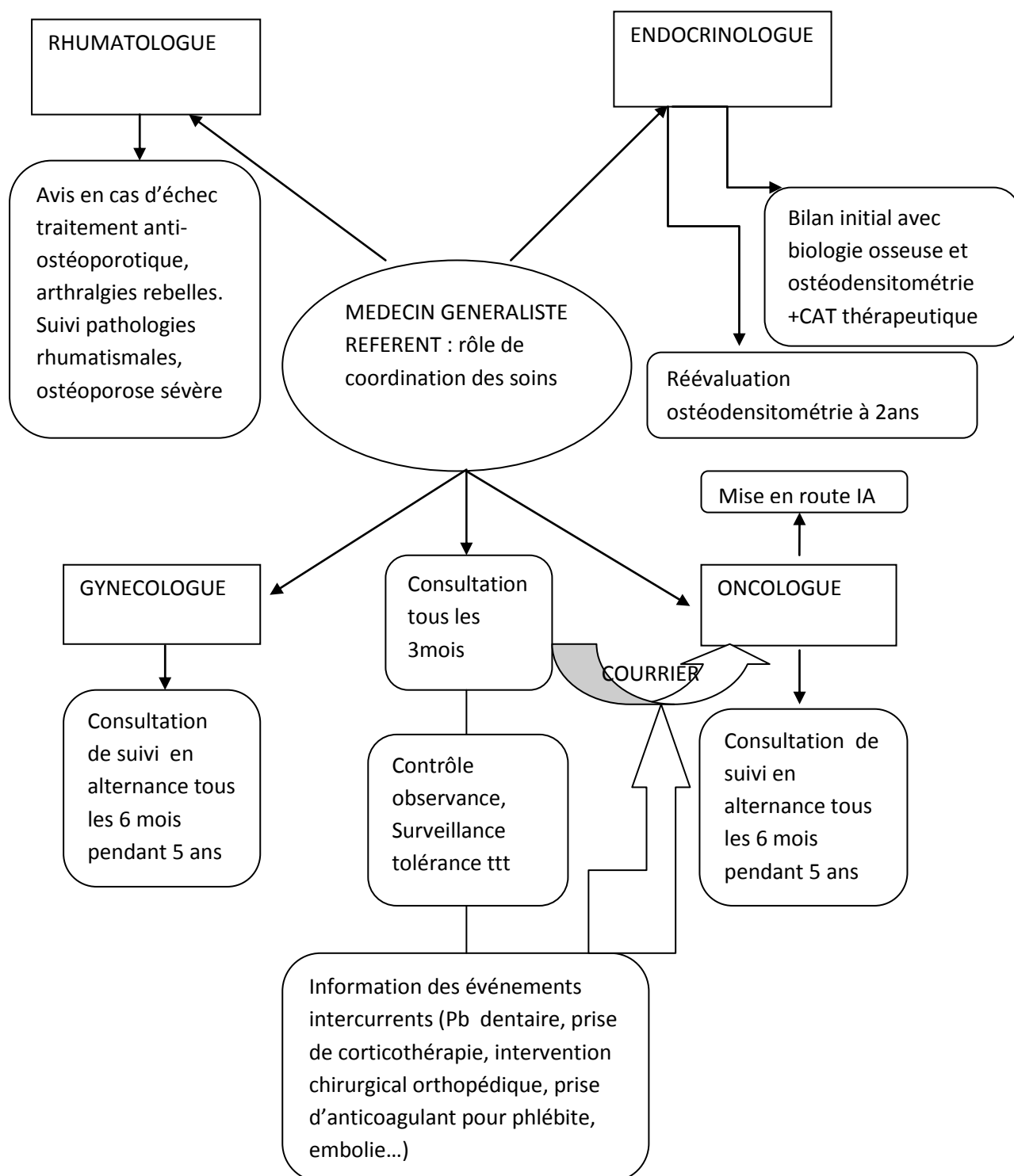
Nous avons vu dans notre étude que la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein recevant une hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase en traitement adjuvant est pluridisciplinaire. Elle implique plusieurs professionnels de santé tels que les oncologues, gynécologues, endocrinologues, rhumatologues et le médecin généraliste référent.

Le médecin généraliste ayant avant tout un rôle de prévention, notamment pour les maladies cancéreuses, il exerce aussi un rôle essentiel de coordination des soins dans les cas où les pathologies de sa patiente interfèrent. Il doit veiller au bon déroulement des soins, répondre aux questions de sa patiente, la motiver, l'accompagner et la soutenir tout au long de sa prise en charge et contrôler la bonne observance médicamenteuse. Il doit entretenir des relations d'échanges avec ses confrères spécialistes en maintenant une correspondance pour apporter tous les éléments nécessaires à une bonne prise en charge des patientes.

La culture du partage d'informations entre ville et hôpital est à développer d'avantage dans ces situations de prise en charge au long cours des patientes sous inhibiteurs d'aromatase.

Le logigramme suivant fixe le rôle de chacun dans cet exemple de prise en charge et les relations entre chaque professionnel de santé.

PRISE EN CHARGE DE PATIENTES SOUS INHIBITEURS D'AROMATASE



Logigramme 10

Le médecin généraliste doit accentuer son rôle de prévention chez ces patientes à risque d'ostéoporose. Il doit inciter à l'activité physique adaptée à ses patientes, conseiller des règles hygiéno-diététiques et détecter les patientes à risque de carence en vitamine D afin de les prendre en charge précocement.

On pourrait proposer de réaliser un dosage de vitamine D systématiquement avant l'instauration du traitement par inhibiteur d'aromatase chez les patientes de moins de 65 ans et initier une supplémentation vitamino-calcique si nécessaire (en fonction du dosage et de l'alimentation) et de manière systématique pour toutes les femmes de plus de 65 ans recevant une hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase.

2. Calendrier de suivi

Concernant le suivi de la tolérance du traitement par inhibiteur d'aromatase, les consultations peuvent être rythmées tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois/an avec examen clinique systématique et interrogatoire à la recherche des facteurs de risques de fractures, signes ostéo-articulaires avec localisation, intensité des douleurs, estimation de la qualité de vie par la patiente, avec échelle de handicap au quotidien. (Cf. annexe 5)

Aussi, les examens complémentaires proposés sont une ostéodensitométrie de contrôle à 2 ans de la prise d'inhibiteurs d'aromatase. Si le résultat est en faveur d'une ostéopénie ou ostéoporose non présente à la première ostéodensitométrie, un recours au spécialiste rhumatologue ou endocrinologue est conseillé pour mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique spécifique.

Si la tolérance articulaire est mauvaise, des radiographies doivent être réalisées en fonction des localisations, voire une scintigraphie osseuse, si les localisations sont multiples, pour ne pas passer à côté d'une métastase osseuse.

Si les arthralgies ne sont pas de localisations habituelles ou font évoquer une pathologie rhumatismale (polyarthrite rhumatoïde), la patiente doit être adressée chez le rhumatologue afin d'adapter au mieux la prise en charge des douleurs.

