

## **Cas clinique :**

*Vous êtes amené à voir en consultation, pour envisager la suite de la prise en charge, une patiente de 55 ans, atteinte d'un cancer du sein, à la fin de son traitement initial par chirurgie, chimiothérapie adjuvante, puis radiothérapie.*

# Histoire de la maladie

- Elle a été traitée pour un cancer classé T2N0M0
- correspondant à un carcinome canalaire infiltrant, grade II, N+ 2/10, *cerb2* -,
- avec récepteurs hormonaux positifs pour les estrogènes RE+ (> 80%) et les progestatifs RP-.
- C'est une patiente en bonne santé, qui pèse 70 kg pour 1 m 75.
- Elle a été ménopausée à 45 ans et a pris un traitement préventif de la ménopause (THM) pendant 8 ans.

# **Question 1 :**

- **Cette patiente doit elle avoir un traitement spécifique adjuvante du cancer ?**

# Réponse

- *Hormonothérapie adjuvante car Taille, N+, grade, RH+*
- *Une anti-aromatase (non stéroïdienne) et non du tamoxifène car ménopausée, car n'est ni T1, ni N-, ni Grade 1 (Reco. St Gallen 2009 et Reco St Paul 2007-2009 ; Guidelines ASCO in JCO 08/2010)*
- *Si la patiente avait été non ménopausée : TAM*
- *Si la patiente avait été à faible risque précoce : TAM 2 ans puis AA.*
- *Si risque de rechute précoce (>T1, N+, Gde >1) : AA puis TAM après 2 ans si intolérance*

## **Question 2 :**

- **En cas de traitement spécifique, faites vous un bilan ?**

# Réponse

- *Bilan lipidique (hyper cholestérolémie décrite sous AA). Si besoin traitement.*
- *Bilan phospho-calcique*
- *OD*

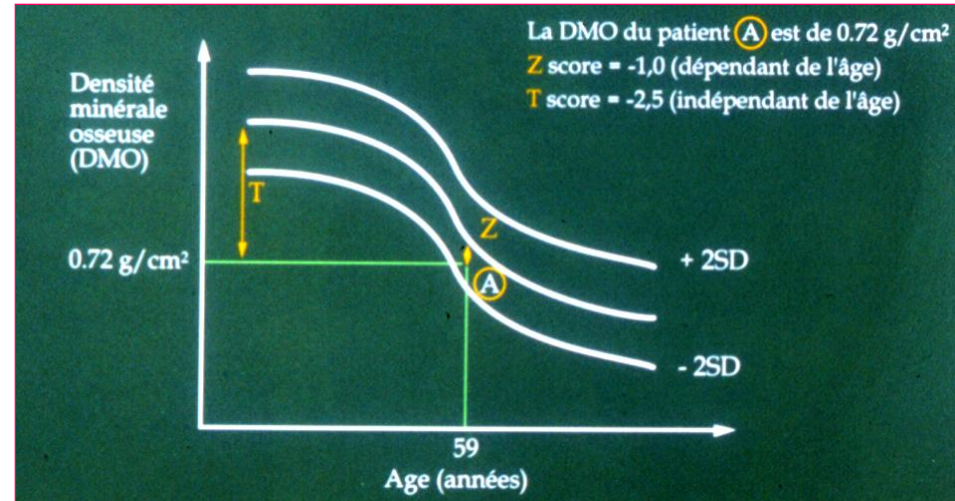
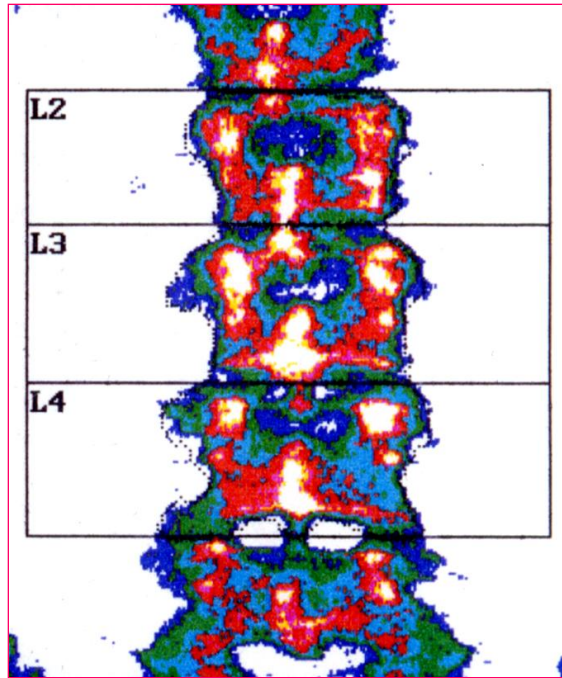
## Question 3 :

- Sur quels arguments allez-vous prescrire éventuellement un traitement anti-ostéoporotique ?

# Retentissement osseux des inhibiteurs de l'aromatase

- Augmentation de la fréquence de l'ostéoporose
- Pas de comparaison directe entre les différents IAs sur la tolérance osseuse
- Les patientes à haut risque d'ostéoporose doivent être identifiées et prises en charge

# Définition densitométrique de l'ostéoporose



- Etat normal → T-score  $> -1 \text{ DS}$
  - Ostéopénie →  $-1 \text{ DS} \geq \text{T-score} \geq -2,5 \text{ DS}$
  - Ostéoporose → T-score  $< -2,5 \text{ DS}$
  - Ostéoporose sévère → T-score  $< -2,5 \text{ DS} + \text{fracture}$
- (OMS 1994)

# Si traitement par inhibiteur de l'aromatase

- Recherche de facteurs de risque d'ostéoporose : personnels et familiaux
- Examen ostéodensitométrique: < -2DS (habituellement <-2,5 DS)
- Bilan phospho-calcique : Ca, Ph, 25-OH Vitamine D3, PTH, CTX
- Correction des carences en calcium et en vitamine D
- Traitement par bisphosphonate en fonction du risque individuel
  - si ATCD de fracture par fragilité osseuse
  - si DMO basse

## **Question 4 :**

**La densitométrie osseuse montre :**

**T Score au rachis (L2-L4) : - 2 DS**

**T Score au col fémoral : - 1.3 DS**

**Quels traitements anti-ostéoporotiques envisager ?**

NR = non remboursé à ce jour

# Traitements ayant l'AMM au cours de l'ostéoporose en France

	OSTEOPOROSE		CANCER	
	Post-ménop	Homme	Complic osseuses	HyperCa
Raloxifène	+			
Clodronate			+	+
Alendronate	+	+		
Risédrionate	+	+		
Ibandronate	+		+	+
Pamidronate			+	+
Ac zolédronique	5 mg +	+ (NR)	(4 mg) +	+
Tériparatide	+	+ (NR)		
Ranélate Strontium	+			

