

PERTE OSSEUSE LIEE AUX TRAITEMENTS DES CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE



Karine Briot
Rhumatologie, Hôpital Cochin
Paris



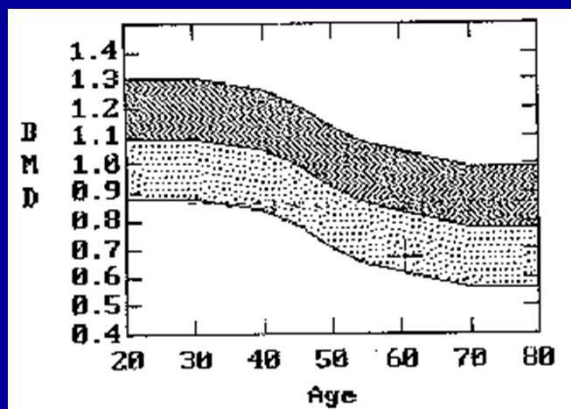
DENSITOMETRIE OSSEUSE



DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE

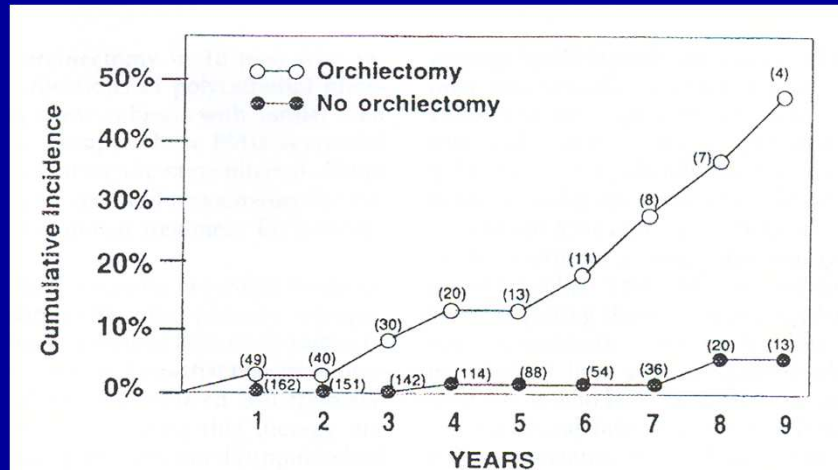
$T \leq -1$: ostéopénie

$T \leq -2,5$: ostéoporose



OMS, 1997

FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES ET CANCER DE LA PROSTATE



Daniell, J Urology 1997

TRAITEMENT ANTI HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE

RISQUE DE FRACTURES

• N = 50613

	OUI	NON	p
Fracture	19,4 %	12,6 %	< 0,001
Hospitalisation pour fracture	5,2	2,3 %	< 0,001
Vertèbre	3,2 %	1,6 %	< 0,001
hanche	4,1 %	2,1 %	< 0,001

• Déterminants = nombre de cures d'agoniste

Shahinian et al, NEJM 2005

CANCER DE LA PROSTATE ET AGONISTES

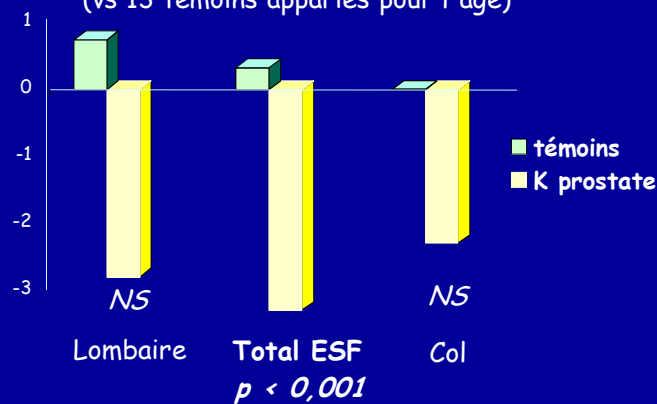
Risque de fracture

	Fracture RR (IC 95%)	Fracture entraînant une hospitalisation RR (IC 95%)
Pas de carence androgénique	1,00	1,00
Agoniste de la GnRH		
1-4 doses	1,07 (0,98-1,16)	0,98 (0,82-1,17)
5-8 doses	1,22 (1,11-1,35)	1,51 (1,26-1,80)
≥9 doses	1,45 (1,36-1,56)	1,66 (1,48-1,96)
Orchidectomie	1,54 (1,42-1,68)	1,45 (1,40-1,50)