On pourrait impliquer le médecin généraliste dans la surveillance alternée de ces patientes ; ce qui, en théorie, est proposé. Mais la pratique révèle que ce n'est pas vraiment en place. L'intérêt d'intégrer le médecin généraliste dans la surveillance alternée de ces patientes serait d'apporter des éléments peu recueillis par les spécialistes favorisant une meilleure connaissance de la patiente et donc une meilleure prise en charge. L'accès au médecin généraliste semble plus simple et rassurant pour les patientes que de devoir multiplier les consultations spécialisées dans l'établissement où elles ont déjà subi beaucoup de traitements.

Nous avons constaté dans notre étude que des données importantes concernant les antécédents de la patiente et les comptes rendu de certains examens essentiels ne sont pas retrouvés de manière systématique dans les dossiers patients de l'établissement.

Une solution peut être proposée pour le suivi de ces femmes sous inhibiteurs d'aromatase du fait de la difficulté de tenue des dossiers médicaux partagés entre les différents intervenants de santé. Ainsi, on pourrait imaginer remettre à la patiente lors de sa première consultation d'introduction des inhibiteurs d'aromatase, un carnet de surveillance qui lui sera propre. Dans ce carnet : le nom des différents médecins la prenant en charge serait noté avec leurs coordonnées respectives, des fiches de consultations type seraient à la disposition de chaque médecin et un calendrier de suivi avec les dates théoriques serait proposé. Aussi, les données essentielles y seraient systématiquement répertoriées avec : la date de ménopause, prise ou non de THS avec la date de début et de fin, antécédents personnels, traitement en cours, IMC, activité physique ou qualité de vie selon l'échelle de l'OMS, résultats des dosages vitamino-calcique et ostéodensitométrie, tolérance de l'inhibiteur d'aromatase avec notification des effets secondaires, examens complémentaires réalisés. La patiente devrait prendre elle-même ses rendez vous auprès de chaque médecin en suivant le calendrier de suivi type. Cela permettrait d'impliquer d'avantage les patientes dans la prise en charge de leur pathologie, ce qui entrerait dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

Ceci rejoint l'étude prospective CANTO d'Unicancer qui propose un carnet de santé remis à la patiente sur lequel cette dernière note tous ses rendez-vous médicaux, paramédicaux, professionnels, personnels ; ce qui permet d'avoir une vision plus globale de la patiente par les médecins qui la prendront en charge. Cette étude de cohorte sur 20000 femmes atteintes de cancer du sein invasif a pour finalité d'améliorer la qualité de vie des femmes traitées pour cancer du sein localisé en prévenant les effets toxiques des traitements.

D'autres perspectives peuvent être envisagées telle que la mise en place au sein de l'établissement de référence, d'une consultation dédiée uniquement à la surveillance des patientes sous inhibiteurs d'aromatase. Un guide avec check List des bonnes questions à poser serait utile au médecin prenant en charge ces patientes. Aussi, il serait intéressant de refaire notre étude à partir des données de 2010, car l'année 2006 choisie du fait du recul de 5 ans, était charnière quant à l'utilisation des inhibiteurs d'aromatase et les recommandations de surveillance de la tolérance. Ceci permettrait peut être de constater une évolution des pratiques ?

Notre étude a déjà permis de mettre en lumière l'absolue nécessité de suivi prospectif au long cours des patientes sous inhibiteurs d'aromatase avec relevé rigoureux et adapté des signes ressentis par les patientes, pour une surveillance optimale et une meilleure observance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations du plan cancer 2009-2013, santé.gouv.fr.
2. J.Saglier, P.Beuzeboc, A.Pommeyrol, A.Toledano ; Cancer du sein : questions et réponses au quotidien, Masson 2009, 3ème éd : 5-23, 58-74, 111-12, 119-24, 129, 135 et 160.
3. L.Mauriac *et al* ; Standards, Options et Recommandations : Cancers du sein infiltrants non métastatiques. John Libbey, 2001 ; 12 : 187-205
4. Anne Lesur *et al* ; 26ème journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire(SFSPM), Novembre 2004 : 308-24, 340
5. Moise Namer, Michel Héry, Daniel Serin, Marc Spielmann, Joseph Gligorov ; Cancer du sein, Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence, Janvier 2007 : 205-39, 335-387, 521.
6. Réseau ONCOLOR ; Référentiels Sein (principes de prise en charge), mars 2006 : 45-49
7. Réseau ONCOLOR ; Référentiels Sein (principes de prise en charge), septembre 2012 : chapitre 19.4 hormonothérapie.
8. P. de Cremoux, V. Diéras, MF. Poupon, H. Magdelénat *et al* ; Le Tamoxifene et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement du cancer du sein : aspect pharmacologiques et cliniques. Bulletin du Cancer, 2004.
9. ML. Feutrie, J. Bonneterre ; Les anti-aromatases, Bulletin du cancer 1999.
10. M. Piccart, E Dochy, F Cardoso; Actualités thérapeutiques dans le traitement médical du cancer du sein, Bulletin du cancer vol90, N°1 : 46-52, janvier 2003.
11. P. de Cremoux ; Hormonothérapie des cancers du sein ; Bulletin du cancer, 2011
12. A.Lesur, B. Cutuli, MP. Tessier, E. Luporsi ; Place des inhibiteurs d'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005 ; Revue de gynéco-obstétrique vol 35 N°4 : 327-40, juin 2006.
13. M. Dridi, A Astier ; Place des inhibiteurs d'aromatase dans le traitement du cancer du sein : aspects pharmacologiques et cliniques ; Journal de Pharmacie clinique, 2007.
14. J.Bonneterre ; Certitudes et interrogations concernant les inhibiteurs d'aromatase ; documents.irevues.inist.fr 2004
15. P. de Cremoux ; Mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase dans le cancer du sein. La revue du Praticien Gynécologie et obstétrique 2004.

