

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2025

THESE 2025 TOU3 2006

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

ANICET Cassandra

**OSTÉOPOROSE CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES
TRAITÉES PAR UN INHIBITEUR DE L'AROMATASE
POUR UN CANCER DU SEIN HORMONODÉPENDANT À UN STADE PRÉCOCE :
PRÉSENTATION DE L'ESSAI CLINIQUE ABCSG-18**

Le 15 Janvier 2025

Directeur de thèse : Pr SIXOU Sophie

JURY

Président : Pr SIXOU Sophie
1er assesseur : Dr LE NAOUR Augustin
2ème assesseur : Dr PELISSIER Anne
3ème assesseur : Dr LOUBER Marine

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 04/11/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie – Virologie
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

Remerciements

Remerciements aux membres du jury

À ma directrice de thèse et présidente de ce jury, Professeur Sophie SIXOU,

Je tiens à exprimer toute ma gratitude pour votre accompagnement précieux tout au long de cette aventure. Votre expertise, votre disponibilité et vos conseils avisés ont été essentiels à chaque étape, que ce soit dans l'orientation vers ce sujet, la réalisation des recherches ou l'écriture de ce travail. Vous avez su me guider avec bienveillance et rigueur, et votre soutien a été une source de motivation constante. Merci pour votre confiance et pour avoir rendu cette expérience aussi enrichissante qu'agréable.

Au Docteur Augustin LE NAOUR,

Je tiens à vous adresser mes remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury, je suis reconnaissante du regard attentif que vous porterez sur ce travail.

Au Docteur Anne PELISSIER,

Merci infiniment d'avoir accepté de faire partie de ce jury. À l'époque de mon stage de 4^e année, je n'avais pas encore envisagé de m'orienter vers la filière officinale. Pourtant, cette expérience m'a beaucoup appris et a joué un rôle important dans mes choix futurs. Ta pédagogie, ta bienveillance et ta passion pour le métier m'ont permis de découvrir une autre facette de la pharmacie. Ta présence aujourd'hui est un véritable honneur, merci beaucoup.

Au Docteur Marine LOUBER,

Un grand merci pour ta présence dans ce jury et pour les conseils méthodologiques que tu as pris le temps de me donner. Tes précieux conseils m'ont aidé à structurer ce travail dès le début. C'est un honneur pour moi de bénéficier de ton regard sur cette thèse. Ton engagement envers les jeunes pharmaciens, qu'il s'agisse de faciliter leur insertion professionnelle ou d'encourager leur retour au pays, est admirable. Merci pour ton dévouement envers la profession.

Remerciements personnels

À ma mère,

Merci du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Ton soutien et tes encouragements ont été essentiels tout au long de mon parcours. Même à distance, ton aide a été précieuse, et ton soutien m'a toujours donné la force de continuer. Ton amour inconditionnel m'accompagne chaque jour. Je suis infiniment reconnaissante d'avoir une maman comme toi. Merci pour tout. Ma réussite est la tienne !

À ma cousine, Johannie,

Je tiens à te remercier d'avoir été présente toutes ces années et particulièrement à mon arrivée à Toulouse, pour ce long parcours que sont les études supérieures. Tu as su m'accompagner et m'orienter au mieux afin de faciliter mon installation dans cette nouvelle ville. Tu as été bien plus qu'une cousine : une véritable sœur, toujours présente, que ce soit pour me soutenir dans les moments difficiles ou pour célébrer mes victoires. Merci pour ton temps, ta bienveillance, ta générosité et nos fous rires. Tu es exceptionnelle et tu mérites le meilleur.

À ma famille,

Mes tantes, Liliane et Diana, mes oncles, Christian et Edy,

Je vous remercie d'avoir contribué à mon éducation, de m'avoir transmis des valeurs familiales et encouragé tout au long de ma scolarité et de mon parcours universitaire.

Mes cousines, mes cousins, ma sœur, ma grand-mère et mon grand-père,

Je vous remercie de votre soutien sans faille.

À Monsieur HILAIRE,

Un immense merci pour l'aide précieuse que tu m'as apportée lors de mon installation à Orléans. Ton soutien m'a grandement facilité cette transition, m'a permis de démarrer ce nouveau chapitre et de poursuivre mes études dans les meilleures conditions. Tu es un exemple de générosité pour tous ceux qui te connaissent.

À mes amies de toujours,

Stéline, mon amie la plus ancienne, je suis heureuse de voir le chemin que l'on a parcouru depuis la classe du CP. Merci d'avoir été présente à mes côtés durant ces dernières semaines, ta compagnie a été très agréable. J'espère de tout cœur que tu te plairas dans ta nouvelle ville.

Johana, on touche enfin au but ! Je tiens à te féliciter pour ton parcours, j'admire la persévérance dont tu fais preuve au quotidien. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite à venir.

Marika et Marylène, cela me fait très plaisir de vous voir épanouies professionnellement. L'époque des samedis et des vacances à la prépa est déjà loin. Je vous souhaite le meilleur.

À mes amis rencontrés au cours de mes études,

Aline, Émilie, Kély, Myrabelle, Agnès, Alexandra, Emma, Sarah, Lauriane, Cyndra, Lionel, Mathieu, Anaïs et Camille,

Merci d'avoir rendu ces années des plus agréables.

Mérine, je suis heureuse d'avoir croisé ton chemin lors de mon stage de 2^e année. Ta bonne humeur et ta générosité ont rendu cette expérience encore plus enrichissante. Je suis ravie que nous soyons restées en contact, car ton amitié compte beaucoup pour moi. Merci pour ton soutien et pour tous les moments partagés.

Maëva, tu es un véritable exemple de dévouement et de persévérance. Ta capacité à travailler avec autant de rigueur tout en trouvant toujours du temps pour aider les autres force l'admiration. Ta générosité et ton énergie sont une véritable source d'inspiration.

Au bureau E-pharmadom 2021-2023,

Ces deux années au sein du bureau ont été très enrichissantes, ce fut une expérience qui m'a tant apporté sur le plan personnel et professionnel. Je tiens à remercier mes acolytes, Maëlle, Coralie, Phalande, Taylor-Anne, Laurianne et Céline. Mener à bien tous ces projets, à vos côtés a été une source de fierté et de satisfaction. Merci à vous, je vous souhaite le meilleur.

À l'homme de ma vie,

Kenny, depuis le jour où nos chemins se sont croisés, tu n'as cessé de me prouver à quel point tu es une personne extraordinaire. Je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur partenaire de vie. Chaque jour, tu me motives à donner le meilleur de moi-même, et pour cela, je ne te remercierai jamais assez. Ton soutien indéfectible est une force inestimable, et il me tarde de partager chaque instant de ton quotidien. Je t'aime.

À ceux qui nous ont quitté trop tôt, Johan, Julio, Samuel, Benoit, les années passent mais on ne vous oublie pas. Vous resterez à jamais présents dans nos pensées et dans nos cœurs.

Merci à **toutes celles et ceux** qui ont contribué de près ou de loin à ma réussite.

Enfin, je dédie cette thèse, à **toutes celles et ceux** qui ont lutté, luttent ou lutteront contre le cancer du sein.

Table des illustrations

Figure 1 : Structure d'un os long.

Figure 2 : Structure interne d'un os long.

Figure 3 : Phases du processus de remodelage osseux.

Figure 4 : Évolution de la masse osseuse selon l'âge et le sexe.

Figure 5 : Anatomie du sein.

Figure 6 : Schéma des différents stades du cancer.

Figure 7 : Schéma des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores.

Figure 8 : Représentation de la structure chimique de l'Anastrozole (A) et du Létrozole (B).

Figure 9 : Représentation de la structure chimique de l'Exémestane.

Figure 10 : Schéma de l'essai clinique ABCSG-18.

Figure 11 : Pourcentages de risque de fracture dans chaque groupe à intervalles de 6 mois.

Figure 12 : Évolutions de la DMO au cours du temps.

Figure 13 : Pourcentages de survie sans maladie au cours du temps.

Figure 14 : Pourcentages de survie sans métastase osseuse au cours du temps.

Figure 15 : Pourcentages de survie globale au cours du temps.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes lors de l'inclusion.

Tableau 2 : Événements indésirables et événements indésirables graves.

Liste des abréviations

ABCSG : Groupe d'étude autrichien sur le cancer du sein et colorectal (« Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group »)

ABCSG-18 : Essai clinique n°18 de l'ABCSG

ADN : Acide désoxyribonucléique

BRCA : Gène suppresseur de tumeur nommé *BRCA* (« BReast CAncer »)

CTX : Télopeptide C-terminal du collagène de type I

DMO : Densité minérale osseuse

DS : Déviation standard

DXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (« Dual photon X-ray Absorptiometry »)

E1 : Œstrone (« Estrone »)

E2 : Œstradiol (« Estradiol / 17 β -estradiol »)

E3 : Œstriol (« Estriol »)

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EI : Effet indésirable

ER : Récepteur des œstrogènes

ERE : Éléments de réponse aux œstrogènes (« Estrogen Responsive Element »)

ESR : Gène codant les récepteurs des œstrogènes (« Estrogen Receptor »)

FSH : Hormone folliculo-stimulante (« Follicle Stimulating Hormone »)

GnRH : Gonadolibérine (« Gonadotropin-Releasing Hormone »)

HER2 : Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (« Human Epidermal growth factor Receptor 2 »)

IDMC : Comité indépendant de surveillance des données (« Independant Data Monitoring Committee »)

IMC : Indice de masse corporelle

LH : Hormone lutéinisante (« Luteinizing Hormone »)

NTX : Télopeptide N-terminal du collagène de type I

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P1NP : Propeptide N-terminal du procollagène de type I

PPS : Programme personnalisé de soin

PR : Récepteur de la progestérone

PTH : Parathormone

RANK : Activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (« Receptor Activator of Nuclear factor kappa B »)

RANK-L : RANK ligand

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SERD : Inhibiteurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (« Selective Estrogen Receptor Downregulators »)

SERM : Modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (« Selective Estrogen Receptor Modulators »)

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

UI : Unité internationale

Sommaire

Introduction	12
PARTIE I : L'ostéoporose : une maladie silencieuse	13
I. Physiologie de l'os.....	13
1. Structure et composition osseuse.....	13
2. Processus de remodelage osseux : résorption et formation osseuse.....	16
3. Régulation hormonale du remodelage osseux.....	17
4. Évolution de la masse osseuse.....	19
II. L'ostéoporose : définition, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.....	19
1. Définition.....	19
2. Épidémiologie.....	20
3. Physiopathologie.....	20
4. Diagnostic.....	21
III. L'ostéoporose et ses conséquences sur la santé publique.....	22
1. Risques accrus de fractures.....	22
2. Impacts sur la qualité de vie.....	23
3. Coûts pour le système de santé.....	24
PARTIE II : Cancer du sein : définition et généralités, épidémiologie, approches thérapeutiques, cancers hormonodépendants et hormonothérapie	26
I. Définition et généralités.....	26
II. Épidémiologie.....	29
III. Approches thérapeutiques.....	30
IV. Cancers du sein hormonodépendants et hormonothérapie.....	31
1. Cancers du sein hormonodépendants.....	31
2. Hormonothérapie.....	32
PARTIE III : Présentation de l'étude ABCSG-18 : utilisation du Dénosumab en traitement adjuvant chez les femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce	38
I. Présentation du groupe et des objectifs.....	38
II. Présentation de l'essai clinique.....	38
III. Présentation des résultats.....	42
1. Réponse au critère d'évaluation principal.....	42
2. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'os.....	44
3. Réponse aux critères d'évaluation relatifs à l'innocuité.....	45
4. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'issue de la maladie.....	47
IV. Discussion.....	50
Conclusion	53

Introduction

L'ostéoporose est une pathologie caractérisée par une faible densité minérale osseuse (DMO) et une altération de la micro-architecture de l'os, augmentant ainsi le risque de fractures. Cette maladie, plus communément liée au vieillissement ou à la ménopause, peut également survenir à la suite d'un traitement médicamenteux au long cours. C'est le cas de l'ostéoporose secondaire causée par les anticancéreux, notamment les inhibiteurs de l'aromatase, utilisés dans le cadre du traitement du cancer du sein hormonodépendant, chez la femme ménopausée.

Ces traitements, bien que bénéfiques sur le plan oncologique, induisent généralement une perte de DMO, favorisant la survenue de fractures ostéoporotiques. Cet effet indésirable est d'autant plus préoccupant que la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein sont déjà ménopausées ou voient leur ménopause induite par le traitement, exacerbant ainsi le risque d'ostéoporose. Les progrès réalisés en thérapies anticancéreuses ont permis de prolonger l'espérance de vie de nombreuses patientes, rendant indispensable une prise en charge globale des effets indésirables liés à ces thérapies. Les fractures ostéoporotiques entraînent des hospitalisations, des interventions chirurgicales, des rééducations prolongées et, dans certains cas, une perte d'autonomie irréversible ou un décès. Ainsi, la prévention des fractures ostéoporotiques constitue un enjeu de santé publique majeur en raison de leurs conséquences sur la qualité de vie des patientes, mais également en raison de leur coût élevé pour le système de santé.

Les traitements anticancéreux, administrés par voie orale sont désormais couramment délivrés en officine, renforçant le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patientes. Ce dernier joue un rôle clé, en assurant un suivi régulier, en encourageant l'observance des traitements, tout en participant à la prévention des effets secondaires. Le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans la sensibilisation des patientes à la préservation de leur santé osseuse.

Au cours d'un essai clinique, nommé ABCSG-18, une équipe de recherche clinique autrichienne s'est intéressée à la prévention des fractures ostéoporotiques chez une importante cohorte de patientes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein et traitées par un inhibiteur de l'aromatase. L'objectif de cet essai était d'évaluer dans quelle mesure le Dénosumab, un inhibiteur de la résorption osseuse, peut limiter la perte de densité osseuse et réduire le risque de fractures chez ces patientes. Pour cela, la cohorte de 3 425 patientes a été suivie sur une durée médiane de 8 ans, permettant également de fournir des résultats sur la survie sans maladie, la survie sans métastases osseuses et la survie globale.

Afin de présenter ce travail, cette thèse s'articulera en trois axes principaux : l'ostéoporose, le cancer du sein et l'essai clinique ABCSG-18. La première partie sera consacrée à une revue des connaissances actuelles sur l'ostéoporose, son diagnostic et ses conséquences. La deuxième partie portera sur les caractéristiques des cancers du sein hormonodépendants et l'impact des traitements par inhibiteurs de l'aromatase sur la santé osseuse. Enfin, la troisième partie présentera l'essai clinique ABCSG-18, en mettant en lumière ses résultats présentés sous forme de 3 articles publiés entre 2015 et 2022.

PARTIE I : L'ostéoporose : une maladie silencieuse

I. Physiologie de l'os

1. Structure et composition osseuse

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, constitué d'une matrice extracellulaire solide et minéralisée. Ce tissu osseux, en relation avec le tissu cartilagineux, forme ce que l'on appelle le tissu squelettique. A l'âge adulte, le squelette humain comporte deux-cent-six os (1), de formes et de structures différentes.

1.1. Types d'os

1.1.1. Os longs

Les os longs sont caractérisés par leur longueur, qui excède leur largeur et leur épaisseur. Ils sont constitués de trois parties : les épiphyses aux extrémités proximale et distale, la diaphyse au centre, et les métaphyses (1) situées entre épiphyses et diaphyse (figure 1). Le périoste est une membrane conjonctive et fibreuse enveloppant l'os. Les os longs sont principalement situés dans le squelette appendiculaire et sont essentiels pour la locomotion et le support du poids corporel. Exemples : humérus, fémur, tibia.

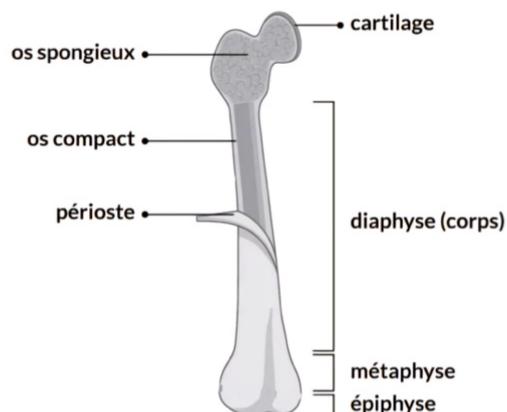


Figure 1 : Structure d'un os long (modifié d'après le schéma de la Société canadienne du cancer <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bone-childhood/what-is-childhood-bone-cancer/the-bones>).

1.1.2. Os courts

Les os courts ont une forme cubique, ils sont presque aussi longs que larges. Ils se situent principalement dans les poignets et les chevilles (1) et permettent une grande variété de mouvements. Exemples : os du carpe, os du tarse.

1.1.3. Os plats

Les os plats sont minces et aplatis avec une prédominance de la longueur et de la largeur sur l'épaisseur de l'os (1). Ils protègent les organes internes et offrent une surface d'attache pour les muscles. Exemples : os du crâne, sternum, côtes.

1.1.4. Os sésamoïdes

Les os sésamoïdes sont de petits os intégrés dans les tendons (1), ils augmentent la force mécanique et protègent les tendons des contraintes excessives. Exemple : la rotule.

1.1.5. Os irréguliers

Les os irréguliers ont des formes complexes et variées (1), ils ne peuvent être classés dans les catégories précédemment citées. Exemples : vertèbres, sacrum.

1.2. Histologie de l'os

D'un point de vue histologique, le tissu osseux est composé d'os cortical et d'os trabéculaire.

1.2.1. Os cortical

L'os cortical, appelé os compact, constitue la partie externe des os située sous le périoste. Dense et solide, il représente 90 % de la masse osseuse totale. Sa structure élémentaire, représentée sur la figure 2, est composée d'ostéons. Ce sont des lamelles osseuses disposées de manière concentrique autour d'un canal central, appelé canal de Havers. Les canaux de Havers, contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs, communiquent entre eux par les canaux de Volkmann. Ces derniers permettent la communication sanguine et nerveuse avec le canal médullaire et le périoste. Ce système facilite les échanges de nutriments et d'oxygène, ainsi que l'élimination des déchets (2). L'os cortical forme une architecture compacte et résistante, principalement retrouvée au niveau de la diaphyse des os longs et autour des os plats.