Shahinian VB, NEJM 2005

CANCER DE LA PROSTATE : IMPACT DES TRAITEMENTS

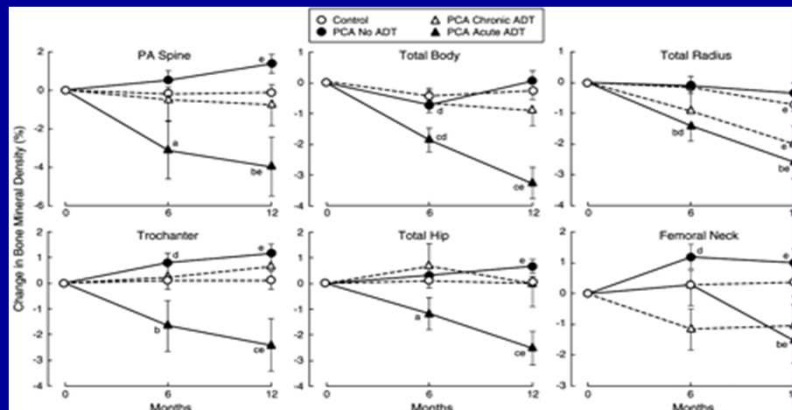
Perte osseuse à 1 an chez 15 patients (75 ± 8) traités
par agoniste de la GnRH
(vs 13 témoins appariés pour l'âge)



D'après Mittan D et al, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 3656-61

CANCER DE LA PROSTATE : DELAI DE SURVENUE DE LA PERTE OSSEUSE

Perte osseuse à 1 an chez 152 patients (68 ± 8)



Greenspan SJ, JCEM 2005

HORMONOTHERAPIES : PREVENTION DES EFFETS OSSEUX

Qui ?

- fracture prévalente
- ostéoporose densitométrique



PREVENTION DE L 'OSTEOPOROSE

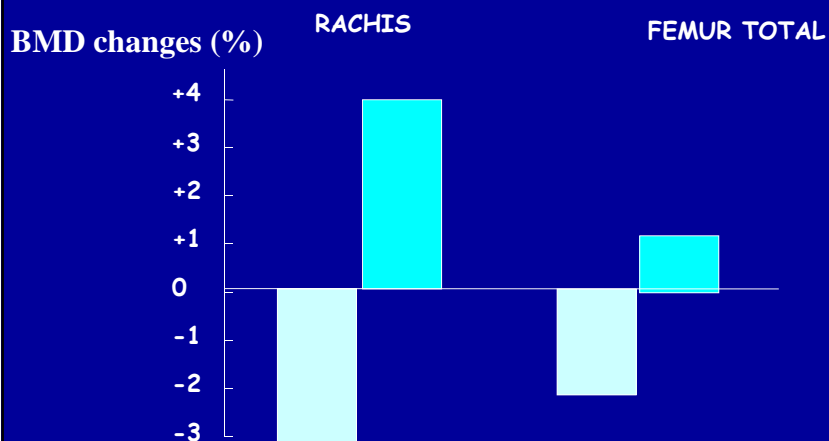
EFFET DU ZOLEDRONATE

- Étude prospective, en double aveugle, randomisée contre placebo
- Zoledronate 4 mg (perf 15 min) 1 fois
- Calcium - Vitamine D
- 1 an
- N= 40