## **Question 5 :**

**Le traitement par bisphosphonate peut-il être envisagé :**

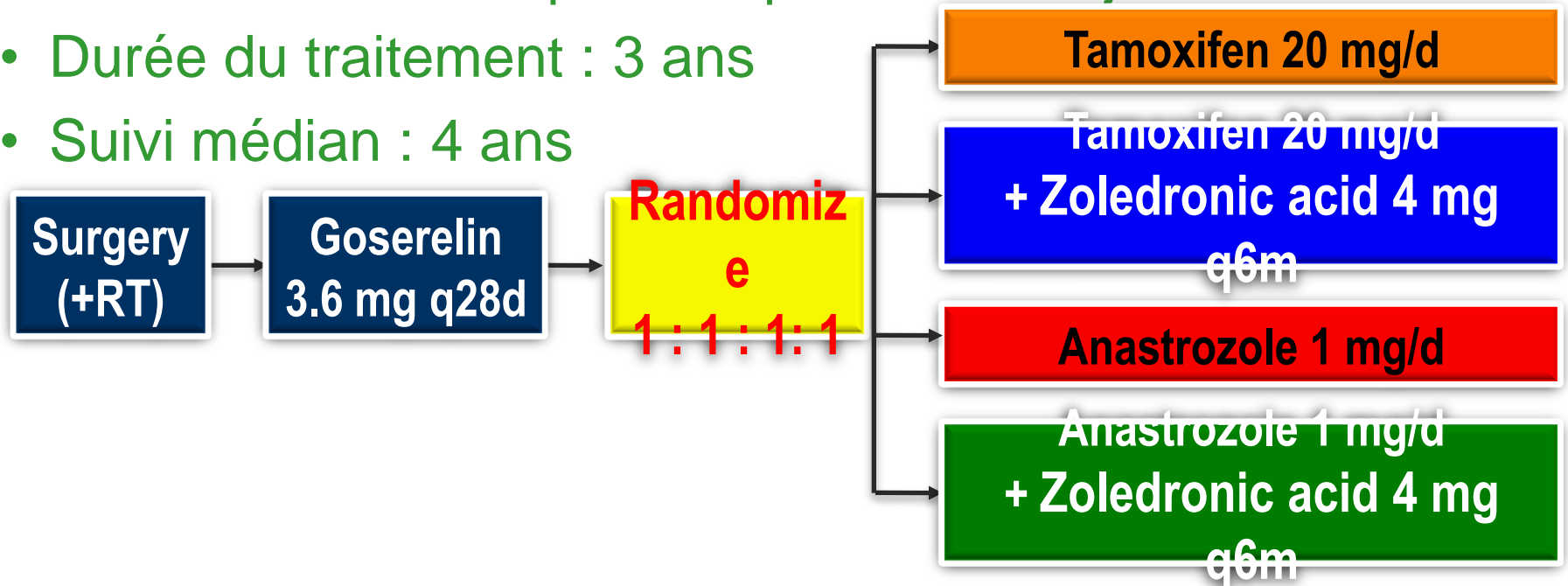
**1/ en prévention de la rechute en général ?**