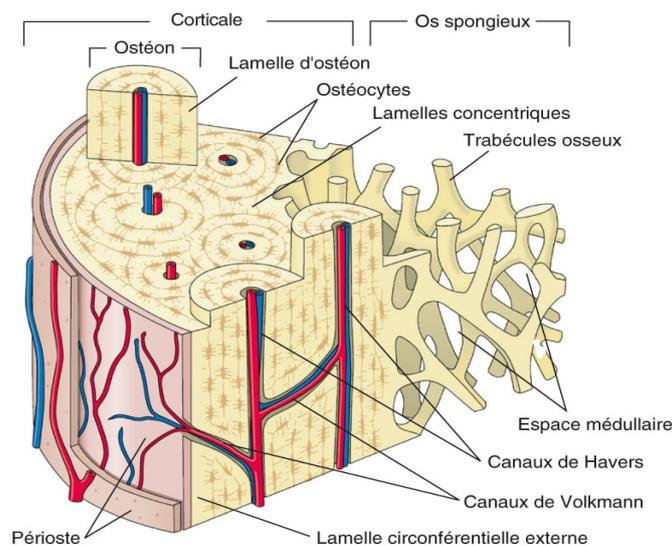


Figure 2 : Structure interne d'un os long (d'après Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers © 2018, Elsevier Masson SAS).

1.2.2. Os trabéculaire

L'os trabéculaire, ou os spongieux, constitue la structure interne des os. Il est situé principalement au niveau des épiphyses des os longs, ainsi que dans les vertèbres et les os plats. Il est constitué d'un réseau de fines lamelles osseuses organisées de façon irrégulière en colonnes minces appelées trabécules (2), qui forment une structure poreuse et plus légère. Il représente 10 % de la masse osseuse totale.

1.3. Matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée à 30 % de matrice organique et de 70 % d'éléments minéraux (3).

1.3.1. Matrice organique

La matrice organique est composée à 90 % de fibrilles de collagène de type I. Ces fibrilles sont séparées par une substance fondamentale interfibrillaire qui représente 10 % de la matrice organique osseuse. Elle est composée de protéoglycanes, de glycoprotéines (ostéonectine et sialoprotéines), de phospholipides, de phosphoprotéines et de protéines contenant des acides gamma-carboxyglutamiques (ostéocalcine) (4).

1.3.2. Fraction minérale

La fraction minérale du tissu osseux est un phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite. Les cristaux sont déposés dans les espaces interfibrillaires, le long des fibrilles de collagènes et parfois dans ces fibrilles. Le squelette adulte contient environ 99 % du calcium de l'organisme et de 80 à 90 % du phosphore (4).

1.4. Cellules osseuses

Les os sont composés de quatre types de cellules : les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes et les cellules bordantes. Chacune de ces cellules participe au maintien de l'intégrité du tissu osseux.

1.4.1. Ostéoblastes

Les ostéoblastes sont de grandes cellules mesurant entre 20 et 50 μm de diamètre (5). D'origine mésenchymateuse, les ostéoblastes sont responsables de la formation de la trame de collagènes osseux et de la minéralisation de la matrice osseuse. Ils ont la capacité de se différencier en ostéocytes.

1.4.2. Ostéocytes

Les ostéocytes sont des cellules allongées mesurant entre 15 et 30 μm de long et entre 10 et 15 μm de diamètre. D'origine mésenchymateuse, les ostéocytes sont issus de la différenciation des ostéoblastes. Ils participent au renouvellement et à l'entretien de la matrice osseuse (2).

1.4.3. Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, mesurant entre 50 et 100 μm de diamètre, multinucléées, polarisées, arrondies avec une bordure en brosse. D'origine hématopoïétique

avec des précurseurs issus de la lignée monocyte-macrophage (6), les ostéoclastes jouent un rôle fondamental dans la résorption osseuse aussi bien physiologique que pathologique. Ils participent au maintien de l'homéostasie calcique.

1.4.4. Cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes quiescents, organisés en monocouche, à la surface du tissu osseux minéralisé. Elles sont peu actives et peuvent être réactivées durant le processus de remodelage osseux.

2. Processus de remodelage osseux : résorption et formation osseuse

Le remodelage osseux est un processus physiologique permettant le renouvellement de la matrice osseuse. Chaque année, environ 10 % du squelette adulte est renouvelé (3), dont $\frac{1}{4}$ de l'os trabéculaire et $\frac{1}{25}$ de l'os cortical. Ce qui représente un renouvellement de 25 % de l'os trabéculaire et de seulement 4 % de l'os cortical par an (7). Le remodelage est assuré par les ostéoclastes qui résorbent la matrice osseuse et les ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice.

Le remodelage osseux se déroule en plusieurs phases, illustrées en figure 3 (8):

- La phase d'activation : elle débute par l'apparition d'une fissure dans la matrice extracellulaire, entraînant la mort par apoptose des ostéocytes. Les cellules bordantes, en interaction constante avec les ostéocytes, cessent de recevoir les signaux de communication et se rétractent. Les pré-ostéoblastes exprimant le ligand RANK, à la surface de la matrice extracellulaire, se lient au récepteur RANK des pré-ostéoclastes, ce qui induit leur division. Les pré-ostéoclastes vont fusionner entre eux et former des ostéoclastes matures activés. Cette phase dure approximativement 12 jours (3).
- La phase de résorption : les ostéoclastes adhèrent à la matrice du tissu osseux. A l'aide de leurs pompes à protons, ils acidifient le milieu entraînant une déminéralisation du tissu. Ils sécrètent des enzymes protéolytiques qui détruisent la matrice organique et créent des lacunes de résorption.
- La phase d'inversion : les ostéoclastes meurent par apoptose et les débris cellulaires sont éliminés par des macrophages.
- La phase de formation : les facteurs de croissance libérés de la matrice lors de la résorption stimulent la différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes. Les ostéoblastes libèrent l'ostéoprotégérine, une protéine qui se lie au ligand RANK et inhibe l'activation des pré-ostéoclastes. Les ostéoblastes se fixent au fond des lacunes de résorption et synthétisent une nouvelle matrice qui comble ces lacunes. Les ostéoblastes agissent de manière coordonnée grâce aux jonctions communicantes qui les relient. Au fur et à mesure de leur inclusion dans la matrice extracellulaire, les ostéoblastes se différencient en ostéocytes. Au terme de la formation, les derniers ostéoblastes se transforment en cellules bordantes ou meurent par apoptose. Cette phase dure approximativement 3 mois (3).

- La phase de quiescence : c'est la phase de minéralisation de la matrice osseuse, les cellules bordantes recouvrent la matrice, bloquant l'accès aux ostéoclastes. Les cellules peuvent rester quiescentes plusieurs années.

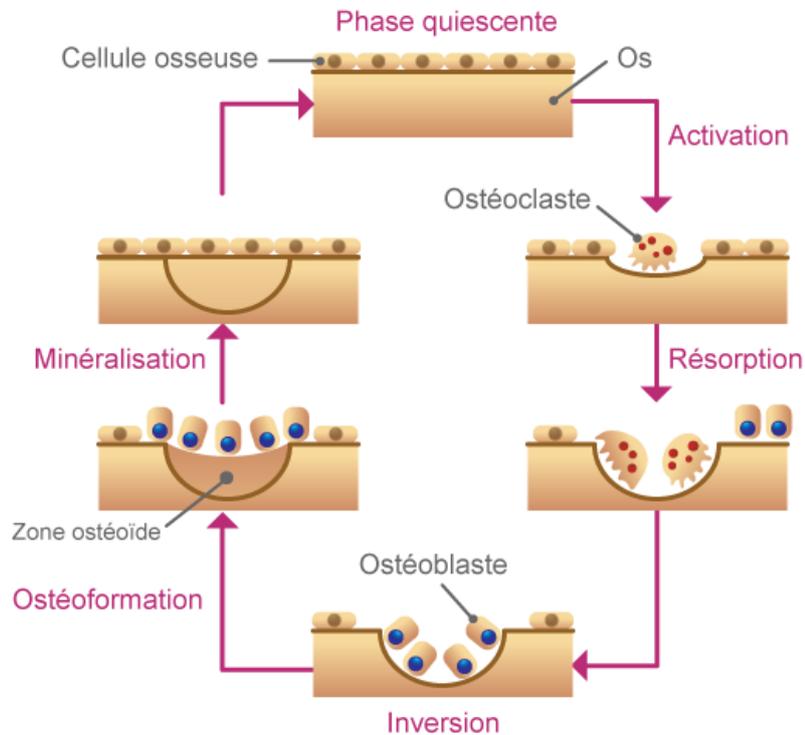


Figure 3 : Phases du processus de remodelage osseux (8).

3. Régulation hormonale du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus dynamique et complexe, régulé par plusieurs hormones qui influencent à la fois la formation et la résorption osseuse.

3.1. Parathormone (PTH)

La parathormone, sécrétée par les glandes parathyroïdes, joue un rôle central dans le métabolisme du calcium et la régulation du remodelage osseux. Elle est sécrétée lorsque le taux de calcium sanguin est faible ou lorsque le taux de phosphate sanguin est élevé.

La PTH stimule la résorption osseuse en activant les ostéoclastes, responsables de la dégradation de l'os. Elle agit indirectement en stimulant la production de facteurs de croissance (comme le ligand RANK) qui favorisent l'activité des ostéoclastes (3). Cette action libère du calcium et du phosphate dans la circulation sanguine. Elle stimule également l'activation au niveau rénal de la vitamine D. La PTH maintient l'homéostasie calcique en mobilisant le calcium stocké dans les os. Cependant, une sécrétion excessive de PTH (comme dans l'hyperparathyroïdie) peut entraîner une perte osseuse excessive.

3.2. Vitamine D

La vitamine D, sous sa forme active (calcitriol), permet l'absorption du calcium. Elle est apportée par l'alimentation ou produite par la peau sous l'influence des rayons UV, puis activée par hydroxylations successives dans le foie et les reins.

La vitamine D augmente l'absorption du calcium et du phosphate au niveau intestinal (1), deux éléments essentiels à la formation osseuse. Elle stimule également la résorption osseuse en favorisant l'activité des ostéoclastes, lorsque les niveaux de calcium et de phosphate sont bas. Cependant, son rôle principal est de garantir que les niveaux de calcium sanguin soient suffisamment élevés pour permettre la minéralisation osseuse.

3.3. Calcitonine

La calcitonine est une hormone produite par les cellules C de la thyroïde. Elle a un effet opposé à celui de la PTH sur la calcémie. Elle est sécrétée lorsque les niveaux de calcium sanguin sont élevés. Son rôle est de réduire l'excès de calcium (et de phosphate) en favorisant son stockage dans les os. Bien que son influence soit moins marquée que celle de la PTH, elle joue un rôle protecteur dans le maintien de l'équilibre du calcium.

La calcitonine inhibe l'activité des ostéoclastes, réduisant ainsi la résorption osseuse et diminuant la libération de calcium dans le sang. Elle favorise donc le dépôt de calcium dans les os, contribuant à maintenir la densité osseuse (2). Néanmoins, elle ne joue aucun rôle dans les pathologies du métabolisme osseux.

3.4. Œstrogènes

Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse en régulant l'activité des ostéoclastes. Ils diminuent la production du ligand RANK, essentiel à la différenciation et à l'activation des ostéoclastes, tout en augmentant l'expression d'ostéoprotégérine, qui bloque le ligand RANK. Cela conduit à une réduction de la destruction osseuse et favorise la balance en faveur de la formation osseuse. (9)

Chez les femmes, la baisse des œstrogènes après la ménopause induit une augmentation de la résorption osseuse, ce qui accélère la perte de masse osseuse.

3.5. Testostérone

Chez l'homme, la testostérone est convertie en œstrogènes dans les tissus osseux, ce qui influence directement la balance du remodelage osseux de manière similaire à celle observée chez les femmes. De plus, la testostérone stimule la formation osseuse en favorisant l'activité des ostéoblastes. (10)

La testostérone maintient la densité osseuse chez les hommes en stimulant à la fois la formation osseuse et en réduisant la résorption.

3.6. Hormones thyroïdiennes (T3 et T4)

Les hormones thyroïdiennes, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), influencent le métabolisme cellulaire dans tout le corps, y compris dans les tissus osseux.

Les hormones thyroïdiennes stimulent à la fois la formation osseuse par les ostéoblastes et la résorption osseuse par les ostéoclastes. Cependant, en excès, elles favorisent principalement la résorption osseuse, ce qui peut entraîner une perte osseuse rapide.

4. Évolution de la masse osseuse

Au cours de la vie, la masse osseuse suit une évolution différente selon le sexe. Cette évolution est mise en évidence sur la figure 4 (11). Durant l'enfance, la formation osseuse est plus importante que la résorption, ce qui permet une augmentation progressive de la masse osseuse chez l'homme et la femme. Cette augmentation se poursuit jusqu'à atteindre un pic de masse osseuse vers l'âge de 20 ans. Chez l'homme, ce pic est supérieur et est atteint plus tard que celui de la femme. Une fois ce pic atteint, la masse osseuse reste stable pendant une période où la formation et la résorption osseuse sont en équilibre. Après la ménopause, la densité osseuse de la femme chute, avec une diminution d'environ 2 % par an pendant une dizaine d'années, suivi d'une phase de stabilisation. Chez l'homme, la diminution de la masse osseuse reste progressive. (12)

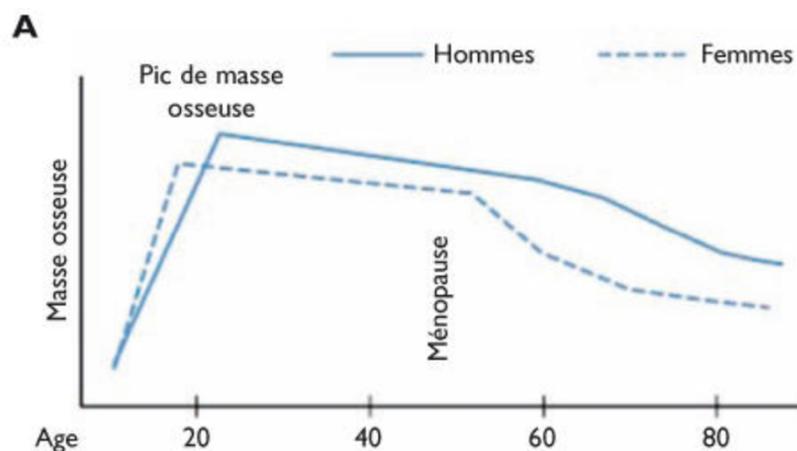


Figure 4 : Évolution de la masse osseuse selon l'âge et le sexe (11).

II. L'ostéoporose : définition, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic

1. Définition

Selon l'OMS, l'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse accrue, donc d'une augmentation du risque de fracture (13).

C'est une maladie silencieuse, d'évolution progressive, jusqu'à la survenue d'une fracture faisant suite à un traumatisme mineur ou une chute de sa hauteur. Ces fractures sont qualifiées de fractures ostéoporotiques ou fractures dites de fragilité.

En l'absence de symptômes cliniques, le diagnostic repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par ostéodensitométrie. Cette mesure est réalisée au niveau du rachis lombaire

et de l'extrémité supérieure du fémur et s'exprime en T-score. Le T-score est l'écart entre la densité minérale osseuse du patient et la densité moyenne d'une population de jeunes adultes (14). L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ DS (déviation standard) (15).

2. Épidémiologie

L'ostéoporose touche majoritairement les personnes âgées et son incidence augmente avec le vieillissement de la population et l'espérance de vie prolongée. En 2019, le nombre de personnes atteintes d'ostéoporose en France était estimé à près de 4 millions, soit 5,5 % de la population totale (16).

L'ostéoporose est 2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Les femmes sont particulièrement à risque après la ménopause, en raison de la chute du taux d'œstrogènes. En France, près de 39 % des femmes de 65 ans souffrent d'ostéoporose, un pourcentage qui atteint 70 % chez celles âgées de 80 ans et plus (16).

L'ostéoporose survenant après la ménopause est appelée ostéoporose de type I, et celle liée au processus de vieillissement est appelée ostéoporose de type II (17).

3. Physiopathologie

3.1. L'ostéoporose primitive

L'ostéoporose primitive est la forme la plus courante d'ostéoporose, elle est liée au vieillissement et aux changements hormonaux naturels. Elle se divise en deux sous-types.

3.1.1. Ostéoporose de type I

L'ostéoporose de type I, également appelée ostéoporose trabéculaire ou post-ménopausique, touche principalement les os spongieux, notamment les vertèbres (50 %) et, dans une moindre mesure, les os longs (20 %). Cette forme d'ostéoporose apparaît généralement entre 50 et 60 ans, environ dix ans après la ménopause. Elle est liée à la chute du taux d'œstrogènes chez la femme. Le sex-ratio est très élevé, avec six femmes pour un homme. La perte osseuse touche surtout l'os trabéculaire, bien que l'os cortical puisse également être affecté (3). Ce type d'ostéoporose est marqué par une augmentation du remodelage osseux, avec une forte résorption fragilisant particulièrement les os spongieux. Les fractures caractéristiques de cette forme d'ostéoporose incluent les fractures de Pouteau-Colles (fractures du radius et du cubitus au poignet après une chute sur les mains) et les tassements vertébraux.

3.1.2. Ostéoporose de type II

L'ostéoporose de type II, également appelée ostéoporose corticale, touche principalement l'os compact, qui constitue environ 80 % des os longs et 50 % des vertèbres. Cette forme d'ostéoporose est plus tardive et se manifeste généralement vers l'âge de 70 ans, avec un sex-ratio de deux femmes pour un homme. Elle se caractérise par une perte osseuse prédominante au niveau de l'os cortical, particulièrement dans les os longs, comme le fémur, où les fractures du col sont fréquentes. La dégradation de l'os est liée à la senescence systémique, marquée par une diminution de l'absorption du calcium et de la vitamine D (3), ainsi que par la perte des

précurseurs des cellules souches. En conséquence, l'os cortical devient plus fin, poreux et fragile, augmentant considérablement le risque de fractures.

3.1.3. Ostéoporose idiopathique (cas particulier)

L'ostéoporose idiopathique correspond aux rares cas de fractures de fragilité chez des enfants, des adolescents, des femmes non ménopausées ou des hommes de moins de 50 ans qui ont une fonction gonadique normale et aucune cause secondaire détectable, y compris en cas de faible masse osseuse pour leur âge. (18)

3.2. Ostéoporose secondaire

L'ostéoporose secondaire est causée par une pathologie chronique perturbant le métabolisme osseux ou la prise de certains traitements au long cours. L'ostéoporose cortisonique est l'ostéoporose secondaire la plus fréquente. Par ailleurs, certains traitements anticancéreux, dont l'un des effets secondaires est l'induction de l'ostéoporose, seront abordés dans la partie II.