Michaelson, JCO 2007

PREVENTION DE L 'OSTEOPOROSE

EFFET DU ZOLEDRONATE



Michaelson, JCO 2007

PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE

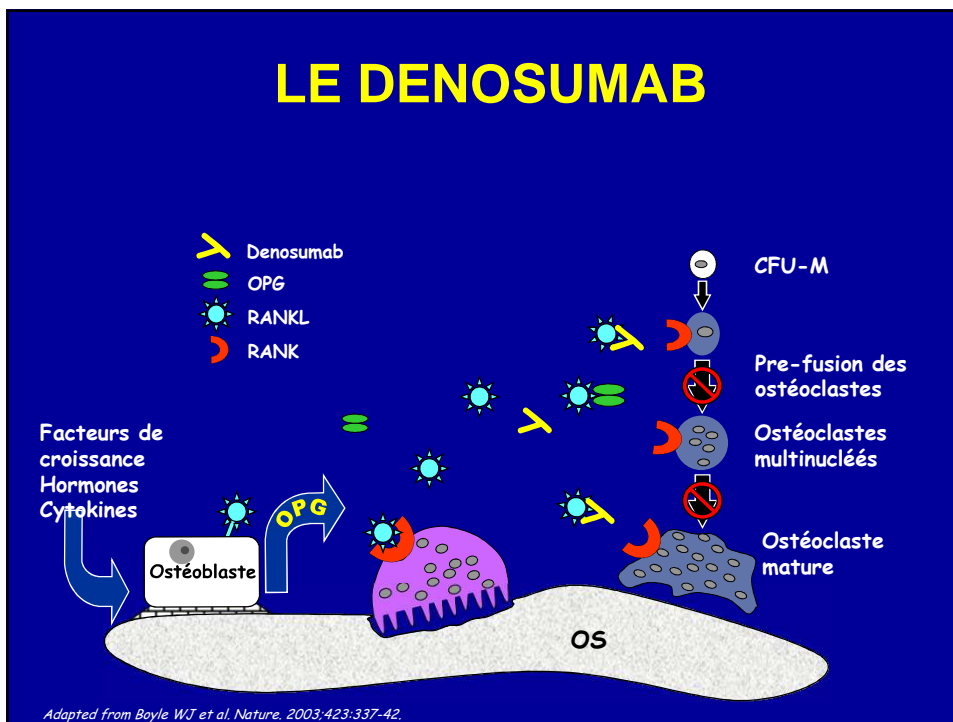
EFFET DU ZOLEDRONATE

	Zoledronate (N = 55)	Placebo (N = 51)
Bouffées de chaleur	32	25
Fatigue	21	18
Arthralgies	12	7
Syndrôme grippal	5	2
Nausées	1	7