16. P. Pujol *et al* ; Risque de cancer du sein et oestrogènes : actualités sur la prévention du cancer du sein par les inhibiteurs d'aromatase ; 28ème journées de la Société Française de Sénologie et Pathologies mammaires (SFSPM) 2004.
17. T. Delozier *et al* ; Situation adjuvante dans le cancer du sein ; Bulletin du cancer 2004.
18. P. Bergerat. Place actuelle des inhibiteurs d'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein : reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type Tamoxifène ? La Presse Médicale 2007, Elsevier.
19. C. Ribot, F. Tremoellières, JM. Pouillès. ; Aromatase et régulation du remodelage osseux. Revue du rhumatisme, 2006 –Elsevier.
20. H. Rozenbaum ; Ménopause, aspects actuels, Ed ESKA 2000 : 43-71.
21. A. Lesur, P. Khalifae ; Les troubles musculo-squelettiques des inhibiteurs d'aromatase ; Revue oncologie Vol 9, sup3 2007.
22. E. Bertolini, H. Letho-Gyselinck *et al* ; Polyarthrite rhumatoïde et traitement par anti-aromatase ; Revue du rhumatisme Vol 78, issue 1, janvier 2011 : 43-46.
23. P. Kerbrat, C. Lefeuvre. Anti-aromatases : revue des résultats cliniques ; Bulletin du cancer Vol 87 : 31-40 N°spé Décembre 2000.
24. C. Levy. Actualités de l'ASCO 2006 ; Revue oncologie Vol 8, N°7 (2006) : 665-7.
25. P. Kerbrat, C. Perrin *et al* ; Pas d'hormonothérapie pour quels cancers RH(+) ? 33ème Journées de la SFSPM : 125-30.
26. E. Luporsi, F. André *et al* ; Ki-67 : niveau de preuve et considérations méthodologiques pour son utilisation dans la décision thérapeutique-revue analytique et critique : 234-38.
27. K. Hammar, S. Moulessehouli *et al* ; ciblage des récepteurs ErbB (HER) chez 45 patientes atteintes de cancer du sein. 33ème journées de SFSPM : 247-48.
28. D. Tramier et P. Opinel ; cancer du sein de la femme très âgée : hormonothérapie exclusive. 33ème journées de SFSPM : 250-52.
29. G. Tudor, C. Egele, C. Renard, E. Luporsi ; cancers du sein de grade SBR II, RH+ & HER2- avec Ki-67 bas (de type luminal A). Combien de patientes pourraient être concernées ? 33ème journées de SFSPM : 386-89.
30. J-Y. Pierga ; Traitement adjuvant du cancer du sein n'exprimant pas HER2, « Le cancer du sein » Springer : 167-89.
31. P. This, C. Cormier. Approche de la ménopause chez la femme à risque de cancer du sein ; Gynécologie obstétrique et fertilité, Vol 30, Issue 2 : 101-13 fév. 2002.
32. AFEM, Prise en charge de la femme ménopausée : place du traitement hormonal ; 2007.

33. Académie Nationale de Médecine ; Traitement hormonal substitutif de la ménopause : évolution récente du rapport bénéfice/risque ; 2003.
34. Recommandations de l'AFFSAPS sur la ménopause et THS ; décembre 2003. <http://agmed.sante.gouv.fr>
35. C.Ribot, F.Tremollières, J-M.Pouilles, L'os à la ménopause.THs et os ; INSERM, Mars 2004.
36. G.Plu-Bureau, M.Lê, J-C.Thalabard , Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein, INSERM, Mars 2004.
37. P.Khalifa. Impact sur le tissu osseux des traitements du cancer du sein ; Réflexions rhumatologiques N°114-Tome12-décembre 2008: 449-43.
38. C. Bonnet. Du bon usage de la densitométrie osseuse ; Revue de Médecine 2007.
39. C. Bernard-Marty, P.Boegner. Le cancer du sein de la femme âgée : p85-8.
40. L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications. Recommandations et références professionnelles de l'ANAES, Avril 2001.
41. AFSSAPS : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ; Janvier 2006.
42. ANAES : Diagnostic de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ; mise en ligne le 7 décembre 2004.
43. HAS Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, Juillet 2006.
44. Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement ; Expertise collective de l'INSERM 1996.
45. P.Garnero, P.D. Delmas. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in post menopausal women; J. Musculoskelet Neuronal Intract 2004; 4(1): 50-63.
46. C. Dreux, P.D.Delmas. Les méthodes de mesure de la densité minérale osseuse et des marqueurs de remodelage osseux dans le dépistage de l'ostéoporose ; Bulletin Académique National de Médecine 2001, 185(8) : 1561-1580.
47. Delozier T, Julien JP, Juret P, Veyret C, Couette JE, Graic Y, *et al.* Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 1986 ; 7 : 105-9.
48. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL, *et 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. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2000-11.

49. Dombernowsky P, Smith I, 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 : 453-61.
50. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, *et al.* Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer : results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1399-411.
51. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, Von Euler M, *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92 : 2247-58.
52. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2596-606.
53. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, *et al.* A phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women : analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-9.
54. ATAC group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 2131-9.
55. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, *et al.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
56. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1793-802.
57. BIG 1-98 collaborative group. A prospective randomized double blind double-dummy phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast* 2005; 14(Suppl.1) : S3.
58. Van De Velde CHJ, Rea D, Seynaeve C *et al.* Adjuvant Tamoxifen and exemestane in early cancer (TEAM): a randomized phase III trial. *Lancet* 2011 377: 321-31.
59. JP. Noiry. La revue Prescrire, octobre 1992, vol12, N°122 : 494-96, résumant le rapport de l'évaluation de l'ostéodensitométrie.
60. A. Fournier, C. Hill, F. Clavet Chapelon ; THS de la ménopause et risque de cancer du sein : résultats de méta-analyse d'Oxford, 2003.

61. P. Lopès, F. Tremollières ; Guide pratique de la ménopause, Ed Masson 2001 : 47-50, 51-59, 97-109, 123-24, 182, 217.
62. A.Lesur, C.Barlier ; Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : fréquence, signification et conséquences. *Oncologie* (2012) 14 : 365-373.
63. Crew KD, Greenlee H, Capodice J (2007) Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25(25): 3877-83.
64. Lintermans A, Neven P (2011) Pharmacology of arthralgia with estrogen deprivation. *Steroids* 76: 781-5.
65. Lesur A, Viguier JM (2001) La consultation de fin de traitement, le début d'une surveillance. *La lettre du sénologue* 11 : 7-8.
66. K.Briot, B.Cortet *et al.* Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme*, Mai 2012 : 1-12
67. C-L.Benhamou, J-C.Souberbielle, B.Cortet *et al* (GRIO). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale*, juillet-Aout 2011, vol 40, N°7-8.
68. B.Cortet, B.Sutter. Suivi densitométrique des patientes ostéoporotiques traitées : est-ce utile ? *La lettre du Rhumatologue*, mars 2011, N°370.
69. ASCO Annual Meeting; Evaluation of the effect of screening on the detection of good and poor prognosis breast cancer. *J.Clin.Oncol* 27: 155, 2009 (suppl;abstr 1525).
70. S.Perrot, R-M Javier *et al*; Atteintes ostéoarticulaires induites par les traitements par inhibiteurs d'aromatase au cours du cancer du sein. *Médecine Thérapeutique-Vol* 14, N°5, 271-5, sept-déc. 2008.
71. F.Tremollières, C.Ribot ; La densité osseuse élevée : un marqueur de risque du cancer du sein ? 26^{ème} Journées de la SFSPM, Nancy, Novembre 2004 : p66-72.
72. J.Michael Dixon *et al*; Une étude sur les effets des inhibiteurs d'aromatase Anastrozole et Letrozole sur le métabolisme osseux chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein positif aux récepteurs d'œstrogènes. *Breast Cancer Research and Treatment*, Feb 2010; 119(3): 643-51.
73. Cruzick. J, Sestak. I *et al*; Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9 (2008): 1143-48.

ANNEXES

Annexe 1 Classification anapathologique du cancer du sein

Annexe 2 Référentiel Sein Oncolor (principes de prise en charge) 09/2012

Annexe 3 Ostéodensitométrie : Rapport HAS, 06/2006

Annexe 4 Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, AFSSAPS, 01/2005.