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'ostéoporose est envisagé dans les situations suivantes :

- La fracture de fragilité osseuse : toute fracture survenue après une chute de sa hauteur, ou sans traumatisme pour les fractures vertébrales, doit être considérée comme ostéoporotique.
- Les douleurs dorsales ou lombaires : chez un sujet de plus de 50 ans, une douleur dorsale ou lombaire peut révéler un tassement vertébral. Dans ce cas, une radiographie du rachis permet de confirmer la présence d'une fracture.
- La perte de taille : une perte de taille de plus de 4 cm évoque une possible fracture vertébrale passée inaperçue et pouvant majorer le risque de fracture ultérieure. La fracture doit être confirmée par radiographie du rachis. (19)

En l'absence de fractures, le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la DMO par ostéodensitométrie. Un T-score $\leq -2,5$ DS permet de diagnostiquer l'ostéoporose, cependant une analyse des facteurs de risques de fractures doit être réalisé avant d'instaurer un traitement.

L'ostéoporose est qualifiée de sévère lorsque le T-score $\leq -2,5$ DS est associé à au moins un antécédant de fracture de fragilité. (20)

Le bilan biologique, en cas d'ostéoporose primitive, est normal. Cependant, un bilan biologique est proposé afin d'écarter le diagnostic d'ostéoporose secondaire et d'éliminer les autres causes de DMO basse telles que l'ostéomalacie. L'ostéomalacie est une ostéopathie généralisée chez l'adulte, caractérisée par l'accumulation d'os peu ou pas minéralisé, en raison d'un défaut de minéralisation du tissu osseux (21). Le diagnostic biologique et radiologique n'est souvent possible que dans les formes sévères de la maladie, car il existe des formes purement histologiques ainsi que des formes atypiques qui peuvent imiter une ostéoporose. Dans le cadre de l'ostéomalacie due à une carence en vitamine D, la forme la plus fréquente, le bilan biologique révèle une hypocalcémie, une hypophosphorémie, ainsi qu'une augmentation des

phosphatases alcalines et de l'hormone parathyroïdienne. Il existe des cas d'ostéoporomalacie associant une raréfaction des travées osseuses et une augmentation du volume du tissu osseux présentant un défaut de minéralisation (22).

En cas de suspicion d'une perte osseuse anormale par rapport à l'âge du patient, l'évaluation du Z-score peut être réalisée. Le Z-score est l'écart, exprimé en unité d'écart-type ou déviations standard, entre la valeur de la DMO du patient et la valeur moyenne d'une population du même âge et du même sexe (23), sans pathologie.

Le dosage biochimique des marqueurs du remodelage osseux n'est pas utilisé dans le diagnostic de l'ostéoporose. Cependant, ces marqueurs permettent de mesurer l'activité de formation et de résorption osseuse et d'évaluer le risque fracturaire. Parmi les marqueurs de la formation osseuse, on retrouve principalement l'ostéocalcine plasmatique, la phosphatase alcaline osseuse sérique et le propeptide N-terminal du procollagène de type I (P1NP) sérique. Concernant la résorption osseuse, les marqueurs principaux sont les télopeptides C-terminaux du collagène de type I (CTX) sériques et urinaires, les télopeptides N-terminaux du collagène de type I (NTX) urinaire, la pyridinoline et désoxypyridinoline libres urinaires (24). Une élévation des marqueurs de résorption combinée à une diminution de la formation osseuse peut indiquer un déséquilibre du remodelage osseux, augmentant ainsi le risque de fractures.

III. L'ostéoporose et ses conséquences sur la santé publique

1. Risques accrus de fractures

1.1. Types de fractures les plus fréquentes

L'ostéoporose est responsable de nombreuses fractures. Les plus fréquentes sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (hanche), du poignet et des vertèbres.

1.1.1. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur survient 9 fois sur 10 à la suite d'une chute. Elle est sévère, entraîne une hospitalisation immédiate, nécessitant une intervention chirurgicale. En 2014, 76 100 hospitalisations ont été recensées chez les personnes âgées de 65 ans et plus. L'autonomie des patients peut être impactée durablement. Chez les personnes âgées, ce type de fracture est associé à une mortalité élevée. Environ 20 % des personnes âgées décèdent dans l'année suivant la fracture des causes de complications. (25)

1.1.2. Fracture du poignet

La fracture du poignet est généralement causée par une chute sur la main tendue. Ce type de lésion, incluant la fracture caractéristique de Pouteau-Colles, est courant chez les femmes ménopausées. Elle affecte les activités quotidiennes, telles que se nourrir ou s'habiller, entraînant des limitations fonctionnelles temporaires ou durables.

1.1.3. Fracture vertébrale

La fracture vertébrale est souvent multiple et passe inaperçue. Cependant, elle peut provoquer des douleurs dorsales chroniques, une diminution de la taille, une déformation du rachis (cyphose), et dans certains cas, une compression des nerfs entraînant des complications neurologiques. Ces fractures impactent la qualité de vie et augmentent le risque de fractures supplémentaires.

1.2. Risque de mortalité lié aux fractures sévères

Les fractures dites « sévères » sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal. (15)

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus ou des vertèbres augmentent le risque de survenue d'autres fractures ostéoporotiques au cours de la première année. (26)

Les fractures ostéoporotiques augmentent les risques de ré-hospitalisation et sont associées à une mortalité plus élevée. Le pourcentage estimé de ré-hospitalisation dans l'année qui suit une première fracture est de 12,5 %. De plus, le taux de mortalité toutes causes confondues dans l'année suivant la fracture est estimé à 12,8 %, avec 5,0 % pour les fractures vertébrales et 16,6 % pour les fractures de la hanche. (27)

2. Impacts sur la qualité de vie

Les fractures ostéoporotiques peuvent profondément affecter la qualité de vie des patients, en raison de la douleur chronique, de la perte de mobilité et d'autonomie. Ces effets ont des conséquences physiques, psychologiques et sociales.

2.1. Douleurs chroniques liées aux fractures

Les fractures ostéoporotiques, en particulier celles de la hanche, de la colonne vertébrale et du poignet, peuvent entraîner des douleurs persistantes et chroniques.

Ces douleurs peuvent provenir de lésions osseuses non complètement rétablies, de contractures musculaires compensatoires ou encore des modifications posturales. Les fractures vertébrales, par exemple, peuvent entraîner des douleurs dorsales sévères qui persistent bien après la cicatrisation osseuse.

La douleur chronique limite les activités de la vie quotidienne (marcher, se lever, porter des objets). Le sommeil peut être perturbé par la douleur, ce qui aggrave la fatigue et l'épuisement général. Cette douleur continue, qui est souvent sous-traitée, peut aussi mener à des problèmes psychologiques tels que l'anxiété et la dépression.

La prise en charge des douleurs chroniques repose souvent sur une combinaison d'analgésiques, d'anti-inflammatoires, de rééducation physique et de soins palliatifs dans les cas sévères particulièrement chez les personnes âgées fragiles.

2.2. Immobilisation et perte de mobilité

Une période d'immobilisation est souvent nécessaire pour une guérison optimale. Cette immobilisation prolongée a des répercussions importantes sur la mobilité générale, particulièrement chez les personnes âgées. Après une fracture de la hanche, seule la moitié des patients de plus de 60 ans retrouvent une mobilité normale de la hanche (28). L'immobilisation dans les cas d'une fracture de la hanche ou des vertèbres peut conduire à une fonte de la masse musculaire et une raideur articulaire. Chez les patients les plus âgés, la période d'alitement peut mener à une diminution de la mobilité.

L'immobilisation prolongée peut également conduire à des complications telles que des escarres, des infections pulmonaires, ou des thromboses veineuses profondes, ce qui alourdit encore le pronostic et rend la rééducation plus difficile.

Une fois la fracture guérie, le patient doit souvent suivre une longue rééducation physique pour retrouver de la mobilité. Cependant, tous les patients ne récupèrent pas complètement leur capacité de mouvement initiale, ce qui peut affecter leur autonomie au quotidien.

2.3. Perte d'autonomie et dépendance

Après une fracture, de nombreuses personnes âgées, auparavant autonomes, deviennent dépendantes de l'aide extérieure pour les activités de la vie quotidienne telles que se lever, s'habiller, faire leur toilette ou encore se déplacer. Cette perte d'autonomie peut être temporaire, mais dans de nombreux cas, elle devient permanente.

Certaines personnes ne peuvent plus vivre seules après une fracture et doivent avoir recours à une aide à domicile ou être placées en institution spécialisée (comme les maisons de retraite ou les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)). Ce changement peut être difficile à accepter psychologiquement, entraînant un sentiment de perte de dignité et une diminution de l'estime de soi.

La perte d'autonomie est souvent associée à un sentiment de frustration, d'isolement et parfois de dépression. Le fait de ne plus pouvoir accomplir les tâches les plus simples, et de devoir dépendre des autres, peut détériorer la santé mentale du patient. De plus, la crainte de subir une nouvelle fracture peut exacerber l'anxiété, réduisant ainsi l'activité physique et accélérant la perte d'autonomie.

La rééducation peut permettre de restaurer une partie de l'autonomie, cela nécessite un soutien médical, social, et parfois familial sur le long terme. Néanmoins, même avec une rééducation efficace, certains patients ne retrouveront jamais leur niveau d'autonomie antérieur. Cela illustre les conséquences graves de l'ostéoporose et ses répercussions sur la qualité de vie.

3. Coûts pour le système de santé

Les fractures représentent une charge importante pour le système de santé, en termes de coûts directs (hospitalisation, chirurgie, rééducation) et en coûts indirects (perte d'autonomie, aide à domicile).

En 2019, environ 500 000 fractures de fragilités ont été comptabilisées. Les dépenses liées à l'ostéoporose ont été estimées à 7 milliards d'euros. Parmi ces dépenses, les coûts directs liés aux fractures incidentes représentent 5 milliards d'euros, les coûts liés aux handicaps durables 1,8 milliard et les coûts pharmacologiques 162 millions.

Une étude prospective a évalué les coûts totaux associés aux fractures sur une période de 18 mois. Les dépenses totales, incluant les coûts initiaux de la fracture et du suivi, s'élèvent à 23 926 € pour une fracture de la hanche, 14 561 € pour une fracture vertébrale, 6 905 € pour une fracture de l'avant-bras distal. Pour une fracture humérale, les coûts sur un an ont été estimés à 10 319 €.

Ces coûts devraient augmenter en raison du vieillissement de la population. D'ici 2030, les coûts directs des fractures incidentes devraient atteindre en France près de 9 milliards d'euros. (27)

Les complications de l'ostéoporose, en particulier les fractures, représentent un enjeu majeur de santé publique en raison de leur coût et de leur impact sur l'autonomie et la qualité de vie des patients. Il est donc essentiel d'explorer les facteurs qui peuvent aggraver ce risque. Parmi ces facteurs, le cancer du sein, notamment chez la femme ménopausée, occupe une place particulière, non seulement par sa fréquence, mais aussi par les traitements spécifiques qu'il impose, susceptibles d'accélérer la perte de densité osseuse. Le cancer du sein et ses traitements seront donc présentés dans la partie suivante.

PARTIE II : Cancer du sein : définition et généralités, épidémiologie, approches thérapeutiques, cancers hormonodépendants et hormonothérapie

I. Définition et généralités

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée de cellules mammaires anormales (29). Ces cellules prolifèrent et forment une masse cellulaire appelée tumeur cancéreuse. Selon le type cellulaire affecté, différents types de cancers du sein se distinguent :

- Les adénocarcinomes représentent les formes les plus fréquentes de cancer du sein (environ 95 % des cas) (30). Ils touchent les cellules épithéliales des canaux galactophores ou des lobules des glandes mammaires, illustrés sur la figure 5.
- Plus rarement, dans moins de 1 % des cas, il s'agit de tumeurs phyllodes affectant le tissu conjonctif du sein, d'un sarcome ou d'un lymphome localisé dans le sein (31).

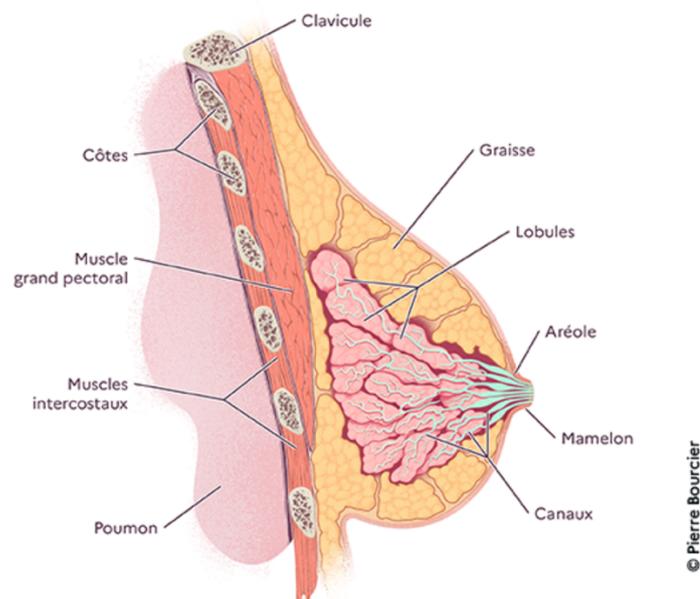
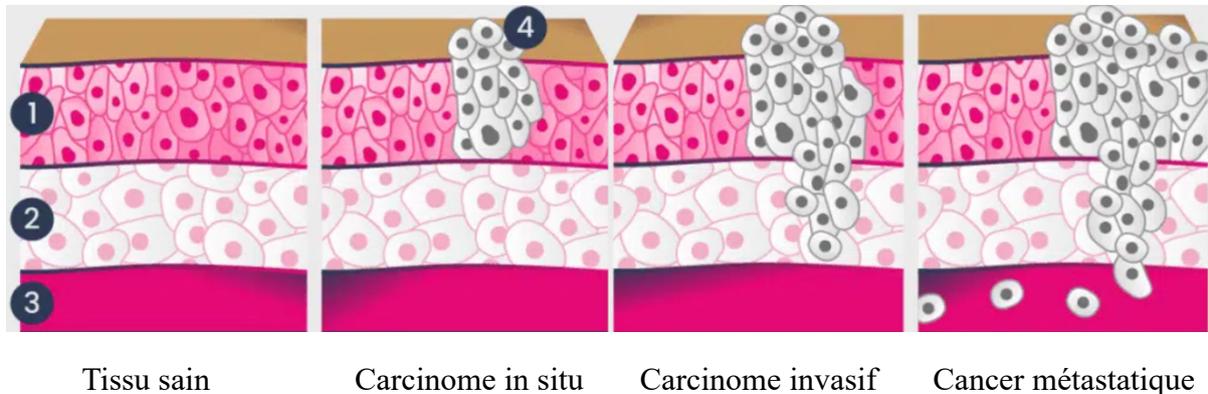


Figure 5 : Anatomie du sein. D'après Pierre Bourcier.

Les cancers du sein peuvent également être catégorisés selon leur degré d'extension dans le tissu mammaire.

Dans le cas d'un adénocarcinome au stade précoce, c'est-à-dire lorsque les cellules cancéreuses demeurent à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans franchir la membrane basale tissulaire (illustrée sur la figure 6 (32)), le cancer est dit « *in situ* » (30). Parmi les adénocarcinomes *in situ*, se distinguent :

- L'adénocarcinome canalaire *in situ*, qui est la forme la plus fréquente, représentant environ 85 % des cas de cancers du sein *in situ*.
- L'adénocarcinome lobulaire *in situ*, plus rare, qui représente 10 à 15 % des cancers *in situ*. (30)



1 : Tissu atteint, 2 : tissu voisin, 3 : vaisseau sanguin, 4 : tumeur.

Figure 6 : Schéma des différents stades du cancer (modifiée d'après (32)).

Lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu mammaire sous-jacent, le cancer est dit « infiltrant » (30). Dans 8 cas sur 10, les cancers infiltrants sont des adénocarcinomes canaux (33).

À un stade plus avancé, les cancers infiltrants se propagent aux ganglions lymphatiques. Les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive et migrent par la circulation lymphatique et/ou sanguine vers d'autres organes, où elles forment de nouvelles tumeurs appelées métastases (33). Celles-ci se disséminent alors préférentiellement vers les os, le foie, les poumons, la moelle osseuse et le cerveau (34).

Il est essentiel de distinguer les cancers du sein sporadiques, les plus fréquents (environ 85 à 90 % des cas), de ceux héréditaires. Les cancers sporadiques surviennent de manière aléatoire et sont généralement associés à des facteurs liés au mode de vie, à l'environnement, aux hormones ou au vieillissement. Tandis que les cancers du sein héréditaires, représentant environ 10 % des cas, sont liés à des mutations génétiques transmises par les parents (35). Les plus connues sont les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (*BR*east *C*ancer 1 et 2). Ces gènes sont impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Une mutation sur *BRCA1*, par exemple, augmente considérablement le risque de développer un cancer du sein et/ou des ovaires, avec les risques cumulés pour une femme de 70 ans, de l'ordre de 65 à 80 % et de 40 % respectivement (36). La prise en charge de ces cancers inclut des tests génétiques, tels que le séquençage des gènes *BRCA*, afin d'identifier la présence de mutations et d'ajuster les stratégies thérapeutiques. Ces analyses permettent également d'évaluer les risques familiaux et d'optimiser les programmes de dépistage pour les membres de la famille proche, dans le cadre d'une étude génétique familiale. Dans la suite de ce travail, nous évoquerons uniquement les cancers du sein sporadiques.

Afin de diagnostiquer le cancer du sein, une biopsie est pratiquée sur la tumeur. Un examen anatomopathologique et des tests immunohistochimiques sont réalisés sur le prélèvement, permettant ainsi de mettre en évidence les caractéristiques histologiques et moléculaires des cellules cancéreuses. Les résultats de ces examens donnent des informations sur les mécanismes moléculaires qui caractérisent les cellules cancéreuses et orientent le choix des traitements. La présence de deux récepteurs hormonaux dans les cellules, le récepteur des œstrogènes (ER) et le récepteur de la progestérone (PR), est recherchée. Ces récepteurs sont présents dans 75 % des cas de cancers du sein (37), ils stimulent le développement et la prolifération des cellules cancéreuses en lien avec les hormones qui sont leurs ligands. La présence des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est également recherchée. La surexpression de HER2 par les cellules cancéreuses favorise alors leur croissance, indépendamment de la voie de signalisation hormonale. L'expression de HER2 est responsable d'environ 15 à 25 % des cas de cancers du sein (38).