PAS DE COMPLICATION RENALE

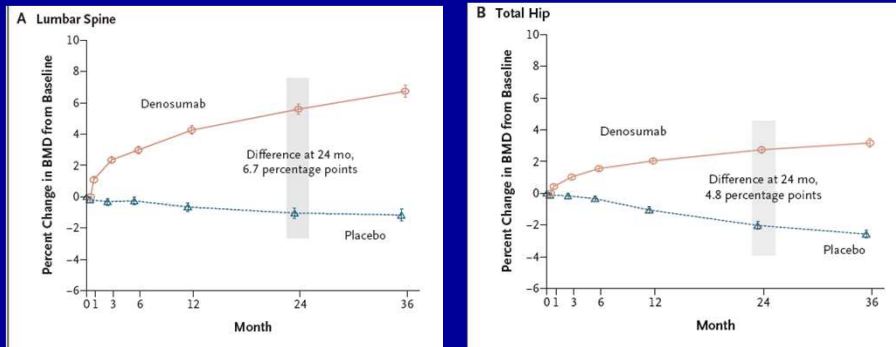
Smith et al, J Urology 2003

LE DENOSUMAB



PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE

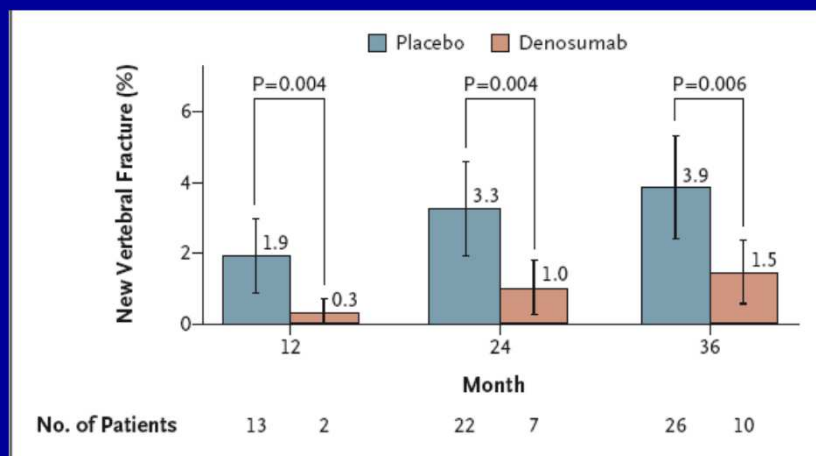
EFFET DU DENOSUMAB



Smith et al. NEJM 2009

PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE

EFFET DU DENOSUMAB



Smith et al. NEJM 2009

OSTEOPOROSE ET CANCER DU SEIN



+

Surpoids
Tamoxifène



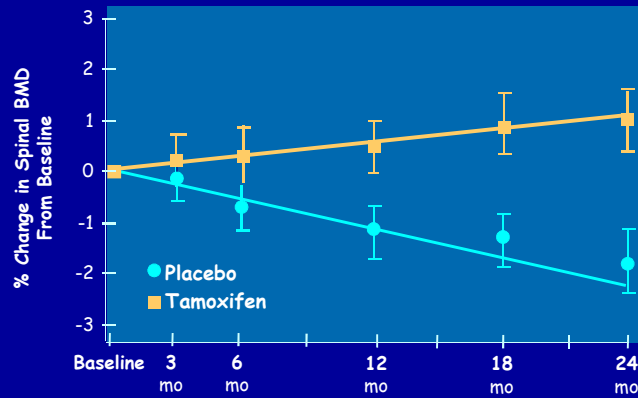
-

Cancer
Ovariectomie
Chimiothérapie
Anti-aromatases

AUGMENTATION DU RISQUE DE FRACTURE APRES CANCER DU SEIN

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

TAMOXIFENE : EFFET DENSITOMETRIQUE

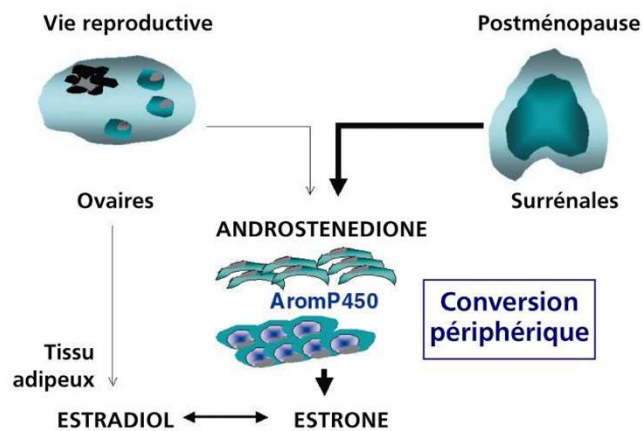


Love et al, NEJM 1992

Pas d'effet chez les femmes non ménopausées

Powles et al, J Clin Oncol 1996

ROLE DE L'AROMATASE



INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Génération	Stéroïdien	Non stéroïdien
1		- Aminoglutéthimide
2	Formestane	- Fadrozole - Rogletimide
3	Exemestane (Aromasin®)	- Anastrozole (Arimidex®) - Letrozole (Femara®) - Vorozole

ATAC - EFFETS SECONDAIRES 5 ans

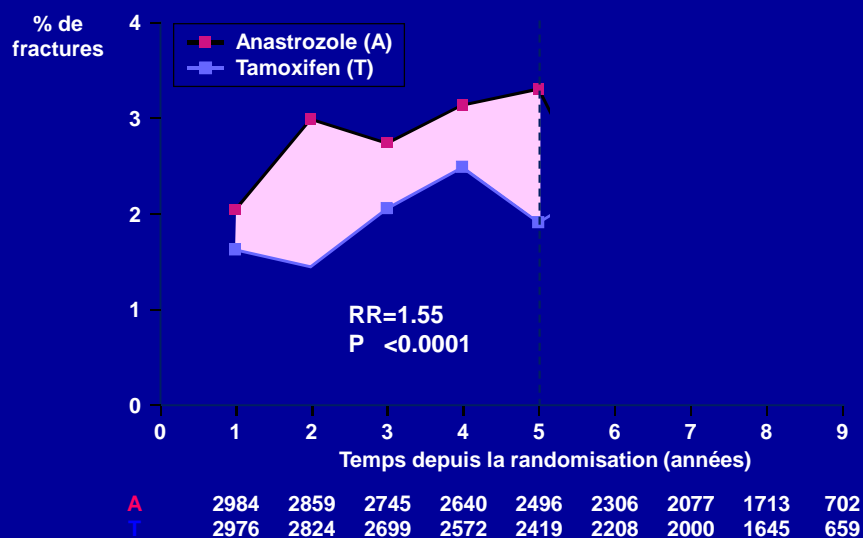
	Anastrozole	Tamoxifène	
N	3 092	3 094	
Bouffées de chaleur (%)	35,7	40,9	< 0,0001
Saignements (%)	5,4	10,2	< 0,0001
Cancer de l'endomètre (%)	0,2	0,8	0,02
AVC (%)	2,0	0,5-0,9	0,03
Accident Thrombo-embolique (%)	2,8	4,5	< 0,0004
Affections musculosquelettiques (%)	46,6	37,1	<0,0001