Annexe 5 Echelle de qualité de vie selon l'OMS.

ANNEXE 1 : classification clinique TNM du cancer du sein

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalairé <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ^[1] ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés) ^[2]
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire ^[3]

1↑ La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer >0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

2↑ Note : l'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

3↑ Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables ^[1] en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables ^[1] uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable ^[1] en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

↑ 1,0, 1,1 et 1,2 : Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le sigle (f), comme par exemple cN3(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Classification histopathologique pTNM du cancer du sein

Tumeur primitive (pT)

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note : pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

Adénopathies régionales (pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle (voir aussi le chapitre "Chirurgie" et "Anatomo-pathologie") et le problème des micrométastases.

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.

Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.

pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux ^[1]
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1mi	Micrométastase (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1c	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm. (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent ^[2]
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

1.↑ Les CTI sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui sont habituellement détectés par les colorations H&E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des CTI sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

2.↑Cliniquement apparent signifie détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par examen clinique.

ANNEXE 2 : Référentiel sein (principes de prise en charge), septembre 2012.

Définitions

RE : récepteur d'estrogènes

RP : récepteur à la progestérone

RH+ : pour RE+ et/ou RP+

RH- : pour RE et RP-

Modalités de traitement

L'hormonothérapie est prescrite si un des 2 récepteurs hormonaux (RE, RP) est exprimé. La dernière méta-analyse (EBCTGC, 2011) montre que les tumeurs RE-/RP+ ne bénéficient pas d'hormonothérapie adjuvante mais il s'agit d'une étude rétrospective et d'une analyse en sous groupes.

L'hormonothérapie de référence dure 5 ans.

Les médicaments sont :

tamoxifène[1] 20 mg/j

anastrozole[2] 1 mg/j

letrozole[2] 2,5 mg/j

exemestane[2] 25 mg/j.

Le statut hormonal de la patiente à considérer est celui d'avant le diagnostic.

Avant la ménopause = pré-ménopause = MP-

En cas de contre-indication au tamoxifène :

Suppression ovarienne : (chimique ou chirurgicale) doit être discutée en RCP.

L'intérêt de l'analogue peut se discuter en cas de kystes fonctionnels symptomatiques.

Après la ménopause = post-ménopause = MP+

L'hormonothérapie de référence doit contenir un IA.

Il est recommandé de débiter l'hormonothérapie par l'IA.

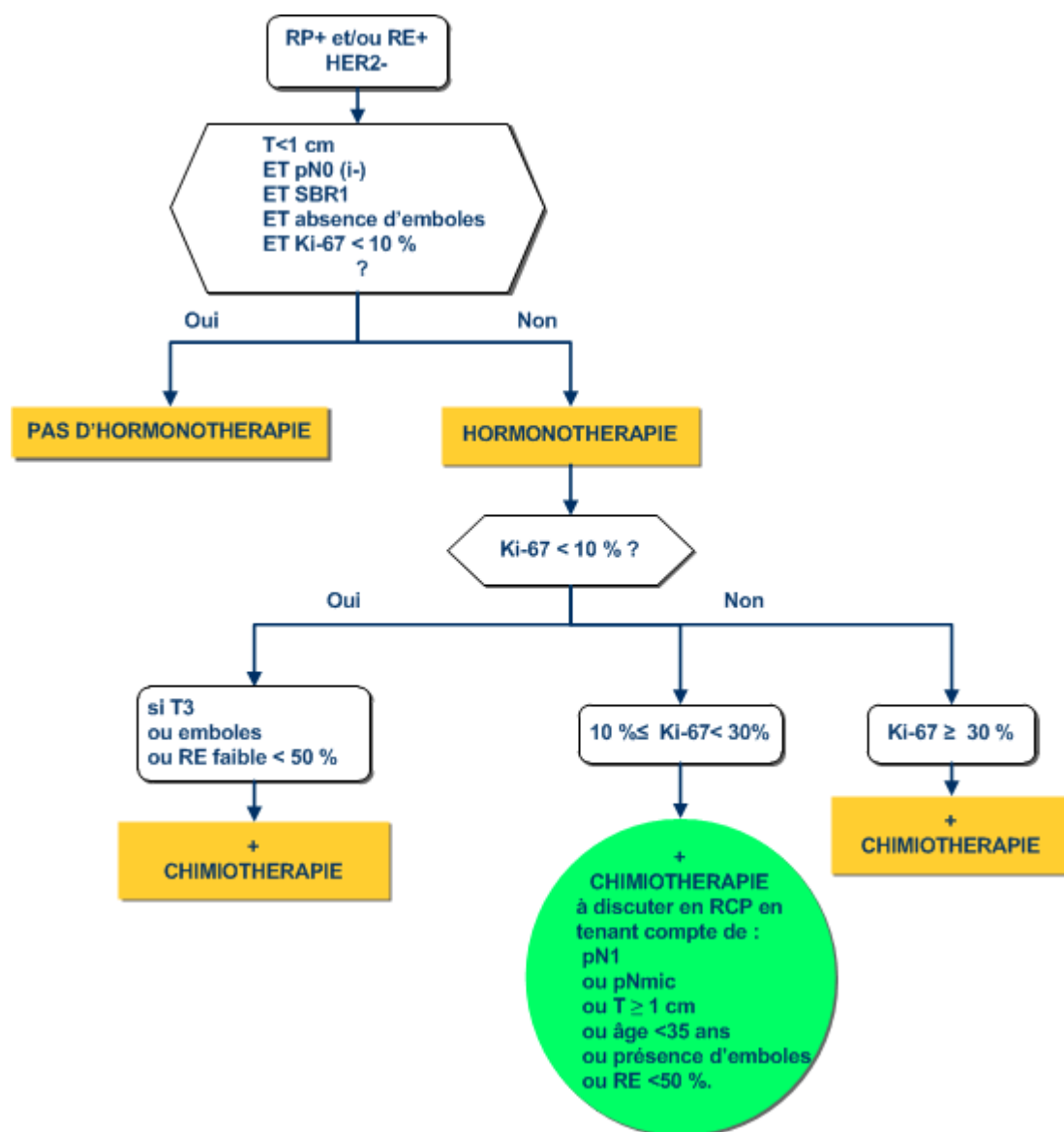
Il est possible de passer au TAM après 2 ans d'IA en cas d'intolérance à l'IA.