La recherche de ces différentes caractéristiques permet de classer le cancer du sein en cinq sous-types, chacun présentant des degrés d'agressivité et des espérances de vie très différents, indépendamment des traitements mis en place. Ces sous-types sont les suivants :

- Luminal A : luminal car le cancer se développe à partir des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores ou des lobules, illustré sur la figure 7. Ce sous-type est caractérisé par une présence élevée de récepteurs hormonaux (ER+ et PR+) et une absence de HER2 (HER2-). Il présente un faible degré d'agressivité ; de ce fait, il est qualifié de bas grade. Il est de bon pronostic.
- Luminal B, HER2- : caractérisé par une présence de récepteurs hormonaux (ER+ et PR+) moindre comparé au sous-type luminal A et une absence de HER2 (HER2-). Son grade est plus élevé que celui du luminal A et il est de pronostic intermédiaire.
- Luminal B, HER2+ : il présente des récepteurs hormonaux et surexprime HER2. Il est ER+, PR+ et HER2+. Son grade est plus élevé et son pronostic est moins favorable que le luminal B, HER2-.
- HER2+ (non luminal) : il est caractérisé par la présence de récepteurs HER2 à la surface des cellules mais ne possède pas de récepteurs hormonaux. Il est qualifié de haut grade et son pronostic est moins favorable que les sous-types HER2-.
- Triple négatif : les cellules cancéreuses ne présentent pas de récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas HER2. Il est ER-, PR- et HER2-. Il est qualifié de haut grade et est de très mauvais pronostic. (35)

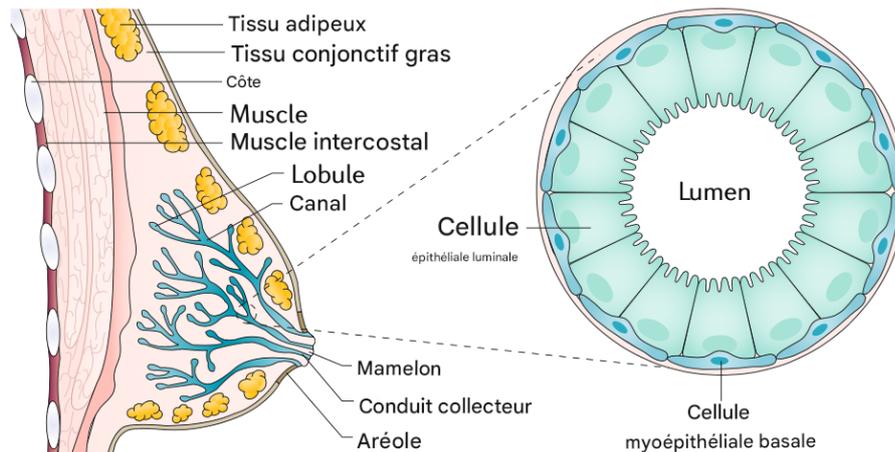


Figure 7 : Schéma des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores.
(35)

Les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux ER et PR sur plus de 10 % des cellules cancéreuses sont dits « hormonodépendants » ou « hormonosensibles ». Ceux-ci seront traités dans la sous-partie « IV. Cancers du sein hormonodépendants et hormonothérapie ».

II. Épidémiologie

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus répandue chez les femmes à l'échelle mondiale. En 2022, 2,3 millions de cas de cancer du sein ont été recensés dans le monde, et 670 000 femmes en sont décédées. Moins de 1 % des cas de cancer du sein recensés concernent les hommes (29).

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et représente la première cause de décès par cancer chez la femme. En 2023, 61 214 nouveaux cas ont été recensés en France métropolitaine, ce qui correspond à une augmentation de 0,3 % par an depuis 2010 (39). Près de 80 % des cancers du sein surviennent après l'âge de 50 ans, avec un âge médian au diagnostic de 64 ans (40).

En 2021, le nombre de décès était de 12 600, reflétant une diminution annuelle des décès de 1,3 % entre 2011 et 2021. L'âge médian au moment du décès est de 74 ans (39). La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est de 88 % et la survie à 10 ans est de 76 %. Dans le cas d'un cancer du sein détecté à un stade précoce, le taux de survie à 5 ans est de 99 % contre 26 % pour ceux diagnostiqués tardivement (40).

Depuis 2004, le dépistage organisé du cancer du sein invite les femmes de 50 à 74 ans, tous les deux ans, à effectuer un examen clinique des seins ainsi qu'une mammographie. Ce programme, généralisé en France, vise à réduire la mortalité liée au cancer du sein tout en améliorant l'information et la qualité des soins dispensés aux personnes concernées. (41)

III. Approches thérapeutiques

Il existe différentes approches thérapeutiques pour traiter un cancer du sein. Les traitements proposés, seuls ou en association, sont :

- La chirurgie, locale,
- La radiothérapie, loco-régionale,
- Et les traitements systémiques comprenant la chimiothérapie, l'hormonothérapie et autres thérapies ciblées. (35)

Les objectifs de ces traitements anticancéreux peuvent être d'éliminer la tumeur ou les métastases, de réduire le risque de récurrence, de ralentir la progression du cancer ou de soulager les symptômes liés à la maladie.

Après le diagnostic, une consultation d'annonce a lieu, durant laquelle la patiente est informée sur sa maladie et les alternatives thérapeutiques disponibles. Chaque cas de cancer du sein est examiné individuellement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de déterminer la stratégie thérapeutique la plus appropriée (42). Cette stratégie tient compte d'une part des caractéristiques de la tumeur maligne, telles que sa localisation, son degré d'extension (stade) et d'agressivité (grade), son type histologique, et la présence de récepteurs ER, PR ou HER2. D'autre part, elle dépend de l'âge de la patiente, de son statut ménopausique, de ses antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, familiaux, de son état de santé général et des contre-indications éventuelles à certains traitements. (43)

Au cours d'une deuxième consultation, une proposition de traitement est présentée et expliquée à la patiente qui donnera son accord pour débuter le traitement. Le schéma thérapeutique choisi figure dans le programme personnalisé de soin (PPS) remis à la patiente. (42)

Parmi les traitements possibles, la chirurgie est le traitement local envisagé le plus souvent en premier. Dans le cas de la chirurgie mammaire conservatrice, la tumeur est enlevée avec une marge fine de tissu sain tout en préservant une majorité de tissus mammaires (segmentectomie). Cependant, si la tumeur est trop étendue pour être enlevée complètement avec une marge suffisante de tissus sains, une mastectomie totale est alors pratiquée avec l'accord de la patiente. Pour une tumeur qui est encore à un stade peu avancé, sans métastase, la chirurgie peut être complétée par des traitements adjuvants comme la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie. Ces traitements peuvent également être administrés avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et faciliter l'intervention, dans ce cas ils sont dits néoadjuvants. Si la tumeur est à un stade avancé, les traitements sont alors palliatifs et visent à prolonger la survie de la patiente et/ou améliorer la qualité de vie.

Lors de l'intervention chirurgicale, un bilan anatomopathologique des marges de la tumeur et du ou des premiers ganglions lymphatiques à proximité de la tumeur, dits ganglions sentinelles, est le plus souvent réalisé extemporanément. Les résultats peuvent amener à décider d'une mastectomie totale, d'un curage axillaire, d'un traitement complémentaire par radiothérapie des ganglions ou d'une chimiothérapie.

Le traitement locorégional par radiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité de division à l'aide de rayonnements ionisants. Cette technique cible avec précision la zone à traiter, tout en protégeant autant que possible les tissus sains et les organes environnants.

En ce qui concerne les traitements médicamenteux systémiques, il existe la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les autres thérapies ciblées qui agissent selon des mécanismes différents :

- La chimiothérapie intervient sur les mécanismes de division cellulaire pour ralentir ou stopper la croissance de toute cellule en division, donc les cellules cancéreuses, mais également les cellules sanguines, intestinales, cellules à renouvellement rapide.
- Les thérapies ciblées, quant à elles, bloquent un mécanisme spécifique, une voie de signalisation qui est utilisée par les cellules cancéreuses d'une patiente donnée, visant à limiter leur développement de façon plus ciblée.
- Enfin, l'hormonothérapie est la plus ancienne des thérapies ciblées car elle bloque l'effet stimulant, ou la production, des œstrogènes et de la progestérone sur les cellules cancéreuses, réduisant ainsi leur croissance.

Les traitements médicamenteux étant systémiques, représentent la principale approche thérapeutique pour les cancers du sein métastatiques. Administrés seuls ou en association, ils visent à stabiliser l'évolution de la maladie et à améliorer la qualité de vie de la patiente. (43)

IV. Cancers du sein hormonodépendants et hormonothérapie

1. Cancers du sein hormonodépendants

Les cancers du sein hormonodépendants, ou hormonosensibles, sont caractérisés par une croissance stimulée par les hormones sexuelles, œstrogènes et progestérone, qui se lient à leur récepteur respectif, ER et PR, récepteurs appartenant à la famille des récepteurs nucléaires, présents dans les cellules cancéreuses.

Chez la femme, les hormones sexuelles sont essentielles au développement des seins pendant la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, en particulier dans la stimulation de la prolifération cellulaire. Cependant, cette action trophique peut également favoriser la multiplication de cellules anormales. Au cours du temps, des mutations génétiques surviennent dans les cellules mammaires, et des erreurs de réparation de l'ADN augmentent le risque de transformation de cellules pré-malignes en cellules cancéreuses (35). Les cellules hormonosensibles expriment les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans leur cytoplasme. Une évaluation de la présence de ces récepteurs est réalisée avant d'instaurer un traitement par hormonothérapie.

Les récepteurs de la progestérone (PR) se présentent sous deux isoformes principales : PR-A et PR-B. L'expression de PR dépend de l'activation des récepteurs des œstrogènes. La suite de ce chapitre sera centrée sur les œstrogènes.

Les œstrogènes sont un groupe de molécules lipophiles de faible poids moléculaire qui se présentent sous trois formes : l'œstrone (E1), l'œstradiol ou 17 β -œstradiol (E2) et l'œstriol (E3). La synthèse des œstrogènes a lieu dans les ovaires, le cortex surrénalien et le tissu adipeux, et en plus petites quantités dans d'autres tissus, notamment le sein et le placenta (44).

La sécrétion des œstrogènes par les ovaires est un processus complexe, régulé par une cascade d'hormones produites dans différentes parties du cerveau et des gonades. Ce processus débute dans l'hypothalamus, une région du cerveau qui libère une hormone appelée GnRH (gonadolibérine). La GnRH est sécrétée de manière pulsatile et agit sur l'hypophyse.

Sous l'effet de la GnRH, l'hypophyse libère deux autres hormones : la FSH (hormone folliculostimulante) et la LH (hormone lutéinisante). Ces hormones circulent dans le sang et atteignent les ovaires, où elles stimulent les follicules ovariens.

La FSH stimule la maturation des follicules dans les ovaires et favorise la production d'œstrogènes. En réponse à la stimulation par la FSH, les cellules de la granulosa, situées dans les follicules, commencent à produire des œstrogènes. Par ailleurs, la LH joue un rôle dans la production d'androgènes par les cellules de la thèque, une autre couche cellulaire entourant le follicule. Ces androgènes sont ensuite convertis en œstrogènes sous l'influence de l'aromatase.

Les œstrogènes ainsi produits entrent dans la circulation sanguine, traversent les membranes biologiques en se diffusant vers les sites cibles, où ils agissent comme des facteurs de transcription régulant l'expression des certains gènes cibles. Ils exercent plusieurs effets dans l'organisme, en particulier au niveau de l'utérus, des seins et des os. Pour cela, les œstrogènes peuvent se lier à deux types de récepteurs : ER α codé par le gène *ESR1*, qui seul sera concerné par le terme ER utilisé dans la suite de ce travail, et ER β codé par le gène *ESR2*. Dans le cytoplasme de la cellule, la molécule d'œstrogène se lie à son récepteur, entraînant la dimérisation des récepteurs et leur translocation dans le noyau. À l'intérieur du noyau, des coactivateurs sont recrutés, et le complexe se lie aux séquences d'ADN appelées éléments de réponse aux œstrogènes (ERE). Ce processus augmente la transcription des gènes cibles, favorisant la prolifération et la survie cellulaire, notamment dans les cancers du sein hormonodépendants (45).

2. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement visant à réprimer l'effet stimulant des hormones féminines sur les cellules cancéreuses.

Il existe deux types d'hormonothérapie :

- Les traitements non médicamenteux, qui stoppent la production d'œstrogènes par les ovaires, soit par leur ablation chirurgicale (ovariectomie), soit par irradiation (radiothérapie).
- Les traitements médicamenteux, dits systémiques, qui agissent sur tout l'organisme en ciblant les cellules sensibles aux hormones.

Prescrite pour une durée minimale de 5 ans, l'hormonothérapie vise à réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, à limiter le risque d'atteinte de l'autre sein et à prévenir une éventuelle propagation de la maladie sous forme de métastases. (43)

2.1. Traitements médicamenteux

L'hormonothérapie pour le cancer du sein repose sur trois principales classes thérapeutiques de médicaments :

- Les anti-œstrogènes,
- Les analogues de la Gn-RH,
- Les inhibiteurs de l'aromatase.

Chacune de ces classes agit selon un mécanisme spécifique pour enrayer l'effet des hormones sur les cellules tumorales.

Parmi les traitements anticancéreux ciblant les récepteurs des œstrogènes, deux groupes se distinguent :

- Les SERM, ou modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes, se lient de manière compétitive aux récepteurs des œstrogènes, inhibant ainsi leur action sur les cellules cancéreuses mammaires. Ces molécules incluent le Tamoxifène et le Torémifène, administrés par voie orale sous forme de comprimés (46). Le Tamoxifène, découvert dans les années 1960, a d'abord été conçu comme contraceptif avant de montrer son efficacité en tant qu'anti-œstrogène dans le traitement du cancer du sein. En 1976, il a été autorisé en France pour traiter le cancer du sein métastatique chez les femmes ménopausées. Par la suite, dans les années 1980-1990, il a démontré son efficacité en traitement adjuvant, réduisant les récurrences et prévenant le cancer chez les femmes ménopausées et non ménopausées à haut risque (47).
- Les SERD, ou inhibiteurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes, se lient de manière compétitive aux récepteurs des œstrogènes. Ce sont des antagonistes purs qui agissent sur la dégradation des récepteurs. Leur mécanisme d'action est associé à une diminution de l'expression des protéines des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. La seule molécule disponible est le Fulvestrant, administré en injection intra-musculaire. (48)

Trois analogues de la Gn-RH sont actuellement disponibles : la Goséréline, la Leuproréline et la Triptoréline. Ces molécules suppriment la fonction ovarienne chez les femmes non ménopausées. En stimulant de façon prolongée l'hypophyse, elles réduisent la sécrétion de FSH et de LH, inhibant ainsi la stimulation des ovaires et, par conséquent, la production d'œstrogènes. Ces molécules peuvent être injectées en sous-cutanée ou en intra-musculaire, selon la spécialité pharmaceutique.

Les inhibiteurs de l'aromatase, ou anti-aromatases, comportent trois molécules : l'Anastrozole, le Létrozole et l'Exémestane. Ces molécules bloquent la conversion des androgènes en œstrogènes, dans les tissus périphériques, essentiellement lipidiques, en inhibant l'aromatase. Elles n'ont pas un effet suffisant sur la production trop importante d'œstrogènes par les ovaires,

c'est pourquoi elles sont réservées à la femme ménopausée. Les anti-aromatases sont administrés par voie orale sous forme de comprimés. Cette classe sera développée dans la sous-partie « 2.3. Inhibiteurs de l'aromatase ».

Le mode d'action des médicaments de ces trois classes thérapeutiques étant différent, il est essentiel de connaître non seulement les caractéristiques de la tumeur, mais également le statut ménopausique de la patiente avant toute prescription de l'analogue de la Gn-RH ou des inhibiteurs de l'aromatase.

2.2. Schéma thérapeutique en fonction du statut ménopausique

L'intérêt du traitement par hormonothérapie est donc de limiter la production d'œstrogènes et/ou de progestérone ou de bloquer leur action sur leurs récepteurs, ainsi le choix du traitement tient compte du statut ménopausique de la patiente.

La ménopause est définie par l'arrêt des règles pendant plus d'un an, sans cause identifiable, et survient généralement entre 45 et 55 ans. Elle marque l'arrêt du fonctionnement des ovaires et la fin de la période de fertilité chez la femme. Elle entraîne une carence en 17β -œstradiol expliquant l'absence de règles (49). Durant la ménopause, une augmentation de la production d'œstrogènes synthétisés par l'aromatase est observée et est capable de stimuler la croissance des cellules cancéreuses hormonodépendantes. Cette synthèse a lieu dans les tissus périphériques, notamment dans les glandes surrénales et les tissus adipeux. De ce fait, un traitement par anti-aromatase peut être proposé à une patiente ménopausée. Afin de prévenir les récurrences ou la progression du cancer, ce traitement est classiquement indiqué sur une durée de 5 ans. Un autre schéma thérapeutique possible est la prise quotidienne de l'anti-aromatase pendant 2 ans suivi d'un traitement par anti-œstrogènes pendant 3 ans ou inversement. Un anti-œstrogènes peut également être proposé pour une durée de 5 ans. (50)

Chez la femme non ménopausée, un anti-œstrogène est indiqué pendant une durée de 5 ans en première intention. Une suppression de la fonction ovarienne peut être envisagée par analogue de la Gn-RH, en association à du Tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase pour une durée de 3 à 5 ans, chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé (51).

2.3. Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme codée par le gène *CYP19A1* situé sur le chromosome 15. Cette enzyme, appartenant à la famille des cytochromes P450, catalyse la réaction de synthèse des œstrogènes en transformant les androgènes par un processus d'aromatation. Après la ménopause, les œstrogènes sont principalement produits par cette voie de synthèse dans les tissus périphériques, essentiellement le tissu adipeux.