Lancet 2004

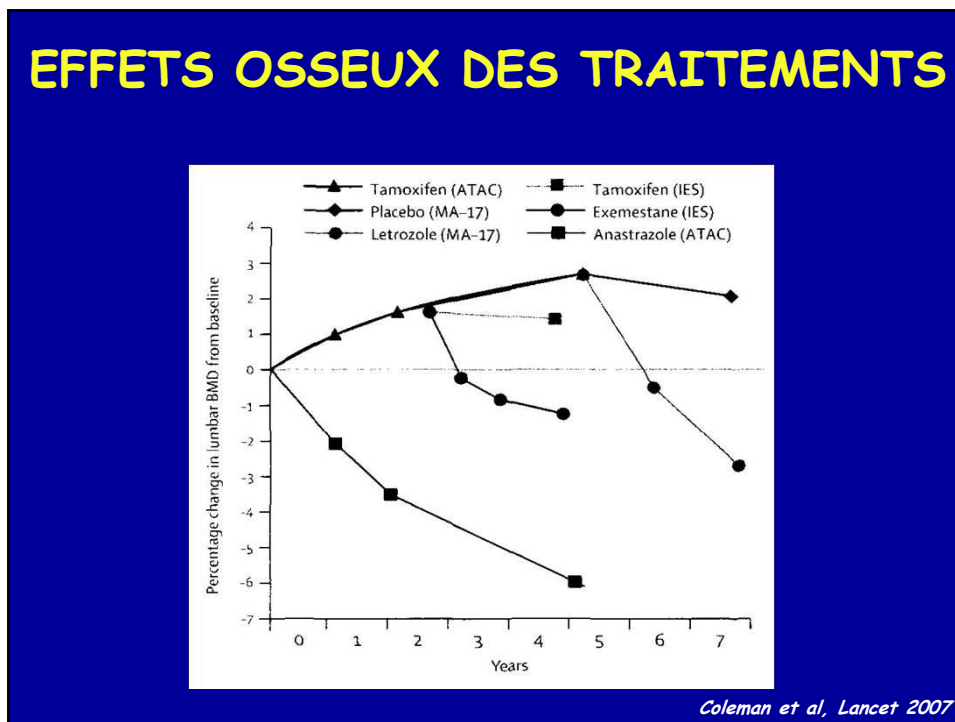
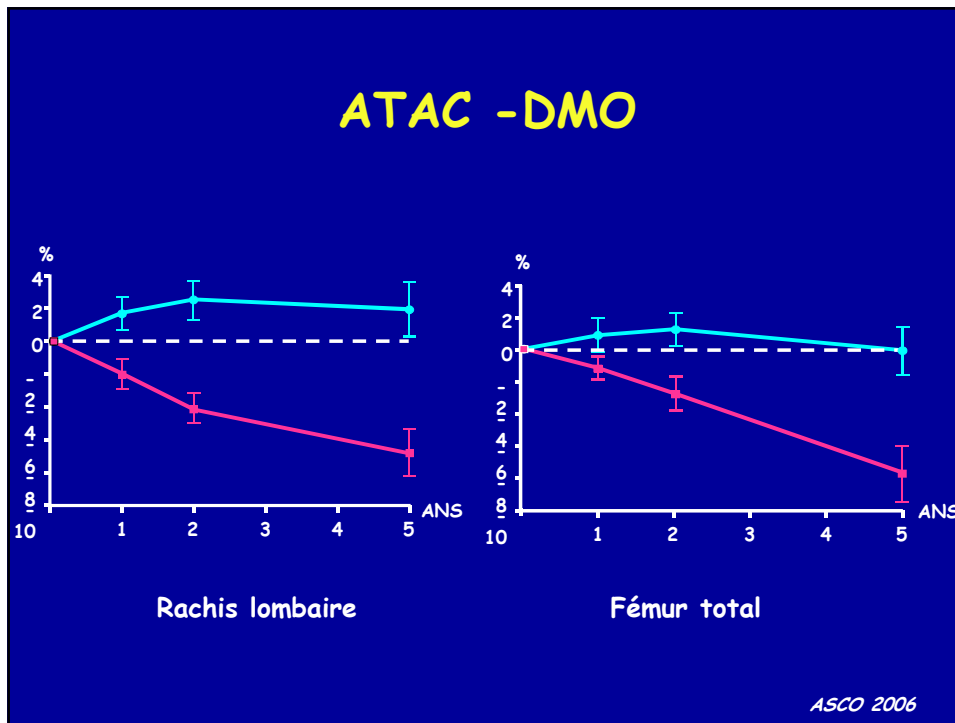
ATAC - TOLERANCE OSSEUSE 5 ans

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

INCIDENCE FRACTURAIRE



EFFETS OSSEUX DES HORMONOTHERAPIES SEIN ET PROSTATE
DIU TENON 2008



OSTEOPOROSE ?

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

ASCO 2006

ANTI-AROMATASE : PREVENTION DES EFFETS OSSEUX

Qui ?

- fracture prévalente
- ostéoporose densitométrique



EN PRATIQUE

1. PAS DE FRACTURE

$T > -1 \rightarrow$ rien

$T \leq -2 \rightarrow$ bisphosphonate

$-1 > T > -2 \rightarrow$?, prise en compte des autres facteurs de risque (âge, IMC < 19, antécédent parental de Fracture)

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

3. DANS TOUS LES CAS

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

LE DOSAGE DE VITAMINE D

RECOMMANDATIONS GRIO 2011

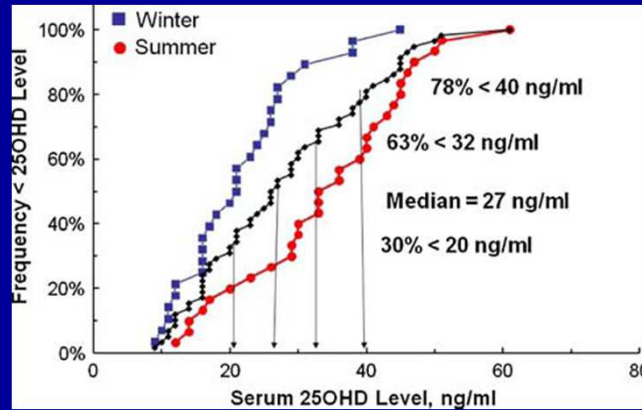
• Indications du dosage

- ✓ Dans les situations où l'objectif est d'obtenir un taux optimal
- ✓ Les principales situations à retenir sont : ostéoporose, maladie favorisant l'ostéoporose, mise en route d'un traitement, chutes à répétition

Objectif:

taux de 25OHD \geq 30 ng/mL (75 nmol/L)

FORTE PREVALENCE DE L'INSUFFISANCE EN VITAMINE D



Khan KJ, et al. Breast Cancer Res Treat 2010

ATTITUDE PRATIQUE

- CORRECTION D'UNE INSUFFISANCE EN VITAMINE D

Si 25OHD < 10 ng/ml: une ampoule de 100 000 U de vitamine D3 tous les 15 jours pendant 2 mois

Si tx de 25OHD est de 10 à 20 ng/ml, 1 ampoule de 100 000 de vitamine D3 tous les 15 jours pendant 1 mois et demi.

Si tx de 25OHD >20 ng/ml et inférieure à 30 ng/ml, une ampoule de 100 000 U de vitamine D3 tous les 15 jours pendant 1 mois.

- MAINTIEN D'UNE CONCENTRATION > 30 ng/ml

→800 à 1200 UI de D3 tous les j

→100 000 U tous les 2 à 3 mois

Benhamou et al, pour le GRIO. Presse médicale

TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE

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

FORMATION

- TERIPARATIDE
- RANELATE DE STRONTIUM

RESORPTION

- RALOXIFENE
- BISPHTHONATES

LES BISPHTHONATES

Alendronate Fosamax®

Risedronate Actonel®

Ibandronate Bonviva®

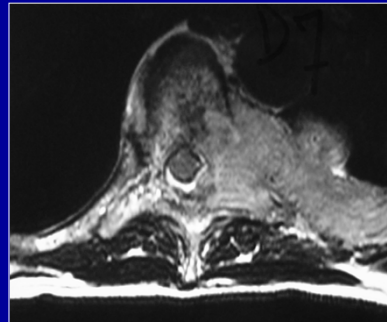
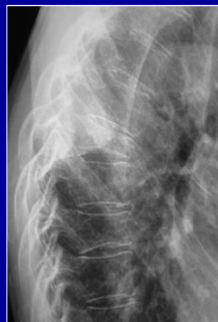
Zoledronate Aclasta®