Modalités d'administration

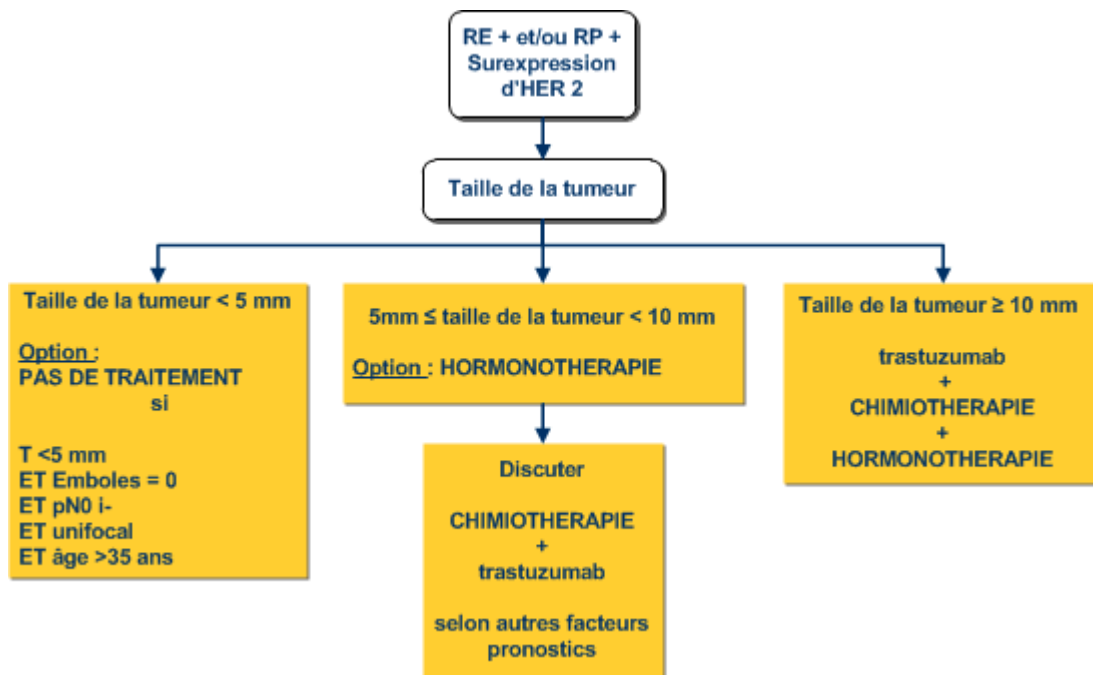
L'hormonothérapie par tamoxifène est démarrée après la fin de la radiothérapie. Les données de la littérature (sur le létrozole et le TAM) ne montrent pas de différence significative entre un schéma séquentiel et concomitant mais il s'agit de données rétrospectives et d'analyse en sous-groupes.

Dans les données de la littérature, il n'y a pas d'études qui contre-indiquent l'utilisation des anti-aromatases pendant la radiothérapie (Azria D, 2010).

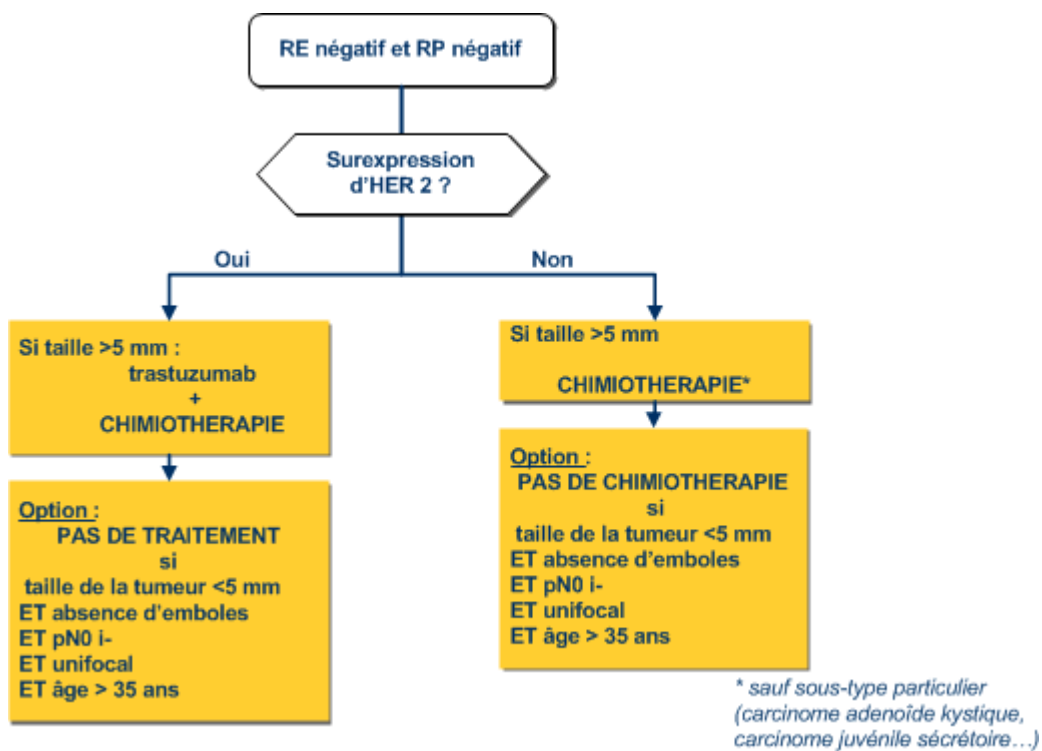
Arbres décisionnels selon RH et HER2 :



Logigramme 1 : Stratégie thérapeutique en présence de RH+ et cerbB2-



Logigramme 2 : Stratégie thérapeutique en présence de RH+ et cerbB2+



Logigramme 3 : Stratégie thérapeutique en cas de RH-

ANNEXE 3 : Ostéodensitométrie, rapport HAS juin 2006.

III. Analyse critique des données de la littérature : les indications supplémentaires chez la femme ménopausée pour un premier examen.

III.1. Recommandations de l'Anaes de 2001

Les indications retenues par les recommandations de l'Anaes 2001 (25), en s'appuyant sur l'analyse critique de la littérature et l'avis d'experts, sont les suivantes (chez les femmes ménopausées) et sont regroupées en deux classes :

- les indications recommandées :

- * la découverte radiologique d'une fracture vertébrale sans caractère traumatique ni tumoral évident,

- * un antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical),

- * des antécédents documentés de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose, en particulier : hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme et hyperparathyroïdie primitive ;

- les indications possibles (en présence d'un ou de plusieurs des facteurs de risque suivants) :

- * antécédents de fracture vertébrale ou du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1er degré,

- * indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$,

- * ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ou ménopause iatrogénique,

- * antécédent de corticothérapie prolongée (> 3 mois) à la dose de corticoïde équivalent prednisone $\geq 7,5$ mg par jour.

Le texte des recommandations précise « Quel que soit le contexte, une ostéodensitométrie ne doit être conseillée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient. »

III.2. Avis de l'Anaes 2004 sur l'ostéodensitométrie 2 sites

Les indications principales retenues par l'avis Anaes 2004 s'appuient sur l'analyse critique de la littérature et l'avis d'experts (12).

Chez les femmes ménopausées, aucune nouvelle indication n'est apparue dans l'avis 2004 par rapport aux recommandations de 2001 : les indications « recommandées » et « proposées » en 2001 ont été confirmées, mais une modification a été apportée : l'antécédent de « fracture vertébrale » chez le parent au 1er degré a été supprimé faute de preuves pour étayer cette indication ; seule la fracture du col fémoral a été maintenue.