Les inhibiteurs de l'aromatase constituent le traitement adjuvant de première intention pour les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, qu'il soit à un stade précoce ou métastatique. Les molécules actuellement disponibles font partie de la troisième génération des inhibiteurs de l'aromatase :

- L'Anastrozole et le Létrozole (figure 8), dérivés imidazolés non stéroïdiens, se lient de manière non covalente à la fraction hémique de l'aromatase, saturant ainsi son site actif, ce qui entraîne une inhibition réversible de l'enzyme.

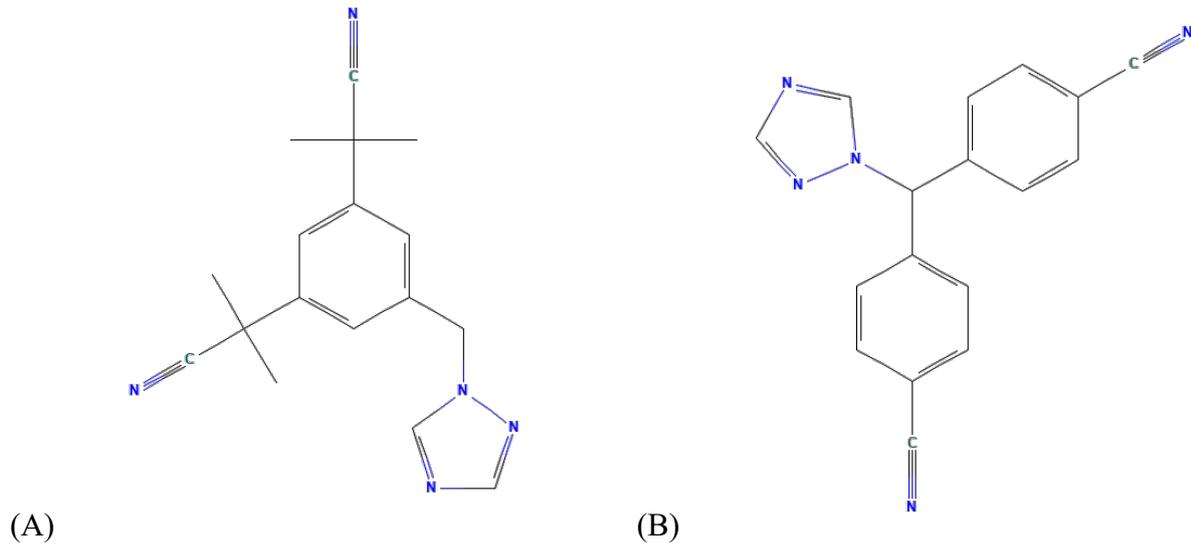


Figure 8 : Représentation de la structure chimique de l'Anastrozole (A) et du Létrozole (B) (d'après PubChem).

- L'Exémestane est un inhibiteur stéroïdien issu de la modification structurale de l'androstènedione, un substrat naturel de l'aromatase. En se liant de manière covalente au site actif de l'enzyme, il entraîne une inhibition irréversible, suivie d'une dégradation de l'aromatase par le protéasome. (52) L'Exémestane est illustré sur la figure 9.

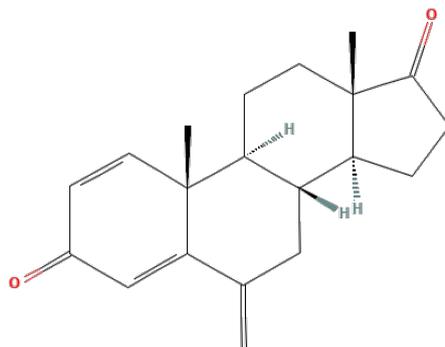


Figure 9 : Représentation de la structure chimique de l'Exémestane (d'après PubChem).

2.3.1. Impact des inhibiteurs de l'aromatase sur la santé osseuse

En bloquant l'action de l'aromatase, ces inhibiteurs entraînent une diminution significative des taux d'œstrogènes circulants. Bien que cet effet soit bénéfique pour réduire la stimulation des cellules cancéreuses dépendantes des œstrogènes, il entraîne des conséquences importantes sur le métabolisme osseux. Les œstrogènes agissent sur l'inhibition de la résorption osseuse, ainsi leur diminution entraîne une accélération du remodelage osseux, avec une résorption prédominante sur la formation osseuse, ce qui fragilise l'os et conduit à de l'ostéoporose. C'est pourquoi, l'un des principaux effets indésirables musculosquelettiques des inhibiteurs de l'aromatase est l'ostéoporose, suivi de l'arthralgie et de l'arthrite. Ces effets sur le remodelage osseux s'accompagnent d'une augmentation de l'incidence des fractures.

2.3.2. Prise en charge de l'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase

Face à ce risque, la prise en charge de l'ostéoporose chez les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase repose sur des recommandations, qui incluent une évaluation de la DMO avant l'instauration du traitement. La décision de traiter dépend de plusieurs critères : les antécédents de fractures, les résultats de la DMO, du bilan biologique et la présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge ou un indice de masse corporelle faible. Les facteurs de risque de fractures ostéoporotiques sont présentés dans l'annexe 1.

Les médicaments utilisés en première intention sont les bisphosphonates suivant :

- Le Risédronate 35 mg en un comprimé hebdomadaire par voie orale ou,
- L'Acide zolédronique 5 mg en une perfusion annuelle ou,
- L'Alendronate 70 mg en un comprimé hebdomadaire par voie orale. (53)

Ces médicaments agissent en se fixant sur la surface des os et en inhibant la résorption osseuse induite par les ostéoclastes. Ils réduisent ainsi la perte osseuse et diminuent le risque de fractures. Cependant, l'utilisation des bisphosphonates peut être limitée par des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux ou, plus rarement, des ostéonécroses de la mâchoire ou des fractures atypiques du fémur. De plus, leur efficacité peut être compromise en cas de mauvaise observance ou de troubles de l'absorption digestive, rendant leur usage inefficace.

En cas de limites ou d'échec des bisphosphonates, le Dénosumab représente une option thérapeutique particulièrement intéressante. Le Dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible et se lie de façon spécifique au RANK-L avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANK-L inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. (54)

En France, deux spécialités de Dénosumab sont actuellement commercialisées :

- Prolia® 60 mg en injection sous-cutanée est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes ou associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (54).

- Xgeva® 120 mg en injection sous-cutanée est destiné aux patients atteints de métastases osseuses ou de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécable (55).

Désormais, lorsque nous citerons le Déno­sumab, nous ferons uniquement référence au Prolia®. Il est administré par injection sous-cutanée tous les six mois, il constitue une alternative pratique et bien tolérée par les patientes, avec une efficacité avérée dans l'amélioration de la DMO et la réduction des fractures. Chez les femmes ménopausées, le Déno­sumab réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. (54)

Dans le contexte spécifique des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono­dépendant, les bénéfices du Déno­sumab en tant que traitement adjuvant de la perte osseuse seront présentés dans la partie suivante. Ce traitement offre, en effet, des perspectives prometteuses dans la prévention des fractures et l'amélioration de la qualité de vie de ces patientes. Cela a été démontré par une équipe de recherche clinique autrichienne, lors d'un essai clinique de phase III sur l'utilisation du Déno­sumab dans la prévention des fractures liées aux inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ménopausées. Cette étude, baptisée ABCSG-18, a impliqué un suivi rigoureux de ces patientes pendant une durée médiane de 8 ans et a donné lieu à trois publications majeures, en 2015, 2019 et 2022, dont les résultats seront présentés ci-après. L'intérêt de cette étude réside dans le fait qu'elle s'inscrit dans un cadre clinique rigoureux, avec le suivi à long terme d'une cohorte et des résultats publiés à différentes étapes, ce qui permet d'évaluer l'impact réel du traitement sur la réduction des fractures et la survie.

PARTIE III : Présentation de l'étude ABCSG-18 : utilisation du Dénosumab en traitement adjuvant chez les femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce

I. Présentation du groupe et des objectifs

L'Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) est un organisme de recherche universitaire autrichien, reconnu pour ses contributions majeures aux essais cliniques internationaux sur le cancer du sein et le cancer colorectal. Depuis 2013, l'ABCSG s'est également engagé dans des projets de recherche sur le cancer du pancréas et développe son activité dans la recherche translationnelle. La recherche translationnelle en oncologie vise à faire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique afin de transférer les progrès scientifiques en vue d'une application dans la prise en charge des patients (56).

Les objectifs principaux de l'ABCSG sont de standardiser la démarche diagnostique, les traitements et le suivi des patients à l'échelle nationale, tout en leur garantissant les stratégies thérapeutiques les plus récentes et efficaces. Depuis sa création en 1984, environ 29 000 patients à travers le monde ont participé aux études de l'ABCSG.

En 2023, l'organisme a supervisé le recrutement de neuf études sur le cancer du sein et une étude dédiée au cancer colorectal. Parallèlement, il a poursuivi ses travaux sur sept autres études portant sur les phases de traitement et de suivi du cancer du sein. (57)

L'un des plus grands projets menés par l'ABCSG est l'étude ABCSG-18, débutée en 2006 (58). Cette vaste étude a recruté 3425* patientes réparties sur 53 centres de recherche clinique en Autriche et 5 en Suède. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets du Dénosumab dans la réduction du risque d'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce. C'est également le premier essai clinique de phase III à rapporter des données de survie chez ce groupe de patientes grâce à un suivi à long terme. Les résultats de ces travaux seront présentés dans la partie « III. Présentation des résultats » en mettant en lumière les bénéfices cliniques de cette stratégie thérapeutique.

* 5 patientes ont retiré leur consentement pour l'utilisation de leurs données. L'effectif total de l'analyse est de 3420 patientes.

II. Présentation de l'essai clinique

ABCSG-18 est un essai clinique multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo visant à déterminer l'efficacité du traitement par Dénosumab chez les patientes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (Anastrozole ou Létrozole). Les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant sont traitées sur une période de 2 à 5 ans, selon le schéma thérapeutique, par des inhibiteurs de l'aromatase. L'un des principaux effets indésirables de ce traitement étant la perte de densité osseuse rapide, pouvant mener à

l'ostéoporose, ces patientes ménopausées sont d'autant plus à risque de fractures osseuses. Dans ce contexte, l'étude ABCSG-18 évalue les effets du traitement par Déno-sumab sur l'incidence des fractures osseuses, la DMO, ainsi que la toxicité du médicament chez ces patientes, dans le cadre d'un suivi à long terme. (59)

L'inclusion des patientes dans cet essai s'est déroulée pendant 6,5 ans, entre le 18 décembre 2006 et le 22 juillet 2013. Le schéma de l'essai est décrit sur la figure 10. Les patientes incluses présentaient un adénocarcinome mammaire non métastatique, exprimant les récepteurs hormonaux ER et/ou PR. Elles avaient terminé leur traitement local et/ou locorégional (chirurgie avec ou sans radiothérapie), elles étaient ménopausées et suivaient (depuis moins de 2 ans), ou débutaient, un traitement adjuvant par inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Dans cet essai, les femmes ménopausées sont définies comme ayant subi une ovariectomie bilatérale, ou étant âgées de 60 ans ou plus, ou âgées de moins de 60 ans avec des taux de FSH et d'œstradiol dans la fourchette post-ménopausique. Les caractéristiques générales de ces patientes sont présentées dans le tableau 1. Au total, 3420 patientes ont été réparties de manière aléatoire en deux groupes : 1711 dans le groupe Déno-sumab et 1709 dans le groupe placebo. Ces patientes se sont vu administrer tous les 6 mois, soit du Déno-sumab 60 mg, soit un placebo, en injection sous-cutanée pendant la durée de l'étude. De plus, une supplémentation journalière en calcium 500 mg et en vitamine D 400 UI (minimum) leur a été recommandée.

	Placebo every 6 months (n=1709)	Denosumab 60 mg every 6 months (n=1711)
Ethnic origin		
White	1700 (99%)	1702 (99%)
Asian	7 (<1%)	5 (<1%)
Hispanic or Latino	1 (<1%)	3 (<1%)
Black or Afro-Caribbean	0	1 (<1%)
Unknown	1 (<1%)	0
Age group (years)		
<50	31 (2%)	34 (2%)
50-59	448 (26%)	473 (28%)
60-69	755 (44%)	782 (46%)
70-79	414 (24%)	372 (22%)
≥80	61 (4%)	50 (3%)
pT stage		
ypT0/ypTis/pT1	1236 (72%)	1232 (72%)
pT2/pT3/pT4	467 (27%)	479 (28%)
Unknown	6 (<1%)	0
pN stage		
Negative	1196 (70%)	1240 (73%)
Positive	506 (30%)	462 (27%)
Unknown	7 (<1%)	9 (<1%)
Tumour grade		
G1	338 (20%)	365 (21%)
G2/Gx	1028 (60%)	1038 (61%)
G3	339 (20%)	303 (18%)
Unknown	4 (<1%)	5 (<1%)
Primary tumour histology		
Ductal invasive	1275 (75%)	1261 (74%)
Lobular invasive	290 (17%)	312 (18%)
Other	140 (8%)	131 (8%)
Unknown	4 (<1%)	7 (<1%)
Hormone receptor status		
Oestrogen receptor negative and progesterone receptor positive, or oestrogen receptor positive and progesterone receptor negative	273 (16%)	305 (18%)
Oestrogen receptor positive and progesterone receptor positive	1434 (84%)	1405 (82%)
Unknown	2 (<1%)	1 (<1%)

(Table 1 continues in next column)

	Placebo every 6 months (n=1709)	Denosumab 60 mg every 6 months (n=1711)
(Continued from previous column)		
Oestrogen receptor status		
Negative	16 (<1%)	20 (1%)
Positive	1693 (99%)	1691 (99%)
Progesterone receptor status		
Negative	257 (15%)	286 (17%)
Positive	1450 (85%)	1424 (83%)
Unknown	2 (<1%)	1 (<1%)
HER2/neu status		
Negative	1592 (93%)	1605 (94%)
Positive	113 (7%)	103 (6%)
Unknown	4 (<1%)	3 (<1%)
Chemotherapy before randomisation		
None	1287 (75%)	1288 (75%)
Adjuvant	329 (19%)	338 (20%)
Neoadjuvant	93 (5%)	85 (5%)
Start of aromatase inhibitor treatment*		
With denosumab/placebo	269 (16%)	270 (16%)
Before denosumab/placebo	1440 (84%)	1441 (84%)
Total lumbar spine bone mineral density		
T-score <-1.0	775 (45%)	773 (45%)
T-score ≥-1.0	934 (55%)	938 (55%)

Data are n (%). pT stage=pathologic T stage. pN stage=pathologic N stage. *The protocol allowed administration of aromatase inhibitor for up to 2 years before randomisation. Median duration of aromatase inhibitor therapy before randomisation in 2881 patients was 1 month (IQR 1-4).

Table 1: Baseline characteristics

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes lors de l'inclusion. (59)

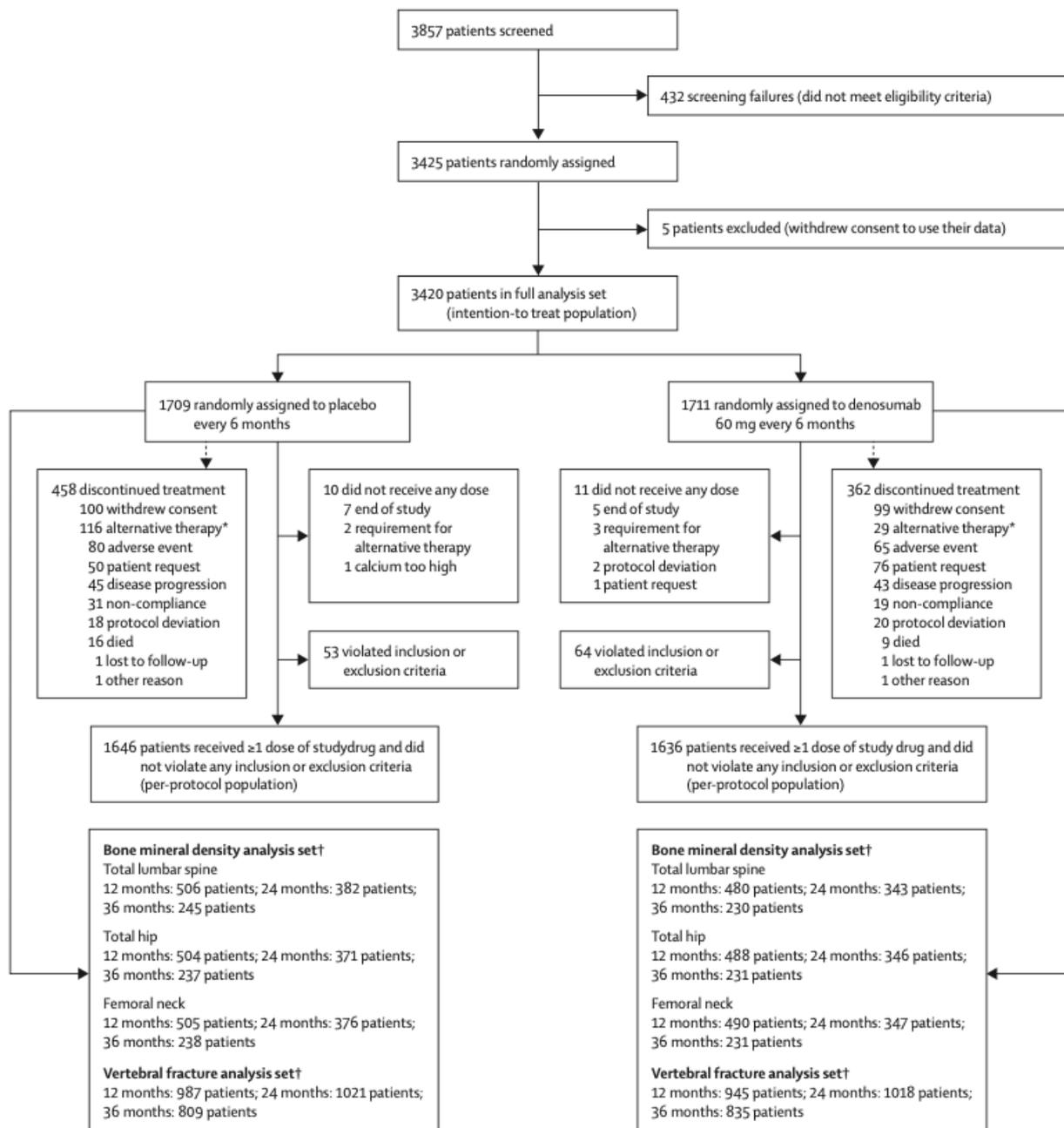


Figure 10 : Schéma de l'essai clinique ABCSG-18. (59)

Des critères d'évaluation ont été établis afin de mesurer l'efficacité du Dénosumab dans la réduction du risque de fractures osseuses par rapport au placebo et évaluer son innocuité chez les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase.