**2/ en prévention de la métastase osseuse en cas de rechute extra-osseuse ?**

**3/ en traitement des métastases osseuses ?**

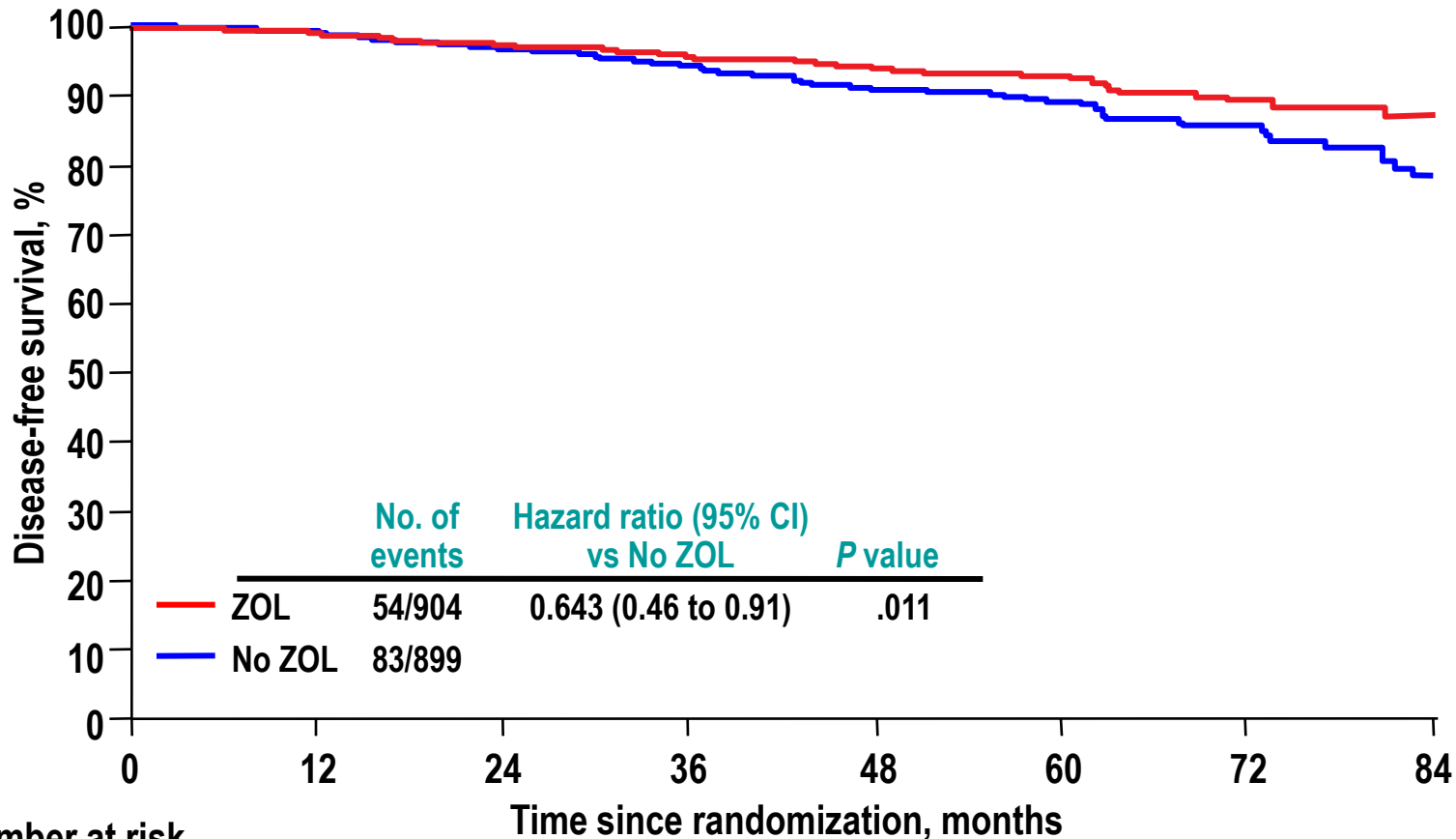
# Etude ABCSG-12

- Phase III randomisé prospectif
- 1 803 patientes préménopausées
- cancer du sein hormonosensible (RE+ et/ou RP+)
- Stades I et II, <10 N+
- Pas de chimiothérapie excepté en néoadjuvant
- Durée du traitement : 3 ans
- Suivi médian : 4 ans



# DFS Zol vs no Zol

L'acide zolédronique diminue significativement de 36 % le risque de progression vs HT seule (p=0,01)



Number at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84
No ZOL	904	838	735	565	441	265	161	60
ZOL	899	851	744	573	434	270	131	59

# Les bisphosphonates

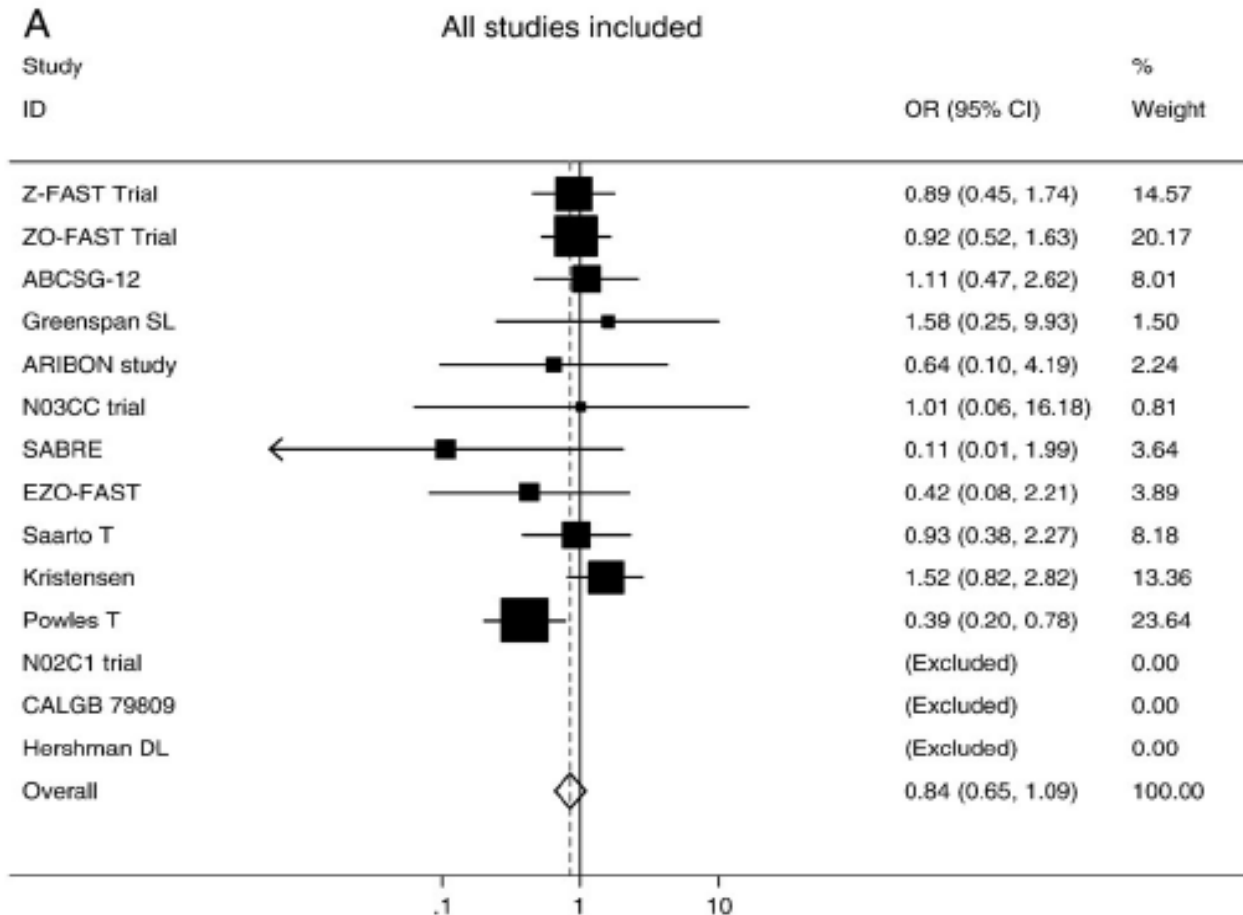
- Mode d'action des BPP
- Les BPP sont des dérivés stables inorganiques des pyrophosphates qui agissent en :
  - Se fixant sur les cristaux d'hydroxyapatite et en empêchant leur dissolution
  - Interférant sur l'apoptose des osteoblastes et des osteoclastes
  - Inhibant l'activité ostéoclastique