III.3. Mise à jour 2006

III.3.1. Les recommandations

Une seule recommandation a été identifiée, il s'agit de celle émise par la National Osteoporosis Foundation (29). Elle porte sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose et actualise une version antérieure de 1999 qui avait été prise en compte dans le rapport de l'Anaes 2001.

Ostéodensitométrie sur 2 sites par méthode biphotonique

D'après cette recommandation :

- la décision d'une mesure de la DMO devrait être basée sur un profil de risque individuel ;
- la mesure de la DMO n'est jamais indiquée en dehors des cas où les résultats peuvent influencer la décision thérapeutique.

Une mesure de la DMO est recommandée :

- chez toutes les femmes à partir de 65 ans quels que soient leurs facteurs de risque ;
- chez les femmes ménopausées de moins de 65 ans qui ont un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose (en plus de la ménopause, de la race blanche, et du sexe) ;
- chez les femmes ménopausées qui se présentent avec une fracture.

Les facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique retenus dans ce document étaient classés en facteurs de risque majeurs et facteurs de risque supplémentaires :

- les facteurs de risque majeurs étaient les antécédents personnels de fracture à l'âge adulte, les antécédents familiaux de fracture de fragilité chez un parent au premier degré, un faible poids (< 57 kilos), la consommation de tabac (actuelle), une corticothérapie durant plus de 3 mois ;
- les facteurs de risque supplémentaires étaient une baisse de vision, un déficit oestrogénique à un âge précoce (< 45 ans), une démence, une santé fragile, des chutes récentes, un faible apport de calcium durant la vie, une faible activité physique, une consommation d'alcool supérieure à deux verres par jour.

La définition des facteurs de risque présente les limites suivantes :

- le contexte de la fracture n'est pas pris en compte, en particulier les fractures avec traumatisme majeur ne sont pas exclues ;
- le poids est retenu au lieu de l'IMC qui est plus précis ;
- la consommation actuelle de tabac ne précise ni la quantité de tabac consommée ni l'ancienneté du tabagisme ;
- enfin les facteurs de risque mineurs sont imprécis.

La première indication relève d'un programme de dépistage de masse, ce qui n'est pas l'objet de ce rapport.

Les deux indications présentées ensuite (femmes ménopausées de moins de 65 ans qui ont un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose et femmes ménopausées qui se présentent avec une fracture) sont proches de celles retenues par l'Anaes.

En conclusion, les facteurs de risque supplémentaires par rapport aux indications de l'Anaes ne peuvent pas être retenus en raison de ces limites. Par ailleurs, les deux indications de cette recommandation prises globalement (femmes ménopausées de moins de 65 ans qui ont un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose et femmes ménopausées qui se présentent avec une fracture) sont homogènes avec les indications de l'Anaes.

III.3.2.2. Les avis de la commission d'AMM

Le risque de diminution de la DMO lors des traitements du cancer du sein chez la femme ménopausée par les inhibiteurs de l'aromatase a été pris en compte par la Commission d'AMM et apparaît dans les avis de l'ARIMIDEX® 1 mg (anastrozole), de l'AROMASINE® 25 mg (exemestane) et du FEMARA® 2,5 mg (létrazole) à la section Mise en garde (67,69,70). Il est en effet précisé que ces molécules « sont des agents puissants abaissant le taux des oestrogènes circulants, elles peuvent entraîner une diminution de la DMO. Les femmes présentant une ostéoporose ou à risque d'ostéoporose devront avoir une évaluation de leur DMO par ostéodensitométrie avant de débiter le traitement par inhibiteur de l'aromatase. Le développement d'une ostéoporose devra être recherché pendant et après le traitement par inhibiteur de l'aromatase » (67,69,70).

III.3.2.3. Conclusion sur les inhibiteurs de l'aromatase

Trois études montrent que les traitements par anti-aromatase induisent une diminution de la DMO et une seule montre une augmentation significative des fractures vertébrales (non traumatiques) à 68 mois de traitement. Les RCP de la commission préconisent une mesure de la DMO à l'initiation du traitement chez les femmes ménopausées ayant des signes d'ostéoporose ou à risque d'ostéoporose. Cette situation (femmes ménopausées ayant des signes d'ostéoporose ou à risque d'ostéoporose) fait partie des indications d'ostéodensitométrie retenues par l'Anaes en 2004. Il n'apparaît donc pas nécessaire d'individualiser l'indication « traitement par anti-aromatase ».

III.4. Conclusions sur les indications supplémentaires, pour la femme ménopausée, d'un premier examen

La mise à jour de la littérature confirme les quatre indications de 2004.

Au total, selon la littérature, pour la femme ménopausée, les indications supplémentaires (par rapport à la population générale) sont donc :

- antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1er degré ;
- indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $> 7,5 \text{ mg/jour}$ d'équivalent prednisone.

Pour chacune de ces indications, une ostéodensitométrie n'est toutefois indiquée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge de la patiente.

IV.1. Analyse critique de la littérature : les indications de répétition de l'ostéodensitométrie dans le suivi de l'ostéoporose.

Il convient de souligner que toutes les recommandations portant sur le suivi ostéodensitométrique des traitements résultent d'un accord professionnel.

Après analyse de ces différentes recommandations, seules sont conservées celles de l'Afssaps, publiées en 2006 (26), concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique, en raison :

- de leur méthode d'élaboration : ces recommandations ont été élaborées suivant la méthode explicite des recommandations de bonne pratique. Elles résultent de l'analyse critique des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu et élaborer les fiches de transparence. Le groupe de travail a réuni des experts de disciplines multiples (rhumatologie, endocrinologie, gynécologie, santé publique, épidémiologie clinique, médecine générale), de modes d'exercice différents (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique variée ;
- de leur promoteur, l'Afssaps, agence sanitaire française : dans ce cadre les avis des différents experts dans le domaine (membres des groupes de travail et de lecture) ont été pris en compte dans l'élaboration de ces recommandations faisant ainsi valoir l'expertise et la réalité du terrain français, élément important dans un contexte d'absence de preuve scientifique ;
- de leur date de publication : ces recommandations publiées en janvier 2006 sont récentes ;

- de leur contenu : ces recommandations sont les seules qui définissent des stratégies de suivi, fondées sur un accord professionnel, pour les populations cibles identifiées dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique.

IV.2. Synthèse des recommandations de l'Afssaps sur le suivi de l'ostéoporose par ostéodensitométrie

IV.2.1. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique

La mesure de la densité minérale osseuse est recommandée pour la prescription du traitement, mais la répétition de ces mesures n'est pas recommandée dans le suivi des traitements de l'ostéoporose (accord professionnel). Une deuxième mesure de la densité minérale osseuse est recommandée à la fin du traitement en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, et est prise en compte dans la réévaluation du risque de fracture (accord professionnel) (26).

Les recommandations de l'Afssaps proposent des stratégies chez les femmes :

- en cas de fracture ;

- en l'absence de fracture :

- chez les femmes de 50 à 60 ans,
- chez les femmes de 60 à 80 ans,
- chez les femmes de plus de 80 ans.