Clodronate Clastoban®

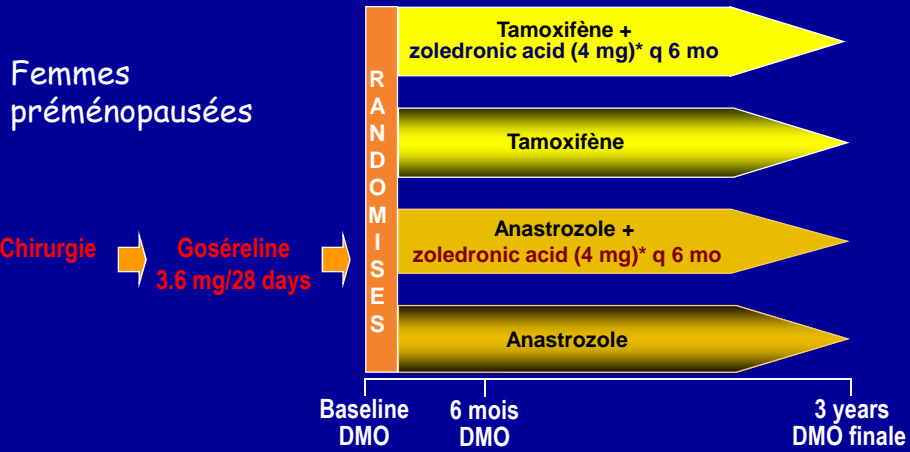
Pamidronate Aredia®

Ibandronate Bondronat®

Zoledronate Zometa®

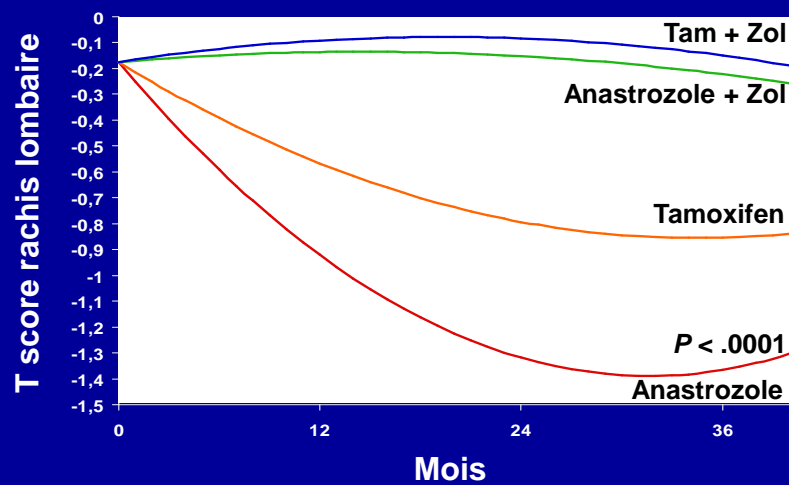


LE ZOLEDRONATE?



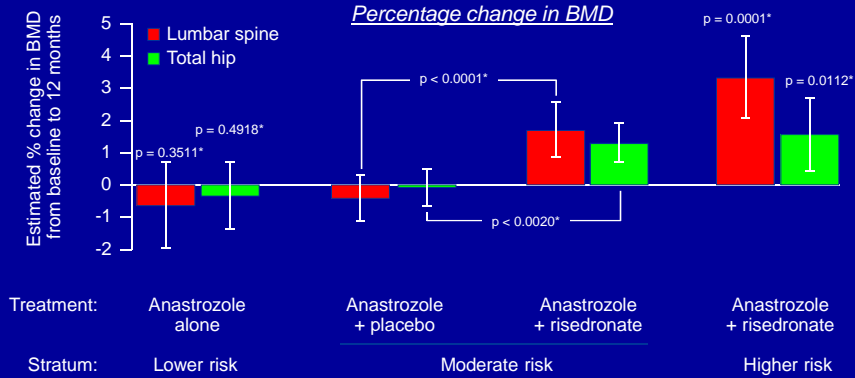
Gnant M, et al. *J Clin Oncol.* 2006.