# Puissances comparées des bisphosphonates

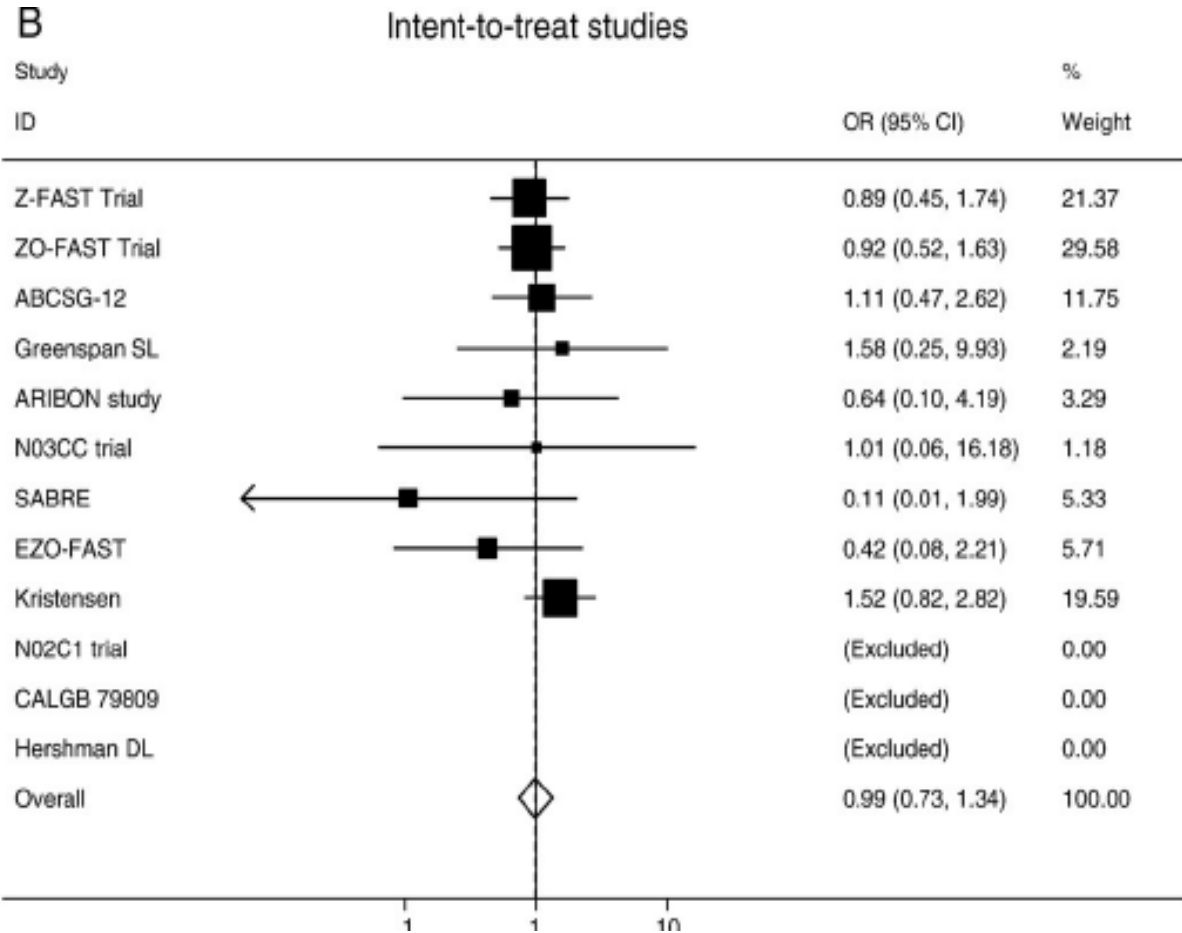
Bisphosphonate	Puissance d'activité
Etidronate	1
Clodronate	10
Tiludronate	10
Pamidronate	100
Alendronate	1000
Risédrionate	5000
Ibandronate	10000
Zolédronate	20000

Per os: le matin à jeun, sans s'allonger 30 min

# Effet préventif sur fractures dans cancer du sein?



# Effet préventif sur fractures dans cancer du sein?



*Meta-analyse Valachis et coll, Gyneco Oncol 2010*

# Effet préventif sur maladie à un stade précoce?

**Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease? A meta-analysis of randomized controlled trials.**

*[Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, Tsali L, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8\(3\):279-86.](#)*

**13 eligible trials involving 6886 patients randomized to treatment with bisphosphonates (n = 3414) or either placebo or no treatment (n = 3472).**

**Use of zoledronic acid was not associated with any significant difference in death (OR, 0.642; 95% CI, 0.388-1.063) and bone metastasis rates (OR, 0.661; 95% CI, 0.379-1.151). Currently available evidence does not support the hypothesis that use of bisphosphonates in adjuvant treatment of early breast cancer will alter the natural course of the disease.**

**Nonetheless, a nonsignificant trend seems to exist for better outcomes in patients undergoing bisphosphonate treatment. Until further evidence from new clinical trials becomes available, adjuvant bisphosphonates should not be recommended routinely.**

# En Pratique

- Perfusion veineuse dans 100 ml
- En 15 min
- En hospitalisation
- Possible en ville, par infirmière
- Pas de surveillance particulière
- Pas d'administration calcium po ou iv concomitante
- Traiter carences en vitamine D pré-existantes

# Effets indésirables

- Effets secondaires classiques dus à la prise orale:
  - Les BPP sont hydrophiles et difficilement absorbés par le tractus gastro-intestinal (1 % de la dose) et 50 % de la dose absorbée est retenue au niveau squelettique. Pour favoriser l'absorption les BPP doivent être pris à jeun mais sont irritants pour le tube digestif ce qui est responsable des symptômes
  - Nausées, altération du goût, diarrhées, vomissements, flatulences, céphalées
  - Risque d'oesophagite

# Effets indésirables

- Effets secondaires

- L'administration IV des BPP a permis d'éliminer les effets digestifs mais a augmenté le taux de syndrômes grippaux (myalgie et arthralgie, subfébrilité et céphalée)
- Néphrotoxicité: semble corrélée à la fonction rénale, à la dose et au temps d'écoulement de la perfusion
- Oculotoxicité: conjonctivite souvent, uvéite et sclérite rarement, et exceptionnellement des cas de névrite rétrobulbaire ou optique, d'œdème périorbitaire et de paralysie ont été reportés

# Hypocalcémie

- L'activité anti-osteoclastes des BPP surtout azotés entraîne en quelques semaines une diminution du calcium et du phosphore sérique stimulant une élévation de la PTH favorisant la résorption tubulaire du Ca et la formation de 1,25-dihydroxyvit.D empêchant l'hypocalcémie en temps normal.
- Ce mécanisme de compensation peut être défaillant et entraîner une hypocalcémie surtout avec les BPP puissants comme le **zoledronate** malgré l'administration préventive de 1,25 dihydroxyvit D et de Ca.