Ces stratégies reposent sur l'estimation du risque individuel de fracture qui nécessite d'associer le résultat de la mesure de densité osseuse aux autres facteurs de risque de fracture suivants :

- Indépendants de la densité minérale osseuse

- âge (avant tout)
- antécédent personnel de la fracture
- corticothérapie ancienne ou actuelle
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1^{er} degré
- diminution de l'acuité visuelle
- insuffisance de masse corporelle ($< 19 \text{ kg/m}^2$)
- troubles neuromusculaires ou orthopédiques
- tabagisme
- mauvais état de santé ; plus de 3 maladies chroniques
- hyperthyroïdie
- polyarthrite rhumatoïde
- cancer du sein
- augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption.

- Liés à la densité minérale osseuse :

- ménopause précoce
- aménorrhée primaire ou secondaire
- immobilisation prolongée
- carence vitamino-calcique

Dans le cadre de ce travail, seule la place de l'ostéodensitométrie dans les stratégies proposées par l'Afssaps est prise en compte ; il convient de consulter le document d'origine pour toute information concernant les traitements.

IV.2.1.2. Stratégies en l'absence de fracture

IV.2.1.2.1. Chez les femmes ménopausées de 50 à 60 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose (voir supra paragraphe III) avant de poser l'indication d'une ostéodensitométrie.

Selon les résultats de l'ostéodensitométrie :

- si le score T est > -1 : pas de traitement : une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 2 à 5 ans après la réalisation de la première et ce, en fonction de l'ancienneté de la ménopause, du résultat de la première mesure et de la persistance ou de l'apparition de facteurs de risque (accord professionnel) (25) ;
- si le score T est compris entre -1 et $-2,5$ (ostéopénie) : un traitement n'est pas recommandé ; la situation peut être réanalysée sur la base d'une deuxième ostéodensitométrie pratiquée après 3 à 5 ans (accord professionnel) ; l'indication d'un traitement doit alors tenir compte de l'évaluation individuelle, du nombre de facteurs de risque associés, des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables et des contraintes des traitements (accord professionnel) ;

Ostéodensitométrie sur 2 sites par méthode biphotonique

- si le score T est $\leq -2,5$ (ostéoporose), un traitement peut être discuté :

- à cet âge le risque absolu de fracture est faible ; l'indication du traitement est fonction de l'association de facteurs de risque : diminution de la densité minérale osseuse ($T < -3$), présence d'autres facteurs de risque de fracture,
- les traitements possibles sont : alendronate (4 ans), risédronate (4 ans) ou raloxifène (4 ans) ou ranélate de strontium (3 ans),
- le traitement hormonal de la ménopause (THM) est indiqué s'il existe des troubles climatiques, et la durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente ; en l'absence de troubles climatiques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements ; si les doses utilisées pour le THM sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une ostéodensitométrie doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement.

IV.2.1.2.2. Chez les femmes ménopausées de 60 à 80 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose (voir supra paragraphe III) avant de poser l'indication d'une ostéodensitométrie.

La mesure de la densité osseuse à privilégier chez les femmes les plus âgées est celle de l'extrémité supérieure du fémur, la densité du rachis pouvant être ininterprétable du fait de son augmentation artéfactuelle par l'arthrose. La vérification d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D est indispensable ainsi qu'une information sur la nécessité d'une mobilité en charge suffisante.

Selon les résultats de l'ostéodensitométrie :

- si le score T est > -1 : pas de traitement ; une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 2 à 5 ans après la réalisation de la première et ce, en fonction de l'ancienneté de la ménopause, du résultat de la première mesure et de la persistance ou de l'apparition de facteurs de risque (accord professionnel) (25) ;
- si le score T est compris entre -1 et $-2,5$ (ostéopénie) : un traitement n'est pas recommandé ; la situation peut être réanalysée sur la base d'une deuxième ostéodensitométrie pratiquée après 3 à 5 ans (accord professionnel) ; un traitement peut être alors indiqué si $T < -2$ en présence de plusieurs autres facteurs de risque ;
- si le score T est $\leq -2,5$ (ostéoporose) : un traitement doit être discuté ; l'indication du traitement dépend de la densité osseuse et/ou du nombre de facteurs de risque (grade A) ; un traitement est recommandé en cas de :
 - diminution importante de la densité osseuse ($T < -3$),
 - ou $T \leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque.

Les possibilités thérapeutiques sont :

- raloxifène (4 ans) sur ostéoporose rachidienne et faible risque de fracture du fémur (âge < 70 ans) ;
- alendronate (4 ans) ou risédronate (4 ans) ou ranélate de strontium (3 ans) dans tous les cas ;
- en cas d'impossibilité ou de contre-indications de ces traitements, en accord avec l'AMM, un THM peut être discuté.

IV.2.1.2.3. Chez les femmes après 80 ans

À cet âge, la carence vitamino-calcique est un facteur de risque essentiel de fracture, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur, par l'intermédiaire de l'hyperparathyroïdie secondaire qu'elle entraîne. La correction de cette carence a démontré son efficacité chez des femmes âgées institutionnalisées (grade A).

Si la preuve de l'ostéoporose est apportée par la mesure densitométrique, les options thérapeutiques sont : ranélate de strontium (3 ans) ou risédronate (4 ans) ou alendronate (4 ans).

Au total, d'après les recommandations (basées sur accord professionnel) de l'Anaes en 2001, de l'Afssaps en 2003 et en 2006, une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée dans quatre situations :

- elle est recommandée à l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique (en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable) chez la femme ménopausée ; il est précisé que l'ostéodensitométrie n'est pas recommandée dans le suivi du traitement (26) ;

- chez la femme ménopausée de 50 à 80 ans sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie alors que celle-ci a donné :

- un score $T > -1$: une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 2 à 5 ans après la réalisation de la première et ce, en fonction de l'ancienneté de la ménopause, du résultat de la première mesure et de la persistance ou de l'apparition de facteurs de risque (25),
- un score $T < -1$ (mais $> -2,5$) : la situation peut être réanalysée sur la base d'une deuxième ostéodensitométrie pratiquée après 3 à 5 ans (26).

Ces deux indications ne sont pas homogènes puisque la première propose pour une DMO normale un second examen après 2 ans, alors que la deuxième propose pour une ostéopénie un second examen après 3 ans ; cette différence s'explique probablement par le niveau de ces recommandations (accord professionnel) et par l'intervalle entre les 2 recommandations (5 ans) ;

- chez la femme ménopausée de 50 à 60 ans sans fracture avec une première DMO $< -2,5$ et présentant d'autres facteurs de risque ou < -3 , si un traitement hormonal substitutif est mis en place (en cas de troubles climatiques) à des doses inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une seconde ostéodensitométrie doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement (26) ;

- pour le patient sous corticothérapie (la dose et la durée minimales sont précisées supra dans le chapitre II), lorsque la première mesure a donné un score $> -1,5$, le traitement par biphosphonate n'est pas recommandé et une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée un an plus tard si la corticothérapie est poursuivie, en particulier en cas d'augmentation ou de fluctuation de dose (74) ; le texte des recommandations rappelle également que pour l'ostéoporose post-cortisonique l'intérêt de l'ostéodensitométrie est limité puisque l'incidence fracturaire vertébrale est élevée avec une DMO pauci-normale.