VARIATIONS DE LA DMO LOMBAIRE



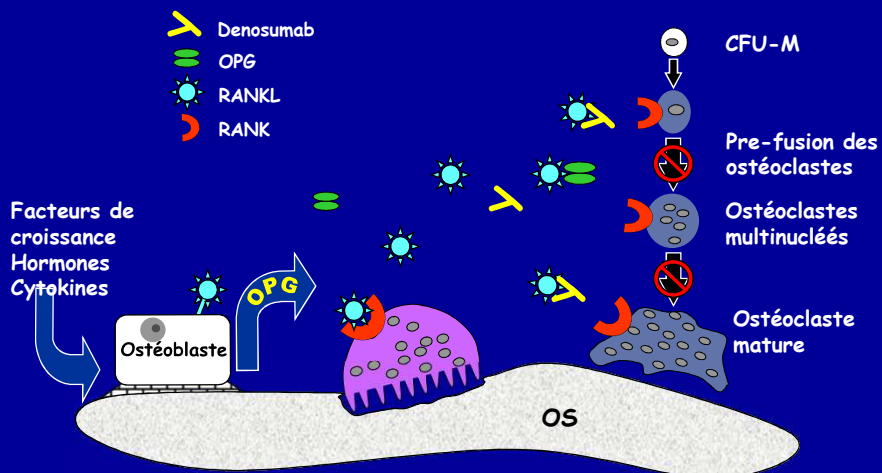
BISPHOSPHONATES ORAUX

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

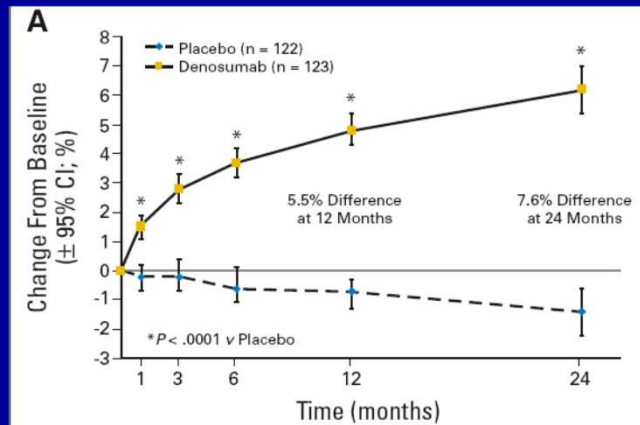


ASBMR 2007 - From Eastell R et al., Sheffield, United Kingdom, abstract S300, updated

LE DENOSUMAB



EFFET DU DENOSUMAB



Ellis GK et al, JCO 2008

DUREE DU TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

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

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES

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

PREVALENCE DES FRACTURES DANS LES ESSAIS

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

⇒ EFFET DE CLASSE

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES

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

CARACTERISTIQUES DES DOULEURS ARTICULAIRES

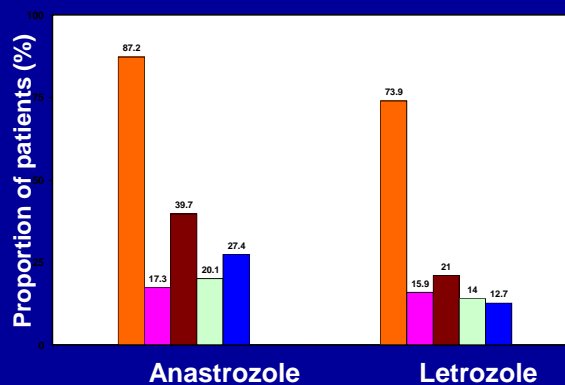
- La moitié : aggravation de douleurs persistantes
- Pas d'influence de la chimio
- Délai d'apparition 6 mois
- Possibilité de disparition des symptômes à 6 mois pour 50% des cas, et à 18 mois pour 75% des cas.
- Disparition à l'arrêt du traitement
- En pratique :
 - Polyalgie
 - Douleurs inflammatoires et raideur des mains

ANTI-AROMATASES COMPLICATIONS ARTICULAIRES En pratique

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

INTERET DU SWITCH?

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



Briot et al. Breast Cancer Research and Treatment 2010 (in press)

CONCLUSION

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