Le critère d'évaluation principal est le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première fracture clinique, confirmée par radiographie. Les fractures cliniques ont été définies comme des fractures évidentes sur le plan clinique, accompagnées de symptômes, à l'exception de celles touchant le crâne, le visage, les doigts et les orteils, qui ne sont généralement pas associées à l'ostéoporose.

Les critères d'évaluation secondaires sont divisés en deux catégories, les critères :

- liés à l'os, comprenant :
 - Le pourcentage de variation de la DMO entre la mesure initiale et celle à 36 mois. Elle est mesurée au niveau du rachis lombaire total, de la hanche totale et du col du fémur.
 - L'incidence de nouvelles fractures vertébrales cliniques ou morphométriques. Les fractures morphométriques ne sont pas évidentes sur le plan clinique et sont asymptomatiques.
 - L'incidence de nouvelles fractures vertébrales ou l'aggravation de fractures vertébrales préexistantes chez les patientes. Les fractures vertébrales ont été définies comme des réductions de hauteur de 20 à 25% ou plus sur les radiographies.
- liés à l'issue de la maladie, comprenant :
 - La survie sans maladie ou récurrence. Elle est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première preuve de métastase locale ou à distance, de cancer du sein contralatéral, de carcinome secondaire ou de décès quelle qu'en soit la cause.
 - La survie sans métastases osseuses.
 - La survie globale.

Les critères d'évaluation relatifs à l'innocuité évaluent :

- L'incidence des événements indésirables liés au traitement.
- Les changements cliniquement significatifs dans les résultats des analyses biologiques.
- La formation d'anticorps anti-Dénosumab.

III. Présentation des résultats

1. Réponse au critère d'évaluation principal

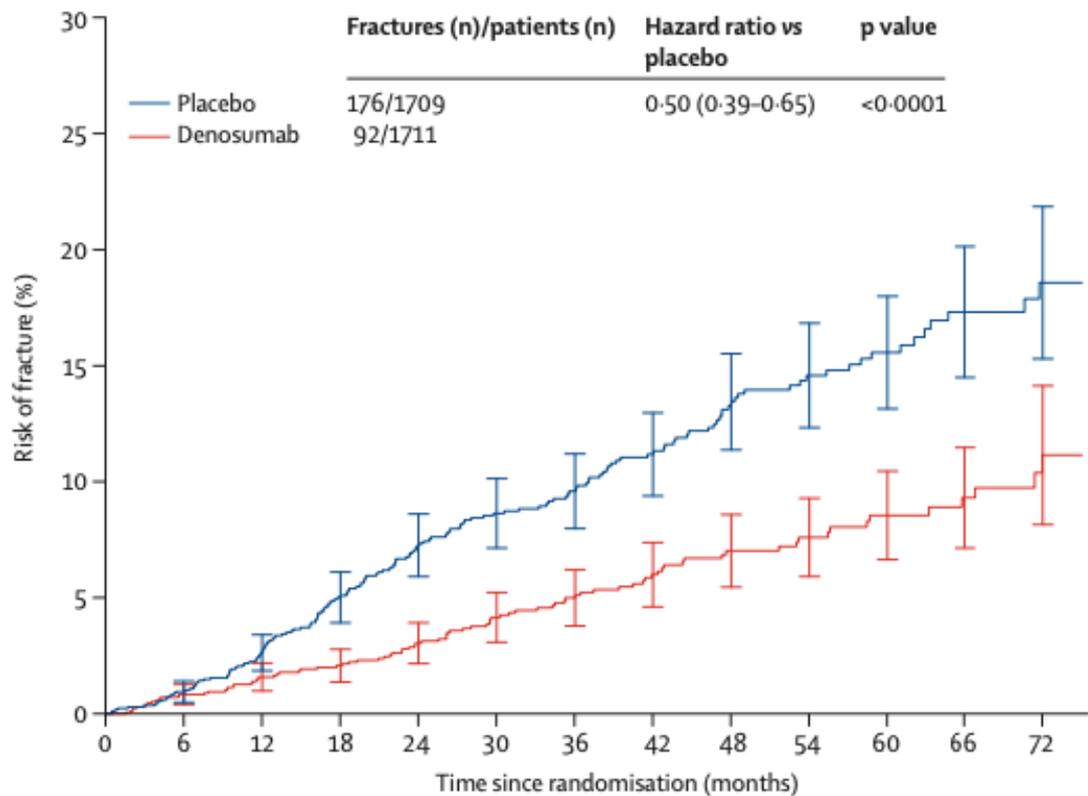
L'incidence des fractures constitue un indicateur clé pour évaluer l'efficacité du Dénosumab dans la prévention des complications osseuses induites par les inhibiteurs de l'aromatase. Avant l'initiation du traitement, la DMO des patientes au rachis lombaire a été évaluée, ainsi :

- 1872 patientes présentaient une DMO supérieure ou égale à -1, indiquant une densité normale et,
- 1548 patientes avaient une DMO inférieure à -1, reflétant une densité osseuse diminuée et un risque plus élevé de fracture pour les patientes ayant une DMO inférieure ou égale à -2,5. (59)

Au cours de cet essai clinique, l'ostéodensitométrie et la radiographie des os ont été réalisées une fois par an (à 12, 24, 36 mois, etc.) jusqu'à la fin de l'administration du médicament à l'étude. Les DMO ont été mesurées du même côté du corps tout au long de l'étude, en utilisant le même modèle d'appareil de DXA de la marque Hologic®, dans tous les centres de recherche clinique, permettant une homogénéité des mesures et une réduction des biais. La date de fin

d'étude a été fixée en fonction de l'atteinte du seuil de 247 fractures, avec la possibilité pour chaque patiente de recevoir deux doses du produit à l'étude. En effet, pour garantir une puissance statistique de 80 % et détecter une réduction significative de 30 % des fractures dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, un calcul du nombre nécessaire de fractures a été effectué au préalable. Ce calcul reposait sur une estimation de l'incidence des fractures et prenait en compte un taux d'abandon annuel de 3,6 % des patientes. Ainsi, il a été déterminé qu'un total de 247 fractures devait être observé au cours de l'étude afin de confirmer l'hypothèse avec une significativité statistique ($p < 0,05$). Ces paramètres ont permis d'assurer la fiabilité des conclusions en tenant compte des pertes de suivi potentielles. Conformément au protocole d'étude, la collecte des données pour le critère d'évaluation principal s'est achevée le 26 mars 2014, pour un total de 268 fractures recensées. La dernière dose de traitement, quant à elle, a été administrée le 6 octobre 2014 et les données ont été analysées à la date du 16 mars 2015. La durée médiane de l'étude était alors de 38 mois [21,2 - 57,6] pour toutes les patientes. Le nombre de doses reçues dans les deux groupes était similaire : 7 doses [1 - 14] dans le groupe Déno-sumab et 7 doses [1-16] dans le groupe placebo.

À la collecte des données, le délai jusqu'à la première fracture clinique était significativement retardé dans le groupe Déno-sumab par rapport à celui du groupe placebo (HR : 0,5 (IC 95 % : 0,39 - 0,65), $p < 0,0001$). À 36 mois, l'incidence des fractures était significativement plus faible dans le groupe Déno-sumab que dans le groupe placebo, avec 5,0 % (IC 95 % : 3,8 - 6,2) des patientes ayant subi une fracture contre 9,6 % (IC 95 % : 8,0 - 11,2) dans le groupe placebo (figure 11), ce qui représente 65 fractures avec le Déno-sumab contre 129 avec le placebo. À 84 mois, cette tendance s'est maintenue, avec un taux de fractures de 11,1 % (IC 95 % : 8,1 - 14,1) dans le groupe Déno-sumab (92 fractures) comparé à 26,2 % (IC 95 % : 15,6 - 36,8) dans le groupe placebo (176 fractures). Ce résultat met en évidence une diminution de 50 % du risque de fracture pour les patientes traitées par le Déno-sumab. Cette réduction des fractures observée dans le groupe Déno-sumab était similaire chez les patientes présentant une DMO avec un T-score ≥ -1 au départ, ainsi que chez celles ayant un T-score < -1 . Les sites de fractures les plus fréquemment recensés étaient les avant-bras ou les mains, les vertèbres, les côtes, et les chevilles ou les pieds.



Number at risk

Placebo	1709	1660	1470	1265	1069	921	785	637	513	384	275	185	112
Denosumab	1711	1665	1488	1297	1118	965	823	688	549	432	305	221	116

Figure 11 : Pourcentages de risque de fracture dans chaque groupe à intervalles de 6 mois. (59)

Par ailleurs, le Dénosumab a significativement diminué l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 36 mois. Parmi les 1 644 patientes incluses dans cette analyse, 27 fractures ont été recensées chez 835 patientes du groupe Dénosumab, contre 49 fractures chez 809 patientes du groupe placebo. Lors de l'évaluation des fractures vertébrales par radiographie, le Dénosumab a également réduit l'incidence des nouvelles fractures ou aggravations, avec 31 cas chez les patientes traitées, contre 55 cas dans le groupe placebo. La réduction de survenue de la première fracture a persisté même à long terme (201 fractures contre 255 fractures).

2. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'os

Concernant la DMO, à 36 mois, le traitement par Dénosumab a permis une augmentation significative par rapport au placebo, avec des gains relatifs de 10,02 % (IC 95 % : 9,04 - 11,01) au niveau du rachis lombaire, 7,92 % (IC 95 % : 6,87 - 8,97) à la hanche totale, et 6,51 % (IC 95 % : 5,62 - 7,39) au col fémoral (figure 12). Contrairement au groupe placebo, où une diminution de la DMO a été enregistrée sur tous les sites, les patientes du groupe Dénosumab ont montré des améliorations significatives à chaque étape du suivi.

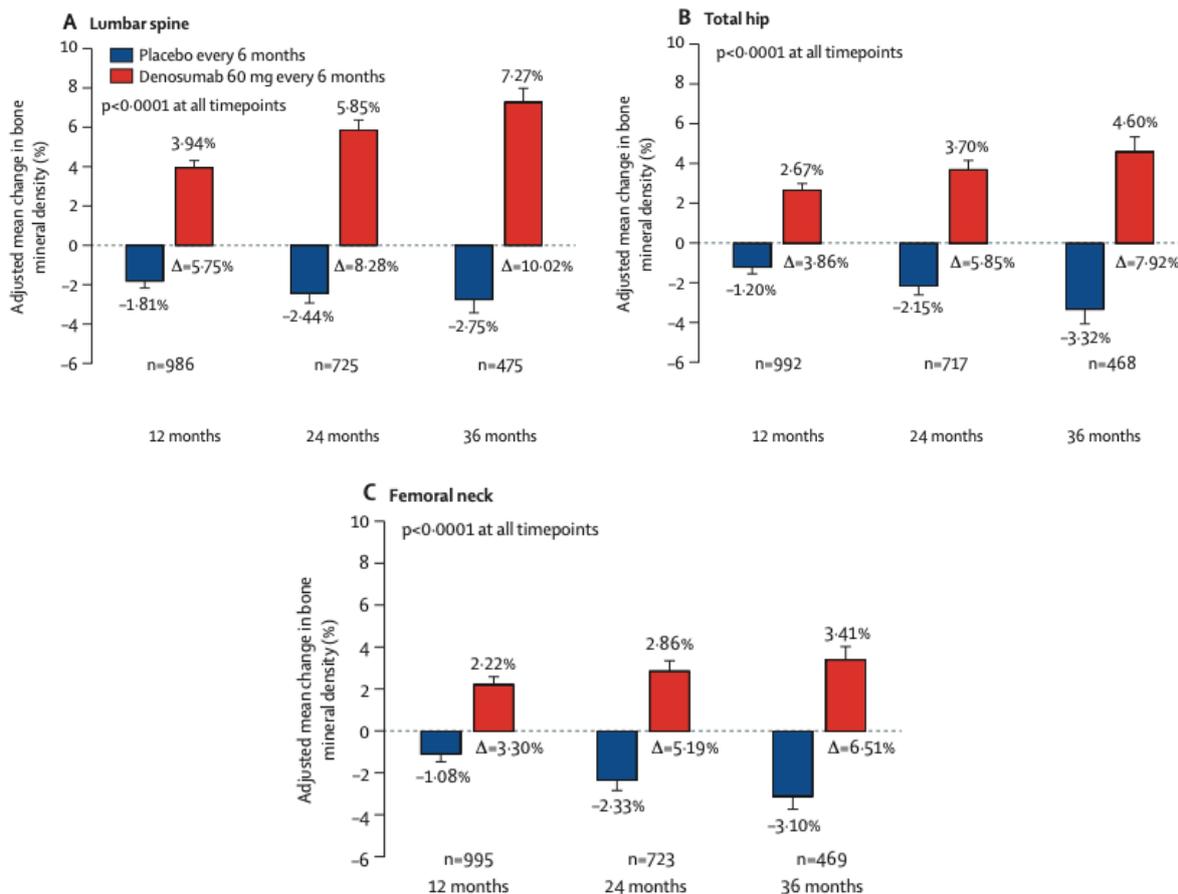


Figure 12 : Évolutions de la DMO au cours du temps. (59)

De manière spécifique, seulement 10 % des patientes du groupe Déno­sumab ont perdu de la DMO au niveau du rachis lombaire, comparativement à 74 % dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés pour la hanche totale (17 % vs 78 %) et le col fémoral (22 % vs 75 %), illustrant l'effet protecteur du Déno­sumab sur ces sites critiques. Deux ans et demi après l'arrêt du traitement, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'élévation des marqueurs du remodelage osseux et de perte du gain de densité osseuse (effet rebond), les résultats étaient similaires dans les deux groupes (4,6 % vs 5,1 %). (59)

Ces observations mettent en avant le rôle déterminant du Déno­sumab dans la prévention des pertes osseuses. Afin de compléter cette analyse, l'évaluation des critères relatifs à l'innocuité du traitement a permis d'étudier sa tolérance chez les patientes incluses dans l'étude.

3. Réponse aux critères d'évaluation relatifs à l'innocuité

Conformément au protocole de l'étude, les effets indésirables (EI) ont été enregistrés jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose de traitement. Le nombre total d'EI et EI graves était comparable entre les deux groupes : 1 366 EI (dont 521 graves) dans le groupe Déno­sumab, contre 1 334 (dont 511 graves) dans le groupe placebo. Parmi les EI les plus fréquents (tableau 2) figuraient les arthralgies associées aux inhibiteurs de l'aromatase, ainsi que les bouffées de chaleurs, les douleurs dorsales et osseuses.

	Placebo every 6 months (n=1690)	Denosumab 60 mg every 6 months (n=1709)
Adverse events		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	801 (47%)	832 (49%)
Arthralgia	437 (26%)	435 (26%)
Back pain	145 (9%)	151 (9%)
Bone pain	110 (7%)	137 (8%)
Pain in extremity	85 (5%)	106 (6%)
Vascular disorders	394 (23%)	472 (28%)
Hot flush	230 (14%)	263 (15%)
Hypertension	93 (6%)	111 (7%)
General disorders and administration site conditions	244 (14%)	277 (16%)
Fatigue	98 (6%)	108 (6%)
Serious adverse events		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	120 (7%)	134 (8%)
Osteoarthritis	57 (3%)	62 (4%)
Invertebral disc protrusion	15 (<1%)	14 (<1%)
Injury, poisoning, and procedural complications	68 (4%)	55 (3%)
Meniscus injury	24 (1%)	23 (1%)
Nervous system disorders	57 (3%)	66 (4%)
Carpal tunnel syndrome	13 (<1%)	14 (<1%)
Eye disorders	32 (2%)	25 (2%)
Cataract	28 (2%)	16 (<1%)
Endocrine disorders	13 (<1%)	23 (1%)
Goitre	12 (<1%)	21 (1%)
All adverse events that occurred in more than 5% of all patients and all serious adverse events that occurred in more than 25 patients are listed.		
Table 2: Patient incidence of adverse events and serious adverse events in all patients who received at least one dose of study drug		

Tableau 2 : Événements indésirables et événements indésirables graves. (59)

Des effets indésirables liés au médicament à l'étude ont été observés chez 129 patientes, dont 80 dans le groupe DénoSumab et 49 dans le groupe placebo. Cependant, le DénoSumab à une dose de 60 mg tous les 6 mois a démontré une faible toxicité supplémentaire. Les EI graves les plus fréquents incluaient l'arthrose (3,6 % vs 3,4 %), les lésions du ménisque (1,3 % vs 1,4 %) et la cataracte (0,9 % vs 1,7 %), sans différence significative entre les groupes.

Quatre cas suspects de fracture fémorale atypique ont été identifiés, trois dans le groupe DénoSumab et un dans le groupe placebo. Un des cas suspects du groupe DénoSumab a été

confirmé comme une fracture du fémur distal à la suite d'une chute de sa hauteur (60). Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été confirmé, malgré plusieurs suspicions initiales. Enfin, aucun anticorps neutralisant anti-Dénosumab n'a été détecté dans les échantillons de plasma des patientes tout au long de l'étude, renforçant le profil d'innocuité du traitement. (59)

4. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'issue de la maladie

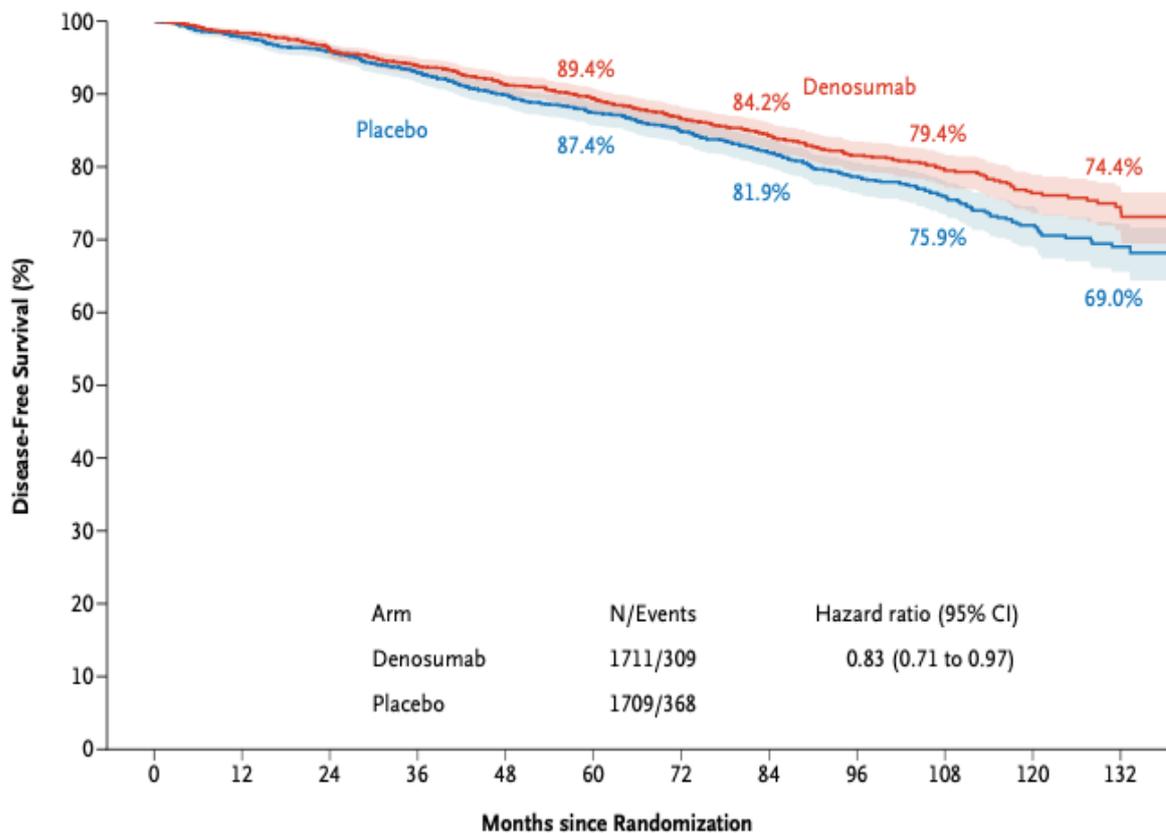
En raison de la différence significative observée dans les résultats du critère d'évaluation principal et de la non-futilité du critère secondaire de survie sans maladie, l'IDMC (comité indépendant de surveillance des données) a recommandé de proposer aux patientes du groupe placebo de démasquer leur traitement. Cette démarche s'est déroulée entre le 10 mai 2016 et le 10 mai 2017 en Autriche, et entre le 2 juin 2016 et le 2 juin 2017 en Suède. Les patientes éligibles, appartenant au groupe placebo et ayant choisi de lever l'aveugle, ont pu bénéficier de 3 ans de traitement par Dénosumab (60 mg tous les 6 mois, soit 7 doses).

Avant tout démasquage, une analyse intermédiaire de la survie sans maladie a été réalisée pour préserver l'intégrité des critères d'évaluation secondaires. Une modification du protocole a été validée le 22 février 2016. Au total, 553 patientes (16,2 %) ont choisi de lever l'aveugle, dont 278 du groupe placebo. Parmi celles-ci, 252 (90,6 %) ont reçu du Dénosumab dans la phase ouverte, mais 63 (25,0 %) ont arrêté prématurément le traitement. Cela représente un croisement de 14,7 % des patientes initialement sous placebo et 7,4 % de l'ensemble de la population.

Face aux préoccupations concernant un potentiel effet de dilution lié à la fin du traitement ou au croisement, le comité de pilotage a décidé, début 2018, de procéder à une analyse descriptive de la survie sans maladie.

Un suivi à long terme, s'étendant sur 66 mois supplémentaires, a permis de collecter des données sur la survie sans maladie, la survie sans métastase osseuse et la survie globale des patientes incluses dans l'étude. Dans le but de garantir l'intégrité des résultats, des procédures de stadification de routine, incluant des scintigraphies osseuses, ont été mises en œuvre en amont afin d'exclure les patientes présentant des métastases au moment de l'inclusion. Après la fin de l'étude principale, chaque patiente a bénéficié d'un suivi clinique annuel.

Les résultats montrent une amélioration notable des indicateurs de survie dans le groupe Dénosumab. À 5 ans, la survie sans maladie atteignait 89,4 % dans le groupe Dénosumab contre 87,4 % dans le groupe placebo, avec une différence absolue de 2 points de pourcentage (figure 13). À 9 ans, cette survie était de 79,4 % pour le groupe Dénosumab contre 75,9 % pour le groupe placebo, soit un écart de 3,5 points de pourcentage. La différence observée semble principalement liée à une réduction des métastases à distance non vérifiées histologiquement et à l'incidence de nouveaux cancers primaires, tandis que les récurrences locorégionales ou controlatérales et les métastases histologiquement confirmées étaient similaires entre les deux groupes.

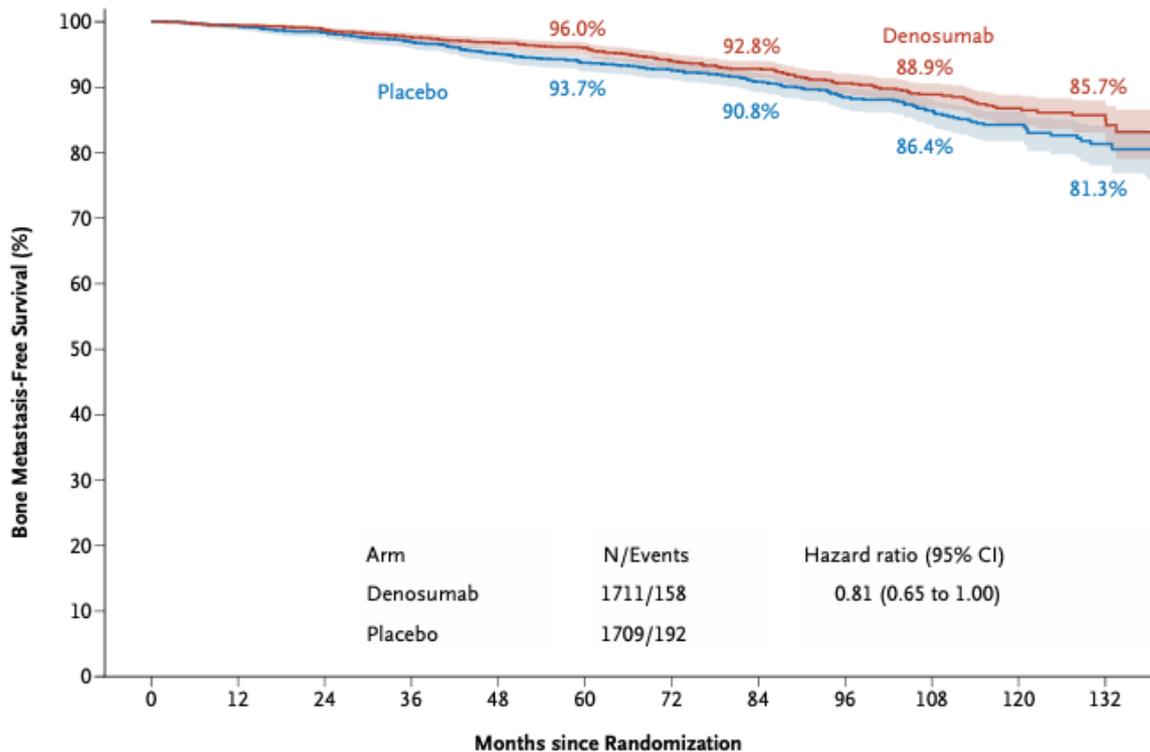


Patients at risk (censored):

Placebo	1709 (0)	1627 (46)	1562 (78)	1489 (104)	1411 (133)	1347 (159)	1210 (257)	974 (455)	691 (703)	461 (913)	282 (1071)	111 (1233)
Denosumab	1711 (0)	1622 (61)	1551 (96)	1501 (110)	1434 (135)	1380 (160)	1214 (284)	942 (526)	685 (757)	486 (940)	284 (1127)	113 (1293)

Figure 13 : Pourcentages de survie sans maladie au cours du temps. (61)

Concernant la survie sans métastase osseuse, le groupe DénoSumab a également montré des résultats supérieurs, avec 158 cas de métastases osseuses contre 192 dans le groupe placebo, correspondant à une survie de 88,9 % avec le DénoSumab contre 86,4 % avec le placebo, soit une différence absolue de 2,5 points de pourcentage à 9 ans (figure 14). Après ajustement pour la censure liée aux croisements tardifs ou à l'utilisation d'agents anti-résorptifs, cette différence atteignait 3,1 points de pourcentage (89,0 % contre 85,9 %).

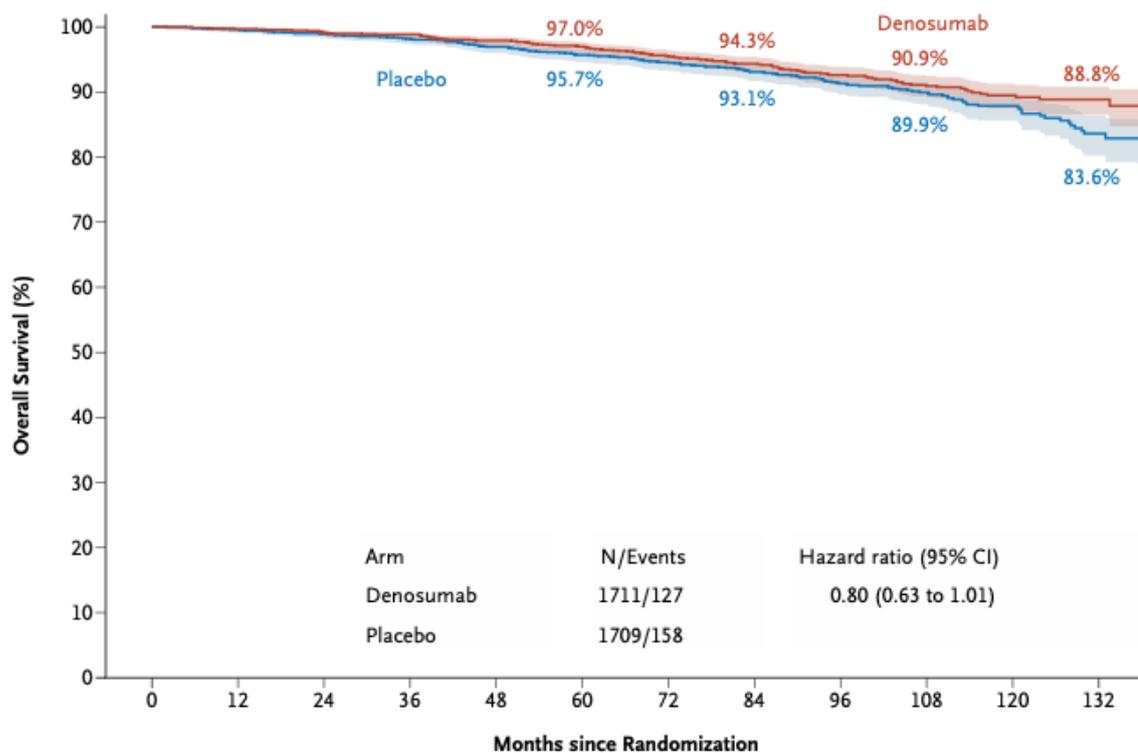


Patients at risk (censored):

Placebo	1709 (0)	1584 (115)	1531 (152)	1478 (183)	1414 (219)	1369 (244)	1250 (347)	1024 (551)	739 (813)	491 (1047)	305 (1222)	122 (1397)
Denosumab	1711 (0)	1585 (117)	1537 (154)	1501 (174)	1461 (199)	1423 (226)	1265 (355)	996 (609)	721 (864)	514 (1058)	303 (1259)	115 (1444)

Figure 14 : Pourcentages de survie sans métastase osseuse au cours du temps. (61)

Enfin, pour la survie globale à 9 ans, 127 décès ont été rapportés dans le groupe Dénosumab contre 158 dans le groupe placebo, portant le nombre de décès total à 285. Ce qui représente un bénéfice absolu de 1 point de pourcentage dans l'analyse principale (90,9 % sous Dénosumab contre 89,9 % sous placebo) (figure 15).



Patients at risk (censored):

Placebo	1709 (0)	1653 (49)	1600 (91)	1554 (125)	1496 (164)	1449 (192)	1321 (303)	1089 (516)	796 (792)	535 (1042)	338 (1228)	138 (1416)
Denosumab	1711 (0)	1643 (63)	1593 (104)	1565 (127)	1524 (153)	1483 (180)	1322 (319)	1038 (588)	757 (853)	542 (1055)	324 (1266)	126 (1462)

Figure 15 : Pourcentages de survie globale au cours du temps. (61)

En conclusion, le traitement par Dénosumab a permis d'améliorer significativement la survie sans maladie (HR : 0,83, $p = 0,016$) avec une différence de 3,5 % à 9 ans, ainsi que la survie sans métastase osseuse (HR : 0,81, $p = 0,047$) et la survie globale après censure (HR : 0,74, $p = 0,013$) (62). Ces résultats soulignent l'intérêt clinique du Dénosumab dans la prévention des complications liées aux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein traité.

IV. Discussion

Les résultats de cet essai clinique confirment l'efficacité du Dénosumab dans la prévention des fractures cliniques chez les patientes ménopausées, traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase pour un cancer du sein hormonodépendant. Le Dénosumab a réduit le risque de fractures de 50 %, ce qui dépasse les attentes de l'hypothèse d'efficacité clinique qui prévoyait une réduction de 40 %. Les premières fractures sont apparues plus tardivement dans le groupe Dénosumab et la diminution du risque de première fracture a persisté même à long terme. L'incidence des fractures vertébrales et l'aggravation des fractures existantes a diminué avec le Dénosumab (31 vs 55 cas). De plus, une augmentation de la DMO a été enregistrée sur tous les sites contrairement au placebo, avec une différence particulièrement marquée au niveau du rachis lombaire à 36 mois : +7,27 % dans le groupe Dénosumab, contre une diminution de -2,75 % dans le groupe placebo. (59)

Cette augmentation de la DMO met en évidence la capacité du Dénosumab à préserver le tissu osseux et à inverser partiellement le processus de dégradation impliquant le traitement par inhibiteur de l'aromatase. En effet, chez les patientes non traitées du groupe placebo, la diminution de la DMO observée confirme la nécessité d'une prise en charge précoce afin de prévenir la progression de la dégradation osseuse, chez ces patientes à risque élevé de complications osseuses ou de fractures.

L'hypothèse de tolérance clinique a été vérifiée. En effet, le Dénosumab administré par injection sous-cutanée tous les 6 mois est bien toléré chez les patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase. Le nombre total d'effets indésirables (EI) et le nombre d'événements graves étaient comparables dans les deux groupes, ce qui suggère que l'ajout du Dénosumab n'entraîne pas d'augmentation significative du risque global d'EI. De plus, les complications majeures, telles que l'ostéonécrose de la mâchoire ou l'apparition d'anticorps neutralisants, redoutées avec ces inhibiteurs de la résorption osseuse, n'ont pas été observées (59), ce qui renforce le profil de sécurité du Dénosumab. Cependant, une surveillance particulière est nécessaire concernant la survenue de fracture fémorale atypique. Des cas suspects ont été signalés dans les deux groupes, et un cas a été confirmé dans le groupe Dénosumab (61). Bien que l'incidence reste faible (un seul cas confirmé sur toute la durée de l'étude), cela témoigne de l'existence d'un risque de fracture atypique, indépendamment de l'exposition au Dénosumab.

Un autre aspect important à considérer concernant le Dénosumab est le risque d'effet rebond après l'arrêt du traitement. L'étude a révélé un risque global de rebond de résorption similaire entre les deux groupes, deux ans et demi après l'arrêt du traitement (61). Ce résultat indique qu'il n'y a pas eu de résorption osseuse accélérée notable, ni de perte significative de DMO, durant la période de suivi. Toutefois, d'autres études ont rapporté que l'arrêt du Dénosumab peut entraîner un effet rebond caractérisé par une élévation des marqueurs de la résorption osseuse et une perte de la DMO gagnée, ayant pour conséquence l'apparition de fractures vertébrales multiples spontanées (63). En absence d'une étude spécifique portant sur ce phénomène et les modalités d'arrêt du Dénosumab, une surveillance des patientes reste nécessaire en fin de traitement et un relai par bisphosphonates peut être envisagé pour prévenir ce risque.

Le Dénosumab a un impact positif sur la survie des patientes, avec une amélioration de 3,5 % de la survie sans maladie à 9 ans, une prévention des métastases osseuses (-19 % de risque) et un bénéfice démontré sur la survie globale (-26 % de risque après censure). Les cancers du sein hormonodépendants diagnostiqués à un stade précoce sont de bon pronostic, cependant une amélioration modeste de la survie globale a pu être cliniquement démontrée chez ces patientes (61). Ces résultats renforcent l'importance d'une prise en charge globale et préventive, même pour les cancers de bon pronostic.

La prévention de la perte de DMO concerne également les patientes non ménopausées traitées par un analogue de la Gn-RH en association avec du Tamoxifène ou de l'Anastrozole. Ce fut l'objet de l'essai clinique ouvert de phase III, ABCSG-12, randomisant 404 patientes, réparties en 4 groupes. Cet essai a révélé que la prise de Goséréline en association à une de ces molécules, pendant 3 ans, entraîne une perte osseuse importante. Bien que cette dernière soit partiellement

réversible 2 ans après la fin du traitement, les patientes n'ont pas retrouvé leur niveau de DMO initiale (64). Les patientes traitées de façon concomitante par de l'Acide zolédronique n'ont pas subi cette perte osseuse, au contraire, le traitement a amélioré leur DMO à 5 ans. Ceci met l'accent sur la perte de DMO observée indépendamment du statut ménopausique et du type d'hormonothérapie, en raison de la chute du taux d'œstrogène associée soit à la castration chimique, soit à la ménopause. L'absence de réversibilité totale et l'absence d'une prise en charge adaptée peuvent entraîner des conséquences à long terme chez ces patientes.

Conclusion

L'essai clinique de phase III, ABCSG-18, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a inclus 3425 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, assurant une puissance statistique robuste pour évaluer l'efficacité du Dénosumab dans la prévention des fractures ostéoporotiques induites par les inhibiteurs de l'aromatase. Le suivi à long terme des patientes, d'une durée médiane de 8 ans, a permis d'explorer à la fois les bénéfices osseux et les impacts sur la survie.

Les points forts de cette étude sont le nombre important de patientes incluses, le caractère prospectif, randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle, ainsi que le suivi à long terme sur 8 ans avec des données rigoureusement collectées et peu de patientes perdues de vue.

Les résultats sur la survie sans maladie, critère d'évaluation secondaire de l'étude ABCSG-18, présentent toutefois des limites telles que la levée de l'insu après la publication des résultats du critère d'évaluation principal, compliquant les analyses ultérieures et leur conférant un caractère descriptif. La faible proportion de croisements entre les groupes n'a cependant pas empêché de démontrer un bénéfice significatif du Dénosumab sur la survie sans maladie en intention de traiter et par des analyses de sensibilité. (61)

Concernant les travaux à venir sur cette thématique, un point important serait d'étudier spécifiquement l'effet rebond après l'arrêt du traitement par Dénosumab sur une période d'au moins 2 ans, ainsi que les modalités d'arrêt du traitement.

Un traitement par inhibiteur de la résorption osseuse débuté de façon précoce chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à risque de fractures ostéoporotiques représente un bénéfice non négligeable, tant sur le plan économique que clinique. En effet, la prévention des fractures grâce à des traitements comme le Dénosumab permettrait de réduire les coûts liés aux hospitalisations, aux interventions chirurgicales, aux rééducations prolongées et à la perte d'autonomie qui en découlent souvent. Par ailleurs, les fractures ostéoporotiques peuvent entraîner des complications graves qui compromettent la qualité de vie et, dans certains cas, aggravent le pronostic vital. Chez ces patientes, préserver l'intégrité osseuse contribue à une amélioration de la survie globale. La prévention des fractures est donc essentielle d'un point de vue économique, mais aussi pour optimiser les chances de survie et la qualité de vie des patientes. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien d'officine se révèle essentiel pour contribuer à la prévention des fractures et à l'optimisation de la prise en charge globale des patientes traitées par anticancéreux oraux.

Le pharmacien d'officine participe à la prise en charge globale de ces patientes en s'assurant de l'adhésion des patientes, du bon usage et de l'observance du traitement. Il identifie les effets indésirables et les traite en collaboration avec l'équipe médicale. Il a également un rôle de conseil sur les mesures à adopter pour prévenir l'ostéoporose, notamment la pratique d'une activité physique adaptée, un apport alimentaire suffisant en calcium et vitamine D et une correction des facteurs de risque modifiables, tels que le sevrage tabagique. Ces patientes seront orientées vers leur médecin traitant ou oncologue afin de prescrire une évaluation osseuse comprenant une ostéodensitométrie et un bilan biologique (15). Selon les résultats et l'analyse

des facteurs de risque, elles recevront une supplémentation en calcium et vitamine D et un traitement anti-résorptif adapté si nécessaire.

Enfin, une campagne de sensibilisation nationale pourrait être menée à l'officine parallèlement au cours de l'Octobre Rose et à l'occasion de la journée mondiale de l'ostéoporose, le 20 octobre (65).

Références bibliographiques

1. Guay M. Anatomie fonctionnelle de l'appareil locomoteur. 3e édition. Les Presses de l'Université de Montréal; 2005. 362 p.
2. Tortora J, Derrickson B. Anatomie et physiologie. 5e édition. Paris: De Boeck Supérieur; 2018. 1240 p.
3. Durand G, Beaudeau JL. Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier; 2008. 436 p.
4. Pastoureau P. Physiologie du développement du tissu osseux. INRAE Prod Anim. 10 oct 1990;3(4):265-73.
5. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <http://51.68.80.15/search/results?titre=ost%C3%A9oblaste>
6. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis - Current knowledge and future perspectives. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2008;8(3):204-16.
7. Vernejoul M, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. médecine/sciences. 1993;9(11):1192.
8. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux>
9. Marie P, Halbout P. OPG/RANKL - Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. médecine/sciences. 1 janv 2008;24(1):105-10.
10. Weryha G, Angelousi A, Diehdiou D, Cuny T. Androgènes et os. Presse Médicale. 1 févr 2014;43(2):180-5.
11. Biver E, Uebelhart B. Ostéoporose chez l'homme. Rev Med Suisse. 12 juin 2013;390(23):1260-4.
12. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
13. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1 janv 1991;90(1):107-10.
14. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: http://www.aporose.fr/acceptabilite/diag_dmo_ensavoirplus.php
15. Haute Autorité de Santé, LE GOASTER. Bon usage des médicaments de l'ostéoporose. 2023;
16. Inserm [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Ostéoporose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
17. Ostéoporose | Hôpital DCSS [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <https://hopital-dcss.org/osteoporose>
18. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Ostéoporose - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/osteoporose/osteoporose>
19. Ostéoporose diagnostic [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/osteoporose_diagnostic.pdf
20. VIDAL [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Recommandations Ostéoporose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/osteoporose-1660.html>
21. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=ost%C3%A9omalacie%20%C2%A0%20ost%C3%A9oporose>

22. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=ost%C3%A9oporomalacie>
23. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr.* 1 juin 2016;39(3):85.
24. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):347-71.
25. Fracture du col du fémur et du trochanter (fracture de la hanche) : définition et causes [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fracture-col-femur/definition-causes>
26. Risque imminent de fracture | Pr Christian Roux, Dr Karine Briot [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-rhumatologue/n-455-octobre-2019/risque-imminent-de-fracture>
27. Solutions pour la prévention de fracture en France IOF-CTF [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2024-08/2022_country_profile_fr-french.pdf
28. Ostéoporose : diagnostic et évolution [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/diagnostic-evolution>
29. Cancer du sein [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
30. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
31. Formes rares - Les maladies du sein [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Formes-rares>
32. Types de cancers du sein – Ruban rose [Internet]. 2023 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://rubanrose.org/je-minforme/apres-le-diagnostic/types-de-cancers-du-sein/>
33. Dépistage et prévention du cancer du sein - HAS [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
34. FRON JB. RecoMédicales. 2021 [cité 5 nov 2024]. Cancer du sein. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/cancer-sein/>
35. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 23 sept 2019;5(1):1-31.
36. Cohen-Haguenaer O. Prédilection héréditaire au cancer du sein - Génétique. *médecine/sciences.* 1 févr 2019;35(2):138-51.
37. Saatci O, Huynh-Dam KT, Sahin O. Endocrine resistance in breast cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Med Berl Ger.* déc 2021;99(12):1691-710.
38. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: *Breast Cancer* [Internet]. Exon Publications; 2022 [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
39. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
40. Comprendre le cancer du sein [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
41. Le programme de dépistage organisé des cancers du sein - Dépistage du cancer du sein

- [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>
42. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 29 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
 43. INCa. Les traitements des cancers du sein. oct 2013;
 44. Miziak P, Baran M, Błaszczak E, Przybyszewska-Podstawka A, Kałafut J, Smok-Kalwat J, et al. Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers*. 23 sept 2023;15(19):4689.
 45. Ascione L, Castellano G, Curigliano G, Zagami P. Endocrine therapy for early breast cancer in the era of oral selective estrogen receptor degraders: challenges and future perspectives. *Curr Opin Oncol*. 1 nov 2024;36(6):465-73.
 46. VIDAL [Internet]. [cité 3 déc 2024]. NOLVADEX 20 mg cp enr. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nolvadex-20-mg-cp-enr-11913.html>
 47. Delozier T. Le tamoxifène en situation adjuvante dans le cancer du sein: trente ans d'expérience. 2004;
 48. Faslodex-epar-product-information [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_fr.pdf
 49. Inserm [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Ménopause · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
 50. De Forceville L. Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. 2021-2022 [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
 51. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2021;32(10):1216-35.
 52. Rasha F, Sharma M, Pruitt K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 15 juill 2021;532:111322.
 53. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonnetterre J, Cormier C, Cortet B, et al. French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. *Joint Bone Spine*. 1 oct 2019;86(5):542-53.
 54. VIDAL [Internet]. [cité 28 nov 2024]. PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prolia-60-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-99478.html>
 55. VIDAL [Internet]. [cité 3 déc 2024]. XGEVA 120 mg sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xgeva-120-mg-sol-inj-108977.html>
 56. Recherche translationnelle - Professionnels de la recherche [Internet]. [cité 12 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle>
 57. ABCSG [Internet]. [cité 24 nov 2024]. The ABCSG: About Us. Disponible sur: <https://www.abcs.org/en/the-abcs/the-abcs-about-us/>
 58. ABCSG [Internet]. [cité 24 nov 2024]. ABCSG trial successes. Disponible sur: <https://www.abcs.org/en/the-abcs/the-greatest-achievements-contributions/abcs-trial-successes/>
 59. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 1 août 2015;386(9992):433-43.

60. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 mars 2019;20(3):339-51.
61. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Denosumab in Breast Cancer. *NEJM Evid.* 22 nov 2022;1(12):EVIDoa2200162.
62. Deluche E, Verret B. 2022 : nouvelles pratiques thérapeutiques en oncologie mammaire. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2023;110(4):382-94.
63. Gonzalez Rodriguez E, Lamy O, Aubry-Rozier B, Stoll D, Uebelhart B. Comment gérer l'effet rebond à l'arrêt du dénosumab et éviter les fractures vertébrales multiples ? *Rev Med Suisse.* 17 avr 2019;647:831-5.
64. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* sept 2008;9(9):840-9.
65. World Osteoporosis Day October20 [Internet]. [cité 12 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.worldosteoporosisday.org/>

Annexe

<u>Modifiables</u>	<u>Non modifiables</u>
Corticothérapie systémique en cours $\geq 7,5$ mg/j éq. Prednisone ≥ 3 mois consécutifs	Âge > 60 ans
Tabagisme	Antécédent de fracture par fragilité
Alcoolisme	Antécédent de fracture de fragilité du col fémoral chez un parent au premier degré
Immobilisation prolongée	Ménopause avant 40 ans
IMC < 19 kg/m ²	
Carence en calcium ou vitamine D	

Annexe 1 : Facteurs de risque de fracture ostéoporotique (15).

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : _____

Signatures de :

L'étudiant

et

du Président du jury

Table des matières

Liste du personnel enseignant.....	2
Remerciements.....	4
Table des illustrations.....	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	9
Sommaire.....	11
Introduction	12
PARTIE I : L'ostéoporose : une maladie silencieuse.....	13
I. Physiologie de l'os.....	13
1. Structure et composition osseuse.....	13
1.1. Types d'os.....	13
1.1.1. Os longs.....	13
1.1.2. Os courts.....	13
1.1.3. Os plats.....	14
1.1.4. Os sésamoïdes.....	14
1.1.5. Os irréguliers.....	14
1.2. Histologie de l'os.....	14
1.2.1. Os cortical.....	14
1.2.2. Os trabéculaire.....	15
1.3. Matrice extracellulaire.....	15
1.3.1. Matrice organique.....	15
1.3.2. Fraction minérale.....	15
1.4. Cellules osseuses.....	15
1.4.1. Ostéoblastes.....	15
1.4.2. Ostéocytes.....	15
1.4.3. Ostéoclastes.....	15
1.4.4. Cellules bordantes.....	16
2. Processus de remodelage osseux : résorption et formation osseuse.....	16
3. Régulation hormonale du remodelage osseux.....	17
3.1. Parathormone (PTH)	17
3.2. Vitamine D.....	18
3.3. Calcitonine.....	18
3.4. Œstrogènes.....	18
3.5. Testostérone.....	18
3.6. Hormones thyroïdiennes (T3 et T4)	18

4. Évolution de la masse osseuse.....	19
II. L'ostéoporose : définition, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.....	19
1. Définition.....	19
2. Épidémiologie.....	20
3. Physiopathologie.....	20
3.1. L'ostéoporose primitive.....	20
3.1.1. Ostéoporose de type I.....	20
3.1.2. Ostéoporose de type II.....	20
3.1.3. Ostéoporose idiopathique (cas particulier)	21
3.2. Ostéoporose secondaire.....	21
4. Diagnostic.....	21
III. L'ostéoporose et ses conséquences sur la santé publique.....	22
1. Risques accrus de fractures.....	22
1.1. Types de fractures les plus fréquentes.....	22
1.1.1. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.....	22
1.1.2. Fracture du poignet.....	22
1.1.3. Fracture vertébrale.....	23
1.2. Risque de mortalité lié aux fractures sévères.....	23
2. Impacts sur la qualité de vie.....	23
2.1. Douleurs chroniques liées aux fractures.....	23
2.2. Immobilisation et perte de mobilité.....	24
2.3. Perte d'autonomie et dépendance.....	24
3. Coûts pour le système de santé.....	24
PARTIE II : Cancer du sein : définition et généralités, épidémiologie, approches thérapeutiques, cancers hormonodépendants et hormonothérapie.....	26
I. Définition et généralités.....	26
II. Épidémiologie.....	29
III. Approches thérapeutiques.....	30
IV. Cancers du sein hormonodépendants et hormonothérapie.....	31
1. Cancers du sein hormonodépendants.....	31
2. Hormonothérapie.....	32
2.1. Traitements médicamenteux.....	33
2.2. Schéma thérapeutique en fonction du statut ménopausique.....	34
2.3. Inhibiteurs de l'aromatase.....	34
2.3.1. Impact des inhibiteurs de l'aromatase sur la santé osseuse.....	36
2.3.2. Prise en charge de l'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase.....	36

PARTIE III : Présentation de l'étude ABCSG-18 : utilisation du Dénosumab en traitement adjuvant chez les femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce.....	38
I. Présentation du groupe et des objectifs.....	38
II. Présentation de l'essai clinique.....	38
III. Présentation des résultats.....	42
1. Réponse au critère d'évaluation principal.....	42
2. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'os.....	44
3. Réponse aux critères d'évaluation relatifs à l'innocuité.....	45
4. Réponse aux critères d'évaluation secondaires liés à l'issue de la maladie.....	47
IV. Discussion.....	50
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	55
Annexe.....	59
Serment de Galien.....	60
Résumé.....	61
Abstract.....	62

RESUME en français

L'ostéoporose est une pathologie caractérisée par une faible densité minérale osseuse (DMO) et une altération de la micro-architecture de l'os, augmentant ainsi le risque de fractures. Elle peut être secondaire à la prise d'un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées, traitées pour un cancer du sein hormonodépendant.

L'objectif de cette thèse est de déterminer si ces patientes ont un risque accru de développer une ostéoporose, de subir des fractures de fragilité et si le Dénosumab, un inhibiteur de la résorption osseuse, peut prévenir ce risque chez ces patientes. Afin de répondre à ces questions, cette thèse est centrée sur 3 axes principaux : l'ostéoporose, le cancer du sein et l'essai clinique ABCSG-18.

Cet essai clinique étudiant une cohorte de 3425 patientes, avec un suivi médian de 8 ans, a mis en évidence la capacité du Dénosumab à préserver le tissu osseux et à inverser partiellement le processus de dégradation impliquant le traitement par inhibiteur de l'aromatase. En effet, le Dénosumab administré par injection sous-cutanée tous les 6 mois, a réduit le risque de fracture ostéoporotique de 50 %. Il a permis une augmentation de la DMO de +7,27 % au niveau du rachis lombaire, +4,60 % à la hanche totale et +3,41 % au col fémoral, après 36 mois de traitement.

Le Dénosumab est bien toléré et n'entraîne pas de toxicité supplémentaire chez les patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase. Le nombre total d'effets indésirables et le nombre d'événements graves étaient comparables entre le groupe Dénosumab et le groupe placebo. D'autres études ont rapporté que l'arrêt du Dénosumab peut entraîner un effet rebond caractérisé par une élévation des marqueurs de la résorption osseuse et une perte de la DMO gagnée, ayant pour conséquence l'apparition de fractures vertébrales multiples spontanées. En l'absence d'une étude spécifique portant sur ce phénomène et les modalités d'arrêt du Dénosumab, une surveillance des patientes reste nécessaire en fin de traitement.

L'essai clinique ABCSG-18 conclut à l'efficacité du Dénosumab dans la prévention des fractures ostéoporotiques induites par les inhibiteurs de l'aromatase. Le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la sensibilisation des patientes prenant ce traitement anticancéreux par voie orale à l'importance de la santé osseuse.

Titre et résumé en Anglais :

OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN TREATED WITH AN AROMATASE INHIBITOR FOR EARLY-STAGE HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER: PRESENTATION OF THE ABCSG-18 TRIAL.

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mineral density (BMD) and altered bone micro-architecture, increasing the risk of fractures. It may be secondary to the aromatase inhibitor use in postmenopausal patients treated for hormone receptor-positive breast cancer.

The objective of this thesis is to determine whether these patients have an increased risk of developing osteoporosis, and whether Denosumab, a bone resorption inhibitor, can prevent this risk in these patients. To answer these questions, this thesis focuses on 3 main axes: osteoporosis, breast cancer and the ABCSG-18 trial.

This trial, which studied a cohort of 3,425 patients with a median follow-up of 8 years, demonstrated the ability of Denosumab to preserve bone tissue and partially reverse the degradation process involving aromatase inhibitor treatment. The Denosumab administered by subcutaneous injection every 6 months reduced the risk of osteoporosis fracture by 50%. It increased BMD by +7.27% at the lumbar spine, +4.60% at the total hip and +3.41% at the femoral neck after 36 months of treatment.

Denosumab is well tolerated and does not cause additional toxicity in patients treated with aromatase inhibitors. The total number of adverse events and the number of serious adverse events were comparable between the Denosumab group and the placebo group. Other studies have reported that discontinuation of Denosumab may result in a rebound effect characterized by an increase in bone resorption markers and loss of BMD gained, resulting in the appearance of multiple spontaneous vertebral fractures. In the absence of a specific study on this phenomenon and the modalities of discontinuation of Denosumab, patient monitoring remains necessary at the end of treatment.

The ABCSG-18 trial concludes that Denosumab is effective in preventing osteoporotic fractures induced by aromatase inhibitors. The pharmacist has a key role in raising awareness of the importance of bone health among patients taking oral cancer treatment.

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES :

Ostéoporose ; fractures ; perte osseuse ; femmes ménopausées ; cancer du sein ; essai clinique ; ABCSG-18 ; inhibiteurs de l'aromatase ; DénoSumab

Osteoporosis ; fractures ; bone loss ; postmenopausal women ; breast cancer ; clinical trial ; ABCSG-18 ; aromatase inhibitors ; Denosumab

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques

35 Chemins des maraîchers 31400 Toulouse

Directeur de thèse : SIXOU Sophie