# Autres effets indésirables

- Douleurs musculaires et osteo-articulaires importantes et invalidantes diminuant parfois très lentement à l'arrêt des BPP
- Rash cutané et prurit, dermatite, urticaire,...
- Stomatite
- Probable risque d'aggravation de fibrillation auriculaire

# Effets osseux

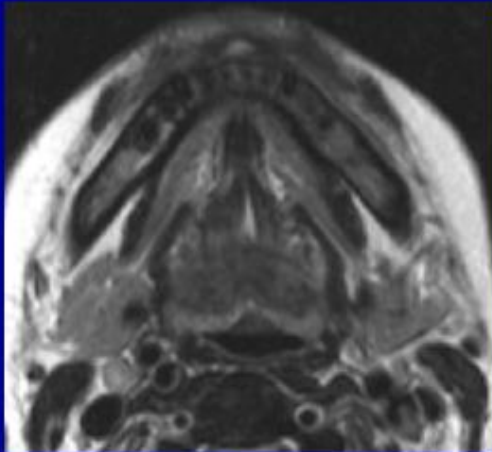
## 1. Ostéonécrose maxillaire

- La majorité des cas est survenue après une intervention chirurgicale maxillo-faciale ou après extraction dentaire.
- Les facteurs de risque incluent la radiothérapie maxillo-faciale, les affections parodontales et les traumatismes faciaux.
- Des facteurs additionnels comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la corticothérapie sont incriminés chez le patient atteint de cancer.
- L'alcoolisme, le tabagisme, le diabète et une mauvaise hygiène sont également des facteurs importants.

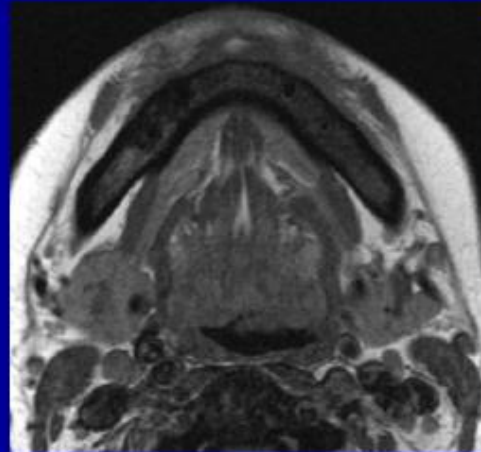
- Les risques d'ostéonécrose maxillaire augmentent en fonction de la durée de prise de BPP. Ils sont significativement plus élevés après 3 ans sans tenir compte des facteurs de comorbidité.
- L'examen clinique fait, le plus souvent, le diagnostic d'ostéonécrose.
- 1/3 des cas est indolore, les autres cas sont douloureux et/ou associés à une tuméfaction et/ou à une mobilité dentaire anormale.
- Une partie de l'os nécrosé est mise à nu dans tous les cas

# Cas # 1

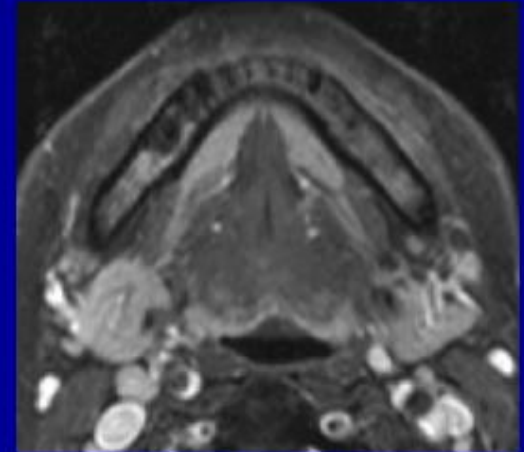
- Cas 1:ostéonécrose diffuse de la mandibule:
  - Néoplasie du sein avec métastases osseuses sous zoledronate, 1 an après extraction dentaire
  - Hyposignal T1, signal discrètement hétérogène en T2 diffus du maxillaire inf avec amincissement de la corticale antérieure et infiltration des tissus mous mentonniers



T2



T1

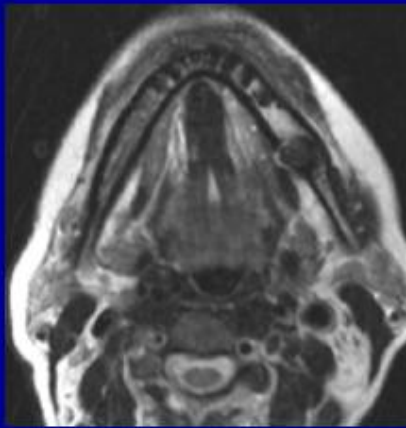


T1+C fat sat

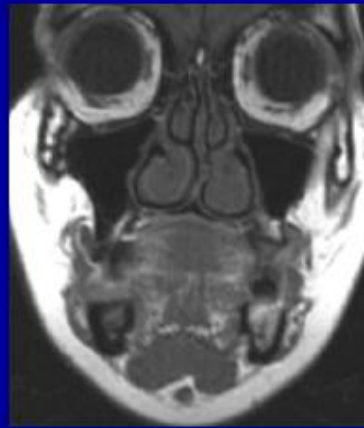
# Cas # 2

## Cas 2: ostéonécrose de la branche mandibulaire droite:

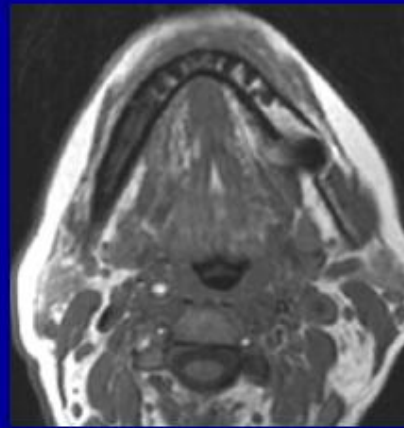
- Patiente de 52 ans, sous zoledronate pendant 2 ans.
- 6 mois après extraction dentaire
- Hyposignal T1, hyposignal T2 de la branche droite du maxillaire inf avec infiltration des tissus mous et prise de contraste



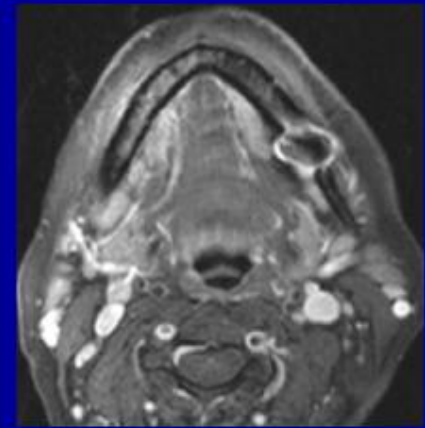
T2



T1



T1



T1+C fat sat

# Diagnostic différentiel

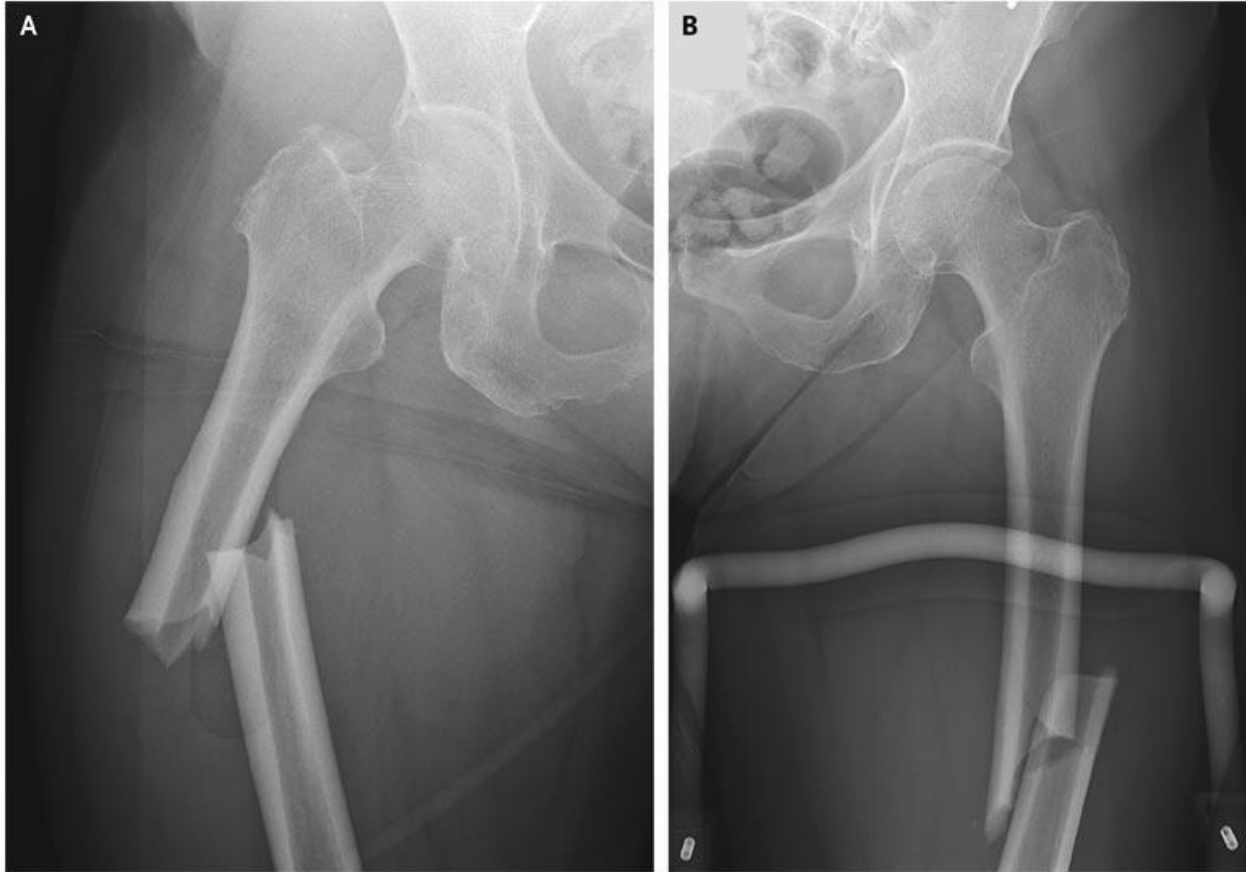
- Diagnostic différentiel des ostéonécroses maxillaires:
- Difficile voire impossible par l'imagerie uniquement, vu l'aspect variable des lésions d'ostéonécrose maxillaire.
- L'examen et le contexte clinique orienteront le diagnostic.
- L'imagerie permet de visualiser l'étendue des lésions.

# Fractures du fémur

## 2. Fractures atypiques du fémur: cas 1

- Patiente de 66 ans traitée pour une néoplasie mammaire 14 ans auparavant, ayant développé des métastases osseuses 3 ans après
- Patiente sous BPP depuis 9 ans, d'abord sous pamidronate (5ans) puis sous zoledronate
- Depuis plusieurs mois la patiente se plaint de douleurs au niveau des cuisses lors de la marche et diminuant au repos

# Fractures atypiques sous bisphosphonates oraux

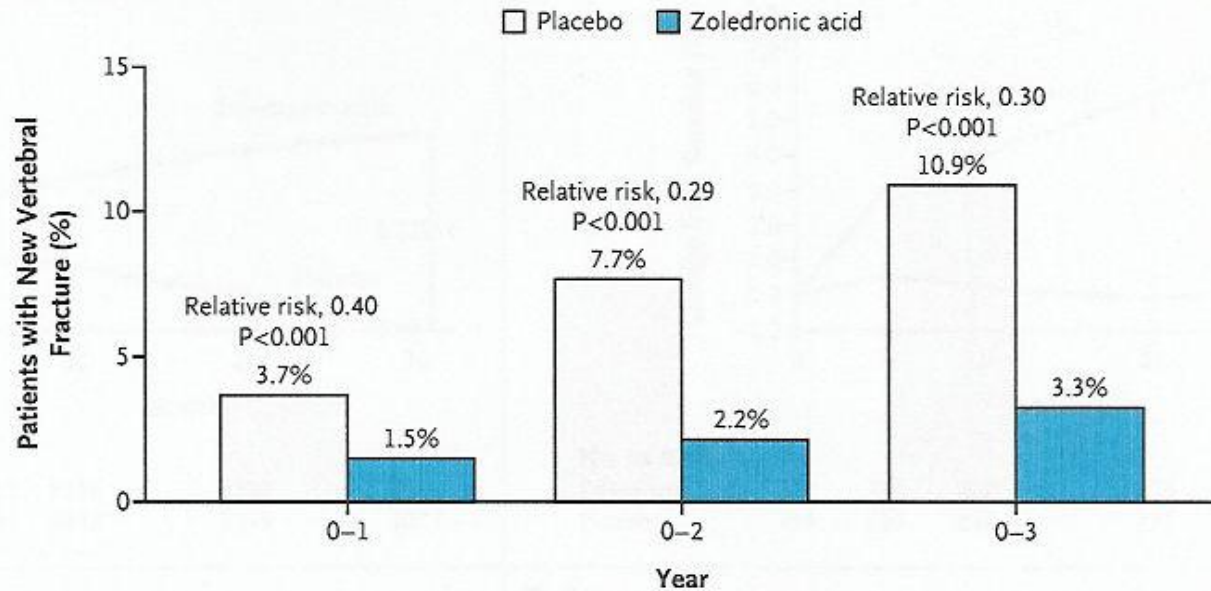


# Fractures atypiques sous bisphosphonates oraux



# Fibrillation auriculaire

A Morphometric Vertebral Fracture



**Augmentation significative FA sévère ( 50 patients versus 20, p<0.001)**

# Hypocalcémie et bisphosphonates?

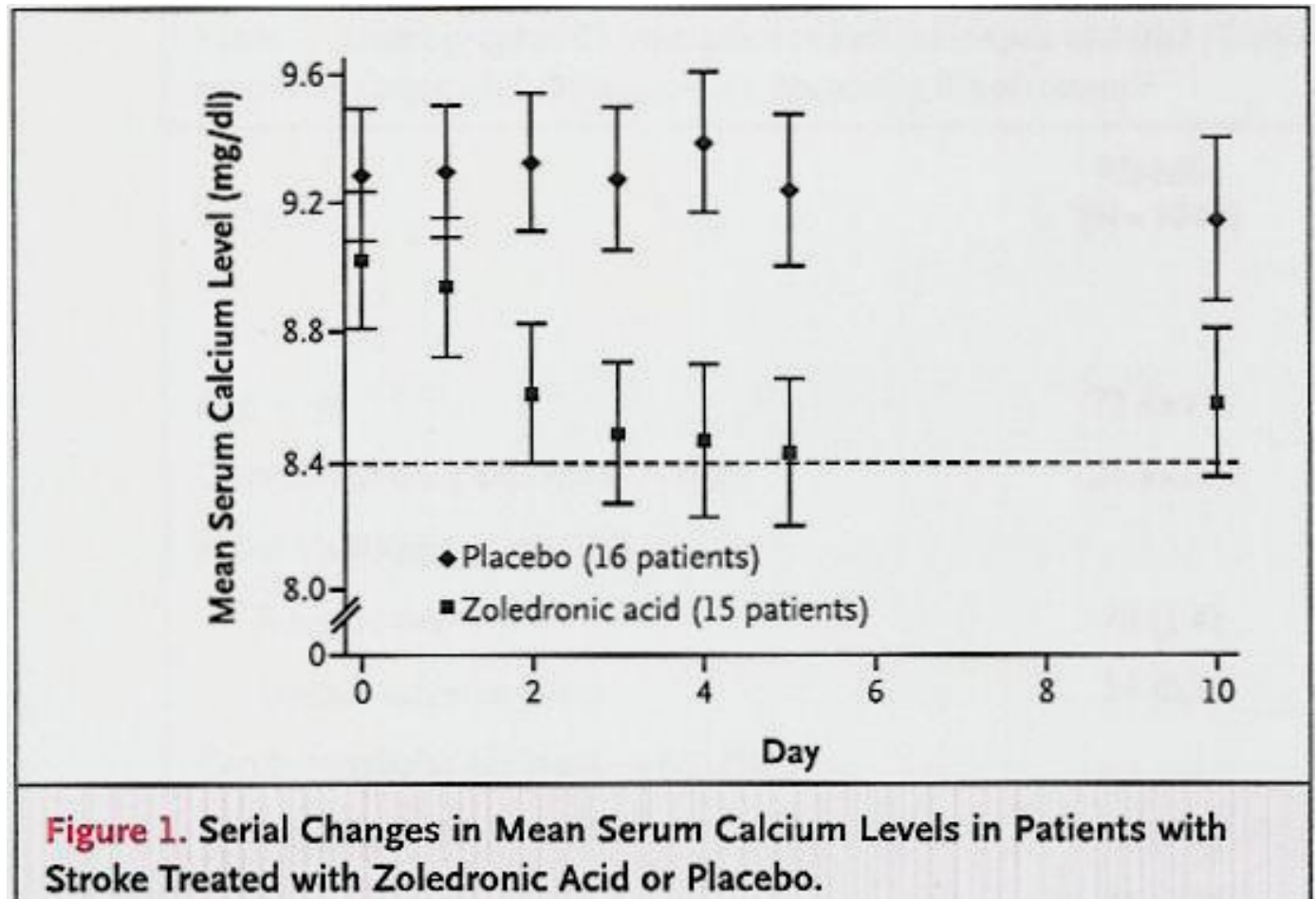
- **Connu avec BP oral, peu symptomatique**
  - **1,6% en pharmacovigilance, diminution très discrète puis retour à normale grâce à augmentation parathormone**
  - **Surtout si carence magnésium, hypoparathyroïdie préalable, furosémide, carence 25OH**
- **Connu avec BP IV ( pamidronate) et cancer**
  - **parfois très symptomatique**
  - **Possible après une seule perfusion ( tétanie, laryngospasme, FA,**

# Hypocalcémie et zolédronate IV?

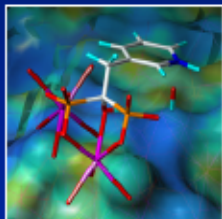
- **Non décrit dans ostéoporose mais dans cancer avec 4 mg**
  - **Même après une seule perfusion**
  - **Jusqu'à 0.70 mmol/l , après délai variable ( 4 jours)**
  - **Confusion, tétanie, choréoathétose, crise tonicoclonique**

# Hypocalcémie et zolédronate IV?

- Dans ostéoporose:
  - Horizon: « peu ou pas d'effet sur calcémie 9 à 11 jours après perfusion » Black NEJM 2007

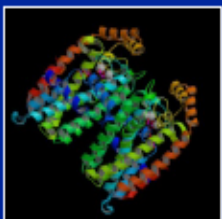


# Bisphosphonates are not all the same: Each has a different profile !



## Binding affinity for bone

- Determines *in vivo* attachment to bone, potency and duration of effect

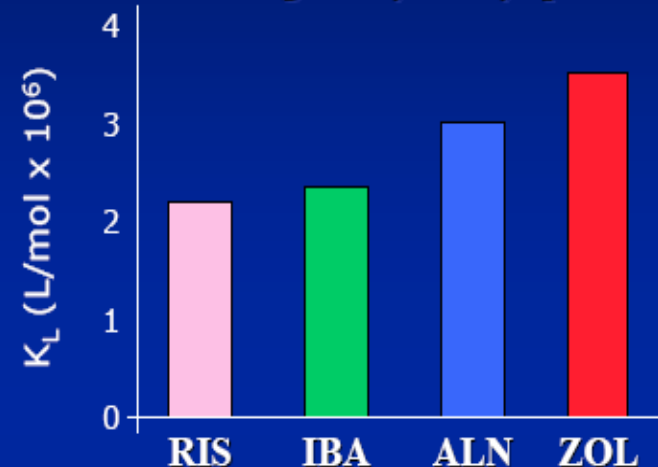


## FPP synthase inhibition

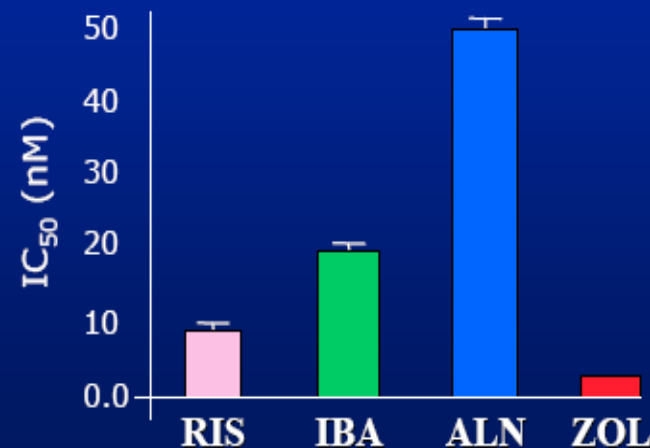
- Determines antiresorptive potential

- **No two BPs share the same profile**
  - **Risedronate has lower mineral binding affinity than alendronate, but higher enzyme potency**

## Binding to Hydroxyapatite<sup>1</sup>



## Inhibition of FPP synthase<sup>2</sup>



1. Nancollas GH, et al. *Bone*. 2006;38: 617-627.

2. Dunford JE, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:235-242.

# Insuffisance rénale et zoledronate: AFSSAPS Avril

## En pratique :

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux, les précautions suivantes doivent être prises en compte :

- la clairance de la créatinine doit être mesurée avant chaque administration d'ACLASTA ;
- ACLASTA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 ml/min ;
- l'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante ;
- la surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque ;
- ACLASTA doit être employé avec précaution lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale ;
- les patients, en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'ACLASTA ;
- la dose unique d'ACLASTA ne doit pas excéder 5 mg, et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes.

Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) d'ACLASTA a été modifié dans ce sens.

# En conclusion: bisphosphonates et cancer du sein

- Prudence avec l'acide zolédronique
- Intérêt si:
  - métastases confirmées
  - Ostéoporose ou ostéopénie et anti-aromatase
- En préventif: niveau de preuve encore faible, sélectionner des patients
- Attention à l'insuffisance rénale

Question 6 :

Au terme de 6 semaines de traitement par anti-aromatase, la patiente se plaint de douleurs diffuses, avec bouffées de chaleur, insomnie, enraidissement matinal, et gonflement des doigts. Quelles attitudes thérapeutiques sont possibles ?

# Effets rhumatologiques des anti-aromatases

- Arthralgies - arthrites, symétriques (mains, poignets, genoux, r. lombaire, épaules), raideur, dérouillage, sensation de gonflement
- Syndrome de Sjögren
- Myalgies
- Douleurs tendineuses, ténosynovites
- Syndromes canauxiers
- Ostéoporose

*Henry, Breast Cancer Res Treat 2008*

# Douleurs articulaires sous anastrozole (Arimidex)

- Traitements préventifs : **Etude ATAC** (Arimidex, Tamoxifene Alone or in Combination) – n = 9366

Anastrozole: 35,6%

Tamoxifene: 29,4%

- **Etude Donnellan** : n = 77: 16% avec arthralgies, dont 5% d'arrêts du traitement

*ATAC Trialists' Group, Lancet 2002*

*Donnellan, J Clin Oncol 2001*

# Douleurs articulaires sous letrozole (Femara)

Etude MA.17 letrozole vs placebo après tamoxifene, n = 5187

- Douleurs articulaires  
letrozole: 21,3 % Placebo: 16,6 % (p<0.0001)
- Douleurs musculaires  
letrozole: 15 % Placebo: 12 % (p=0.04)

*Goss, NEJM 2003*

# Douleurs articulaires sous exemestane (Aromasin)

Etude IES exemestane vs placebo après tamoxifene, n = 2362

- Douleurs articulaires  
exemestane : 5,4 % Placebo: 3,6 % (p=0.01)
- Douleurs diffuses  
exemestane : 33 % Placebo: 29,7 % (p<0.01)

*Coombes, NEJM 2004*

# Effets articulaires des anti-aromatases

Etudes transversales, prospectives avec questionnaire systématique

- 47% *Crew, J Clin Oncol 2007*
- 45,4% *Henry, Breast Cancer Res 2007*
- délai précoce de survenue (moyenne = 1,6 mois)
- EVA = 51/ 100, sévères, permanentes *Presant, Clin Breast Cancer 2007*
- amélioration après 3-18 mois
- régressives *Ohsako, Breast Cancer 2006*
- responsables d'arrêts = 13% - 20%

# Effets articulaires des anti-aromatases

## Physiopathologie

- Effet de classe
- Diminution du seuil douloureux (baisse des estrogènes sur récepteurs opiacés)
- Sensibilisation des nocicepteurs
- Action directe sur des fibres opioïdes du SNC et de la moelle
- Augmentation de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL 10) → auto-immunité
- Action directe sur le cartilage

*Josse, Curr Opin Oncol 2007, Felson, Arthritis Rheum 2005, Laroche M, J Rheumatol 2007*

# Effets articulaires des anti-aromatases

## Facteurs de risque

- Chimio préalable (surtout taxanes)
- Mode et ancienneté de ménopause, âge, race, type et durée du traitement, tamoxifène = non
- Poids = données contradictoires
- THS antérieur ?

*Crew, J Clin Oncol 2007*  
*Laroche M, J Rheumatol 2007*

# Conduite pratique : douleurs articulaires

## Prise en charge

- Diagnostic étiologique
- Evaluation
- Diagnostics différentiels
- Discussion collégiale si switch / arrêt puis reprise ?

*Burstein, J Clin Oncol 2007*  
*Coleman, Cancer Treat Rev 2008*

# Conduite pratique : douleurs articulaires

## Prise en charge

- Traitements physiques (physio, ultrasons...)
- Kinésithérapie
- Orthèses nocturnes
- Activité physique
- Relaxation, hypnose, psychothérapie....
- Traitements médicamenteux : antalgiques, AINS, infiltrations

**Question 7 :** La patiente est très gênée par le traitement par anti-aromatase, et désire l'arrêter. Que lui proposez vous ?

- *On discutera la rotation des anti-aromatases, les différentes molécules (stéroïdien versus 2 non stéroïdien), et de la gestion pratique. Après 2 ans, éventuellement TAM pour 3 ans (étude suisse BIG) Une étude pour le sous-groupe N+ montre que 2 ans supplémentaires allongeraient la survie sans rechute et survie (MA17)*