ANNEXE 4 : Traitements médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, AFSSAPS, janvier 2006.

EN CAS DE FRACTURE				
	Raloxifène	Alendronate Risédronate	Ranélate de strontium	Tériparatide
Une fracture vertébrale et risque faible de fracture périphérique	OUI	OUI	OUI	OUI*
Une fracture vertébrale et risque de fracture périphérique (notamment du fémur) important	-	OUI	OUI	OUI*
Maladie sévère (deux fractures vertébrales ou plus)	OUI	OUI	OUI	OUI*
EN L'ABSENCE DE FRACTURE				
< 60 ans	OUI	OUI	OUI	-
De 60 à 80 ans				
- dans tous les cas	-	OUI	OUI	-
- ostéoporose à prédominance vertébrale	OUI	-	-	-
> 80 ans	-	OUI	OUI	-

- *remboursé si au moins 2 fractures vertébrales

Traitement médicamenteux en situation d'ostéoporose

SPECIALITES PHARMACEUTIQUES INDIQUEES DANS L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

Spécialités	Indications (AMM)	Indications remboursables
Bisphosphonates		
Actonel® 5 mg, comprimé (risédronate)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour réduire le risque de fracture de hanche. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose. Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les seules indications suivantes : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique. Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone (indication restreinte par rapport à celle de l'AMM).
Actonel® 35 mg, comprimé (risédronate)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les seules indications suivantes : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique (indication restreinte par rapport à celle de l'AMM).
Didronel® 400 mg, comprimé (étidronate)	Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins un tassement vertébral. Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les indications de l'AMM et notamment : Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale
Fosamax® 5 mg, comprimé (alendronate)	Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé. Les facteurs de risque fréquemment associés au développement de l'ostéoporose sont essentiellement : - densité minérale osseuse basse, index de masse corporelle réduit, - ménopause précoce, antécédent familial d'ostéoporose. Le risque de développement d'ostéoporose pouvant se compliquer de fractures s'accroît avec le nombre de facteurs de risque. Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.	Non inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Non inscrit sur la liste des médicaments inscrits aux collectivités.
Fosamax® 10 mg, Comprimé (alendronate)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Fosamax® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Traitement de l'ostéoporose masculine.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les indications suivantes : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique (indication restreinte par rapport à celle de l'AMM). Traitement de l'ostéoporose masculine

Fosamax[®] 70 mg , Comprimé (alendronate)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Fosamax [®] réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour la seule indication suivante : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique.
Alendronate Teva[®] 10 mg , comprimé (alendronate)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'alendronate réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour la seule indication suivante : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique.
SERM		
Evista[®] et Optruma[®] 60 mg , comprimé (raloxifène)	Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, a été démontrée. Lors de la décision du choix de Evista [®] ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires.	Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour la seule indication suivante : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique (indication restreinte par rapport à celle de l'AMM).
Parathormone		
Forsteo[®] 20 µg/80 µl Solution en injection en stylo prérempli (tériparatide)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.	Médicament d'exception Inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour l'indication suivante : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée (indication restreinte par rapport à celle de l'AMM).
Ranélate de Strontium		
Protelos[®] 2 g/j Sachet (ranélate de strontium)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Protelos [®] réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	Non commercialisé à la date de publication de ce texte.
Association alendronate et vitamine D		
Fosavance[®] Comprimé (70 mg d'alendronate + 70 µg de vitamine D3)	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. Fosavance [®] réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D.

ANNEXE 5 : Qualité de vie Indice OMS

NIVEAU	ÉCHELLE DE PERFORMANCE
0	Capable de réaliser toutes les activités normales sans restriction
1	Restriction pour les activités physiques intenses, mais ambulateur et capable de réaliser des travaux légers
2	Ambulateur et capable de s'occuper de soi mais incapable de réaliser aucun travail ; debout et ambulateur plus de 50% des heures d'éveil
3	Uniquement capable de soins personnels limités ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% des heures d'éveil
4	Complètement invalide ; incapable d'assurer aucun soin personnel, totalement confiné au lit ou au fauteuil

RESUME

Le cancer du sein est placé au premier rang des cancers chez la femme par l'Invs. Il va toucher en France environ 1 femme sur 8 et plus de 50% de ces patientes auront un traitement par inhibiteurs d'aromatase. En effet, depuis les résultats de l'étude ATAC, les inhibiteurs d'aromatase sont administrés préférentiellement au Tamoxifène ou en relai de cette molécule chez les femmes ménopausées. Par ce traitement, on diminue d'1/4 les récives. Cependant, ils occasionnent essentiellement deux types de complications ostéoarticulaires : ils augmentent le risque de fractures ostéoporotiques et provoquent des arthromyalgies parfois invalidantes.

Notre étude a réalisé un constat des pratiques dans un établissement : l'ICL-Alexis Vautrin. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective avec un recul de 5 ans. Elle a permis d'évaluer le bilan initial effectué avant la mise en place du traitement par inhibiteurs d'aromatase et d'évaluer le suivi ostéoarticulaire des patientes sous ce traitement. L'effectif de la population après prise en compte des critères d'inclusion et d'exclusion est de 169 patientes. Le recueil de données s'est fait dans les dossiers médicaux des patientes prise en charge à l'ICL en 2006.

Aucun dosage vitamino-calcique n'est réalisé dans $\frac{3}{4}$ des cas et l'ostéodensitométrie n'est pas retrouvée dans plus d' $\frac{1}{3}$ des cas. Sous inhibiteurs d'aromatase, des effets indésirables ostéoarticulaires surviennent dans plus de la moitié des cas au cours de la première année de traitement : arthralgies dans 63% des cas, ostéoporose induite dans 16% des cas et fractures dans 10% des cas. Des examens complémentaires sont prescrits : radiographies, scintigraphies osseuses mais la réévaluation de l'ostéodensitométrie n'est faite que dans 15% des cas au cours de la deuxième année.

La réalisation d'une ostéodensitométrie avec mesure de densité osseuse du rachis et de la hanche paraît indispensable. Aussi, un suivi rapproché est nécessaire notamment par le médecin généraliste qui peut s'intégrer dans une surveillance alternée avec ses confrères spécialistes améliorant la continuité des soins et le partage d'informations.

TITRE: Clinical Practice Guidelines for prescription and musculoskeletal monitoring of hormonal therapy by aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer.

THESE: Médecine Générale - Année 2013.

MOTS CLES :

Cancer du sein/ Hormonothérapie/ Inhibiteurs d'aromatase/ Ostéoporose post-ménopausique.

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Av de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

VU

NANCY, le **17 juillet 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 juillet 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur F. GUILLEMIN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6509

NANCY, le 30/07/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT