

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme ménopausée

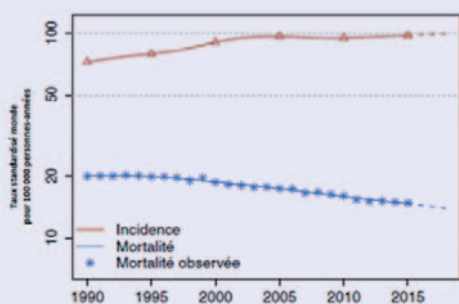
Apports du traitement homéopathique

Dr Jean-Claude Karp,
Troyes

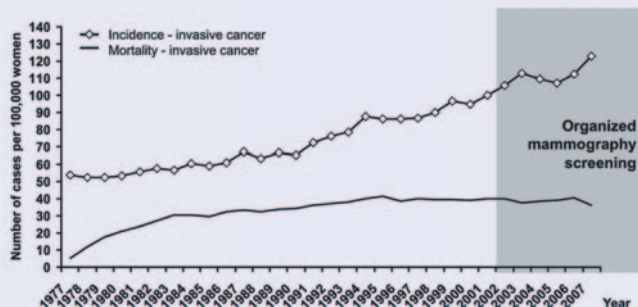


Le cancer du sein en chiffres

réf : ISBN-NET : 979-10-289-0559-0 Réalisé par Jouve Santé Publique France Dépôt légal : juillet 2019



Source : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 - Tumeurs solides.



- 58 459 nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2018
- Taux d'incidence : entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé, passant de 30 000 à 58 400 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne
- 12 146 décès estimés en 2018
- Âge médian au moment du décès : 74 ans
- Diminution du taux de mortalité : -1,5 par an en moyenne entre 2005 et 2012
- Survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans : 87 % ; à 10 ans : 76 %

Ref :

https://www.e-cancer.fr/var/inca/storage/images/media/images/00-illustrations-contenu/incidence_mortalite_sein/3777098-3-fre-FR/IncidenceMortaliteSein.png

- About 1 in 8 U.S. women (about 12%) will develop invasive breast cancer over the course of her lifetime.
- In 2020, an estimated 276,480 new cases of invasive breast cancer are expected to be diagnosed in women in the U.S., along with 48,530 new cases of non-invasive (in situ) breast cancer.
- About 2,620 new cases of invasive breast cancer are expected to be diagnosed in men in 2020. A man's lifetime risk of breast cancer is about 1 in 883.
- About 42,170 women in the U.S. are expected to die in 2020 from breast cancer.

Ref :

[https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics#:~:text=About%201%20in%208%20U.S.,\(in%20situ\)%20breast%20cancer.](https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics#:~:text=About%201%20in%208%20U.S.,(in%20situ)%20breast%20cancer.)

1 Les traitements hormonaux des cancers du sein

Avec environ 54 062 nouveaux cas chaque année en France et 270 000 aux Etats unis, le cancer du sein est le plus répandu des cancers féminins. On estime que près d'une femme sur huit sera concernée au cours de sa vie. Son incidence (nombre de nouveaux cas par an) a doublé entre 1980 et 2005 pour évoluer progressivement vers une stabilisation. La mortalité (nombre de décès par an) n'a pas augmenté depuis les années 80. Cela témoigne des énormes progrès faits, tant au niveau du dépistage que du traitement de la maladie. On estime que 3 cancers du sein sur 4 sont guéris.

Les cancers du sein se développent à partir des canaux galactophores (cancers canalaire) ou à partir des lobules (cancers lobulaires).

Dans 25% des cas, ils sont dits in situ ou non invasifs, d'origine le plus souvent canalaire, ils ne métastasent pas à distance.

Dans 75% des cas, ils sont infiltrants et peuvent donc se disséminer localement et hors de la région mammaire. Les cancers infiltrants sont canalaire dans 75% des cas, lobulaire dans 10%, les formes rares représentent le reste des cas.

Plus de 80% des cancers du sein de la femme de plus de 50 ans sont hormonodépendants (réf : Albain K.S Mono NCI 1994). Cela signifie que leurs cellules portent sur leur membranes cytoplasmiques des récepteurs à oestrogènes ou à progestérone. Une fois stimulés par l'hormone correspondante, ces récepteurs déclenchent une cascade de réactions qui va aboutir à une multiplication cellulaire.

Le but des thérapies hormonales est d'empêcher cette stimulation pour éviter les récives de cancer après traitement (traitement adjuvant) ou de limiter la propagation tumorale en cas de cancer métastatique.

Pendant de nombreuses années, la thérapie par le Tamoxifène sur une durée de 5 ans a été considérée comme la première ligne thérapeutique pour les cancers hormono-dépendants quel que soit le statut ménopausique (Dent, 2011). Il s'agit d'un SERM (Selective estrogen receptor modulator) qui va bloquer

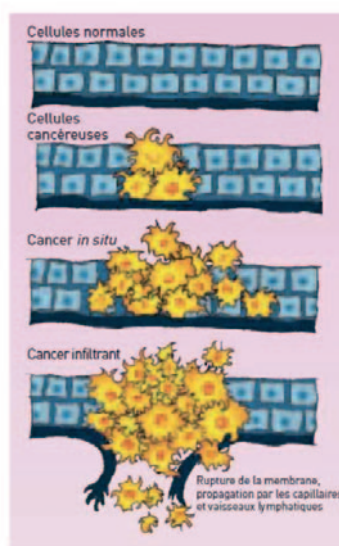
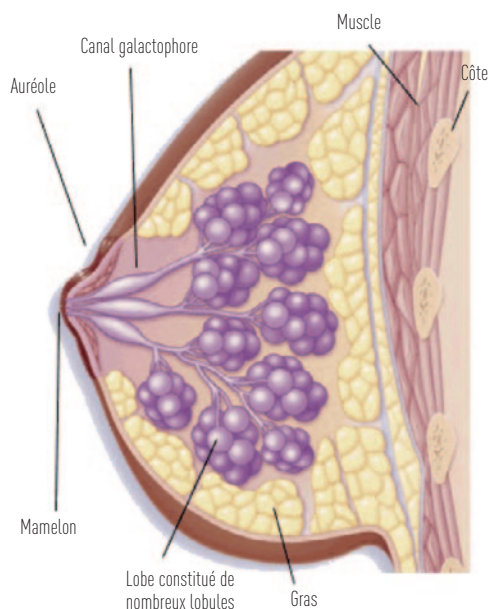
de manière sélective les récepteurs mammaires. Les récepteurs hormonaux présents sur les autres organes sont peu affectés. Les cycles hormonaux hypothalamiques ne sont donc pas inhibés, il n'y a pas de sècheresse vaginale, peu d'ostéoporose de privation et le système musculo-squelettique n'est pas impacté. Les principaux effets secondaires attendus sont des bouffées de chaleur et une hypertrophie de la muqueuse utérine.

Chez la femme ménopausée, les seules hormones sexuelles persistantes résultent de la conversion de l'androstenedione sécrétée par les glandes surrénales en estradiol par une aromatase, hormone présente dans le tissu graisseux. Or des essais cliniques de grande envergure ont montré que les inhibiteurs de l'aromatase (AI) étaient supérieurs au Tamoxifène en termes de récive, de survie et d'effets indésirables chez les femmes ménopausées (Baum, 2003 ; Coombes, 2004 ; Goss, 2005). Trois AI de 3^e génération sont actuellement prescrits en routine chez les femmes ménopausées, le plus souvent en 1^{re} ligne thérapeutique: Anastrozole (Arimidex), Letrozole (Femara) et Exemestane (Aromasin).

Ces thérapies hormonales entraînent des effets indésirables liés à la carence en estrogènes qui se manifestent sous la forme de différents troubles. Au niveau gynécologique, on relève des bouffées de chaleur et une sècheresse vaginale. La vitesse de la déminéralisation osseuse est accrue et une ostéoporose préexistante est donc une contre-indication au traitement.

L'observation clinique montre également qu'ils sont responsables d'effets indésirables (EI) musculosquelettiques pouvant être rassemblés en un syndrome de type arthralgique (Burstein, 2007). Ces douleurs musculosquelettiques (DMS) apparaissent plus fréquemment avec les AI que le tamoxifène.. Elles sont responsable d'interruption de traitement par AI et constitue une réelle perte de chance pour les femmes traitées. Elles augmentent le risque de récive et diminuent la survie des patientes (Hershman, 2011).

...chez la femme ménopausée. Apports du traitement homéopathique



“
La mortalité
n'a pas augmenté
depuis les
années 80.
On estime que
3 cancers du sein
sur 4 sont guéris.
”

(À gauche) Le sein, structure et vascularisation. (À droite) Développement des cellules cancéreuses lors d'un cancer du sein

2 Incidence des arthralgies sous inhibiteurs de l'aromatase (AI) et arrêt de traitement

Les DMS sont l'un des EI majeurs associé au traitement par AI (Niravath, 2013), et s'observent quelle que soit le type d'AI utilisé (Donnellan, 2001).

La plupart du temps, les informations collectées reposent sur la déclaration des patients sans évaluation rhumatologique formalisée.

L'absence de définition et d'évaluation systématique de ces symptômes explique l'incidence des arthralgies sous AI varie selon les études entre 5% et 60% (Coombes, 2004 ; Yagata, 2016 ; Oberguggenberger, 2011).

Les études comparant les 3 AI n'ont pas montré de différence d'incidence des arthralgies (Campos, 2009 ; Rose, 2003).

Les enquêtes menées dans des conditions de « vraie vie » trouvent une incidence des douleurs ou raideurs articulaires dues aux AI proche de 50% (Crew 2007 ; Mao, 2009 ; Oberguggenberger, 2011 ; Chim, 2013 ; Yagata, 2016).

20 à 57% des femmes ménopausées non traitées présentent des arthralgies, principalement dues à une carence oestrogénique (Nevitt, 2001 ; Barnabei, 2005). Il est donc difficile de différencier les arthralgies présentes avant l'initiation des AI et celles induites ou aggravées par les AI. Notre expérience semble confirmer les résultats observés par Crew et Oberguggenberger, à savoir que les femmes traitées par AI imputent pour moitié leurs nouvelles douleurs ou l'aggravation de leurs douleurs préexistantes au traitement Crew, 2007) (Oberguggenberger, 2011).

Les études cliniques montrent que 5 à 20% des patientes ne terminent pas leur traitement par AI initialement prescrit. Si l'on se réfère aux enquêtes de vie réelle, en particulier avec un questionnaire anonymisé, l'incidence d'arrêt des AI est largement supérieure, pouvant globalement atteindre 40%. Dans 5 à 30% des cas, les arrêts sont la conséquence de symptômes musculo-squelettiques (Henry, 2008 ; Henry, 2012 ; Briot, 2010 ; Chim, 2013 ; Coombes, 2004).

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase...

L'étude publiée par Hershman en 2011 conclue qu'un arrêt précoce ou une non observance du traitement hormonal par tamoxifène ou AI est associé à une augmentation de la mortalité (Hershman, 2011).



Expression clinique des arthralgies et symptômes musculosquelettiques liés à la prise d'AI

Les femmes traitées décrivent une douleur ou une raideur au niveau des articulations. Le tableau clinique peut être variable, mais en général il comprend l'apparition symétrique bilatérale de douleurs, de courbatures par ordre de fréquence décroissant au niveau des mains et poignets, genoux, rachis lombaire, pieds. Les épaules et les hanches sont moins souvent touchées.

Ces douleurs s'accompagnent d'une raideur articulaire matinale et aux premiers mouvements après une période de repos sont responsables de troubles du sommeil. Dans l'étude de Baker, 55,6% des femmes traitées ont rapporté avoir des difficultés pour dormir (Baker, 2005).

Elles peuvent débuter de quelques jours jusqu'à deux ans après la mise en route du traitement. Cependant, le plus souvent elle apparaissent dans les premiers mois. Certaines études rapportent que 3 patientes sur 4 présentent ces douleurs dans les 3 premiers mois suite à l'initiation des AI (Mao, 2009) avec une durée médiane de 1,6 mois (Henry, 2008).

La résolution spontanée des symptômes est rare durant la thérapie, mais commune après l'arrêt du traitement.

les AI est le mécanisme le plus souvent avancé. Cette hypothèse est supportée par l'observation que les femmes péri et post-ménopausées présentent communément des douleurs dorsales, des douleurs et des raideurs articulaires, améliorées par un traitement hormonal de substitution (THS) et exacerbées par un traitement par AI (Felson, 2005).

Les œstrogènes étant associés à des effets anti-nociceptifs, une déficience en oestrogènes résulterait en une augmentation de la sensibilité à la douleur (Gaillard, 2011). En effet, les neurones de type opioïdes (anti-nociceptifs) expriment des récepteurs aux œstrogènes.

L'INFLAMMATION

Les oestrogènes sont connus pour avoir des propriétés anti-inflammatoires (Marta). Quelques études ont identifié des changements radiologiques et des signes d'inflammation articulaire, en particulier chez des femmes ayant de forte douleurs (Morales, 2007) (Dizdar, 2009). par ailleurs, seules 5 à 18% des patientes ayant développé des symptômes articulaires sévères présentent des concentrations élevées de marqueurs inflammatoires ou rhumatologiques (Henry, 2008).

Aucun changement de concentration des marqueurs inflammatoires circulants n'a été identifié avant et après initiation des AI sur une petite cohorte de patientes (Henry, 2010). On peut en conclure que les arthralgies induites par les AI ne sont probablement pas associées à une réponse inflammatoire systémique.

L'OSTÉOPOROSE

La carence oestrogénique provoquée par les AI participe au développement d'ostéoporose. Cette dernière favorise les DMS chez les femmes ménopausées. (Watanabe, 2004). Dans notre expérience, seule les femmes ayant une évolution rapide de la déminéralisation osseuse semblent concernées par ce mécanisme d'induction de la douleur.



Etiologie

1) LA CARENCE OESTOGÈNIQUE

L'origine des DMS associé aux AI n'est pas totalement élucidée La chute brutale des oestrogènes produite par

5 Facteurs prédictifs des arthralgies

Certaines femmes sont plus à même de développer des DMS sous AI que d'autres, en particulier les femmes obèses (Sestak, 2008 ; Mieog, 2012), celles ayant subi une privation hormonale récente (interruption d'un traitement hormonal substitutif, ménopause récente), celles ayant eu une chimiothérapie en particulier par taxane avant la prise de l'AI (Crew, 2007 ; Henry, 2012 ; Kanematsu, 2011) ainsi que les femmes ayant déjà des antécédents de douleurs articulaires.

semaine d'aérobic) permet de réduire significativement les douleurs articulaires liées aux AI (Irwin, 2015). Un traitement par la vitamine D semble indiqué. La chute des oestrogènes peut provoquer une déficience en vitamine D et donc un potentiel syndrome arthralgique. (Khan, 2010 ; Prieto-Alhambra, 2011).

Un switch vers le tamoxifène, décrit pour provoquer moins d'arthralgies que les AI, est effectué dans certains cas. On peut également proposer une fenêtre thérapeutique suivie ou non d'un changement d'AI (Briot, 2010).

6 Options thérapeutiques

Il n'y a pas de traitement de référence des DMS liées à la prise d'AI. Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) comme l'ibuprofène sont les plus fréquemment utilisés malgré l'absence de preuve d'efficacité. Les douleurs évoluant sur un mode chronique, leur utilisation prolongée expose les patientes aux effets indésirables connus de cette classe thérapeutique, en particulier gastro-intestinaux, cardiaques, otologiques et rénaux. Les antalgiques non opiacés, opiacés, association d'analgésiques donnés ou non en association avec les AINS n'ont pas prouvés leur efficacité et exposent également à des effets secondaires non négligeables (Burstein, 2007).

L'acupuncture semble avoir un effet sur les arthralgies liées aux AI en diminuant leur intensité et en améliorant la qualité de vie des patientes (Crew, 2010 ; Mao, 2009 ; Mao, 2014). L'exercice physique modéré montre également un effet positif confirmé par deux méta-analyses avec en plus une amélioration du pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant et après leur traitement (Schmitz, 2005 ; Courneya, 2003). Une étude ouverte, randomisée montre que pratiquer un exercice physique pendant 12 mois (150 minutes par

7 Apports de l'homéopathie

HOMÉOPATHIE ET SOINS DE SUPPORT EN CANCÉROLOGIE

L'homéopathie est utilisée de longue date et fréquemment en soins de support en cancérologie. L'étude MAC-AERIO, réalisée de janvier à mars 2010 dans 18 centres de soins français sur tout le territoire, auprès de 850 patients montre que 60% des patients atteints de cancer ont recours aux médecines complémentaires. Un patient sur trois déclare avoir recours au médicament homéopathique pendant son traitement (Étude MAC-AERIO).

Cette tendance s'intensifie au fil des années comme le suggère la thèse d'Adeline Legrand réalisée à Strasbourg sous la direction de Jean-Lionel Bagot. Une première étude française de prévalence, effectuée en 2005 à Strasbourg, comptait 18% d'utilisateurs. Douze ans après, sur les 535 patients inclus, 164 utilisaient de l'homéopathie, soit 30,7%. Le but principal de son utilisation était d'atténuer les effets secondaires des traitements du cancer (75%). Parmi les utilisateurs, 82,6% se déclaraient satisfaits « assez ou beaucoup » contre « un peu » pour 15,5 % et « pas du tout » pour 1,9%. Les patients signalent une amélioration de la fatigue, la douleur, les nausées, l'anxiété, la tristesse et les diarrhées dans plus de 80% des cas. En revanche, l'alopécie, les troubles du poids et de la libido étaient les symptômes les moins améliorés. La conclusion de la thèse est qu'avec une prévalence de 30,7 % l'homéopathie est la médecine complémentaire la plus utilisée à Strasbourg en oncologie intégrative. La quasi-

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase...

totalité des personnes interrogées se déclarent satisfaites et informent plus facilement leurs médecins qu'en 2005 (Legrand A).

TRAITEMENT HOMÉOPATHIQUE DE PREMIÈRE INTENTION

RHUS TOXICODENDRON

Devant des douleurs musculo-squelettiques aggravées lors des premiers mouvements est améliorée par le mouvement continu, le premier médicament qui vient à l'esprit est *Rhus toxicodendron*, le sumac vénéneux ou poison oak pour les anglo-saxons. Il contient des urushiols qui sont des latex irritants qui provoquent des vésicules sur la peau, ce qui donne notre indication de *Rhus toxicodendron* dans les boutons d'herpès ou le zona. Il contient également de la fisétine qui a une action anti-inflammatoire qui se manifeste de façon préférentielle au niveau des articulations.

Dans la matière médicale, nous trouvons ;

EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation a confirmé une action élective sur les tissus fibroconjonctifs périarticulaires (tendons, ligaments, aponévroses) : raideurs articulaires douloureuses améliorées par le mouvement prolongé.

SYMPTÔMES PÉRIARTICULAIRES

Avec *Rhus toxicodendron* en effet, les séreuses sont respectées :

- Sensation de raideurs articulaires douloureuses, soulagées par le mouvement (*Natrum sulfuricum*, *Radium bromatum*). La douleur persiste au début du mouvement, puis elle s'estompe, comme par un phénomène de dérouillage et elle réparaît à la fatigue. Amélioration par la chaleur et aggravation par l'humidité.

SENSATIONS

- Courbatures (*Baptisia tinctoria*, *Eupatorium perfoliatum*), meurtrissures, raideurs, engourdissement.

AGGRAVATION

- par l'humidité, le froid humide, le contact prolongé de la peau avec un objet mouillé,
- par le repos et l'immobilité,
- par le début du mouvement et par la fatigue excessive.

Ces facteurs d'aggravation sont à tel point importants que, même s'ils sont isolés, ils peuvent être une cause possible à l'indication du médicament.

AMÉLIORATION

- par le mouvement lent, par le changement de position, qu'il s'agisse du prurit cutané, des douleurs articulaires ou des phénomènes qui accompagnent la fièvre,
- par la chaleur et les applications chaudes,
- par le temps sec et chaud.

SIGNES CONCOMITANTS

- Besoin de remuer, de se mobiliser, de se frictionner (*Arnica montana*, *Ruta graveolens*) du fait de la modalité caractéristique du médicament : amélioration par le mouvement et la chaleur.

Dans le traitement de la fibromyalgie primaire, deux essais cliniques en double-aveugle ont été réalisés (Fisher, 1986 ; Fisher, 1989). Ces deux essais, dont les résultats sont relativement similaires, ont porté chacun sur un groupe d'environ 30 patients, souffrant de fibromyalgie primaire. Les résultats de la seconde étude montrent une différence statistiquement significative en faveur du traitement par *Rhus toxicodendron 6 CH* sur chacun des quatre paramètres explorés : intensité de la douleur, qualité du sommeil, état général, nombre de points sensibles après la période de traitement actif comparé au même dénombrement à la fin de la période placebo (Fisher, 1989).

RUTA GRAVEOLENS

Le deuxième médicament que l'on va évoquer est la rue fétide ou *Ruta graveolens*.

Dans la matière médicale, nous trouvons les éléments suivants :

PHARMACOLOGIE

La teinture mère a des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antifongiques.

EXPÉRIMENTATION

Les principaux tropismes sont :

...chez la femme ménopausée. Apports du traitement homéopathique

- le périoste,
- les aponévroses, les tendons et les cartilages avec action élective sur les poignets et les chevilles,
- les muscles et tendons de l'appareil oculomoteur.

SENSATIONS

- Meurtrissures, courbatures, raideur, principalement localisées aux articulations des poignets, des chevilles et de la colonne vertébrale.
- Impression de « tendons trop courts », meurtris, douloureux, avec électivité pour les fléchisseurs.

AGGRAVATION

- par le repos,
- par le froid humide.

AMÉLIORATION

- par le mouvement et la chaleur.

PRINCIPALES INDICATIONS CLINIQUES ET PRESCRIPTION

TRAUMATOLOGIE ET RHUMATOLOGIE

- Entorses simples ou compliquées par l'arrachement de l'insertion osseuse du tendon et des ligaments.
- Douleurs des luxations après réduction (*Rhus toxicodendron*).
- Tendinites, périostites, périarthrites, exostoses post-traumatiques. Tendinite du tendon d'Achille (*Actaea racemosa*, *Ammonium muriaticum*, *Symphytum officinale*).
- Douleurs des kystes synoviaux du poignet, nodosités des ligaments et tendons.
- Lombalgies, lombosacralgies, lombosciatiques aggravées par le repos et améliorées en remuant.

La différence entre ces deux médicaments vient du fait que *Rhus toxicodendron* a un tropisme pour l'articulation et le tissu péri-articulaire immédiat comme des insertions tendineuses, ligamentaires, les renforcements capsulaires de la membrane synoviale... *Ruta graveolens*

correspond plus à des douleurs du tendon, de la jonction myo-tendineuse ou du muscle.

D'après notre expérience, la douleur initiale liée aux anti-aromatases se manifestant lors des premiers mois correspond à une carence de stimulation des récepteurs locaux et non pas à une inflammation ou destruction articulaire comme ce qui se voit dans l'arthrose par exemple. À la palpation, il y aura très peu de douleurs référées. Il est donc difficile de savoir si la douleur vient de l'articulation ou des tendons. Concrètement il est donc difficile de distinguer ces deux médicaments.

Dans certains cas, on constate une discrète inflammation articulaire initiale. Ces deux médicaments nous semblent tout de même efficaces sur la douleur et l'inflammation. Une étude en double-aveugle a été menée sur la prise en charge de l'arthrite rhumatoïde (Gibson, 1980), 23 patients suivant un traitement AINS, complété pour l'étude, par un traitement homéopathique personnalisé ont été comparés à un groupe similaire de 23 patients suivant un traitement AINS plus un placebo. Entre la 1^{re} et la dernière visite, dans le groupe de patients recevant le traitement homéopathique, les auteurs ont observé une amélioration significative de la douleur (EVA), d'un index de douleur articulaire, (Ritchie, 1968), de la force de prise de la main mesurée avec un dynamomètre (Deodhar, 1973), de la durée du déverrouillage matinal, et d'un index fonctionnel (Lee, 1973). Aucune amélioration significative n'a été constatée dans le groupe placebo. *Rhus toxicodendron* et *Ruta graveolens* appartenaient aux médicaments homéopathiques les plus prescrits.

Nous avons mené une étude observationnelle comparative au Centre Hospitalier de Troyes et à l'Institut Jean Godinot à Reims sur 40 patientes initiant un traitement par AI dans le cadre de leur prise en charge du cancer du sein (Karp, 2016 ; Sanchez). Sur ces 40 patientes, 20 suivent le schéma thérapeutique conventionnel et constituent le groupe contrôle, et 20 sont traitées par 2 médicaments homéopathiques *Ruta graveolens 5CH* et *Rhus toxicodendron 9CH*, prescrits au cours d'une consultation homéopathique, en complément du schéma thérapeutique conventionnel. Les résultats de cette étude montrent une réduction significative du score de douleurs articulaires (fréquence, intensité et nombre de localisations) dans le groupe de patientes sous AI traitées par les deux médicaments homéopathiques en comparaison au

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase...

groupe de patientes non traitées par homéopathie. De même, l'augmentation de la consommation d'analgésiques était plus importante dans le groupe contrôle, tout comme l'impact des douleurs sur le sommeil.

Douleur articulaire	p 0,0001
Raideur articulaire	p 0,0141
Douleur aux premiers mouvements	p 0,29 NS
Nombre d'articulations douloureuses	p 0,04
Fréquence de la douleur	p 0,0004
Utilisation d'antalgiques	p 0,034
Intensité de la douleur	p 0,0004
Raideur douloureuse au réveil	p 0,0198
Raideur douloureuse à la mise en mouvement	p 0,19 NS
Douleur articulaire au réveil	p 0,0173
Troubles du sommeil	p 0,0083

Tableau 1 : Pour mémoire un $p < 0,05$ traduit une différence significative entre les 2 groupes. Cela correspond au fait que, statistiquement, il y a moins de 5 chances sur 100 que ces résultats soient dus au hasard.

Ces mêmes médicaments sont également recommandés par la Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie (SHISSO.)

Nous conseillons donc un traitement préventif des douleurs liés aux anti-aromatases associant **Rhus toxicodendron 9CH** et **Ruta graveolens 5CH**, 5 granules matin et soir, à débiter le plus rapidement possible, l'idéal étant de commencer quelques jours avant la mise en route du traitement (Karp JC, Roux F.).

Lorsque la patiente a déjà débuté le traitement par AI, mais depuis moins de six mois, nous débutons le même traitement en l'absence de symptômes particuliers. Si la patiente signale des douleurs ou raideurs, nous lui prescrivons un traitement individualisé.

UN MÉDICAMENT PRÉCIEUX :

SEPIA OFFICINALIS

Nous avons pour habitude de revoir les patientes après trois mois et bien souvent il se dégage les symptômes d'un troisième médicament qui est *Sepia officinalis*. Cela n'a rien d'étonnant car la matière médicale de *Sepia officinalis* contient de nombreux symptômes correspondant à ceux de la carence hormonale. Ces symptômes apparaissent donc chez de nombreuses femmes ne sont pas forcément d'un type sensible *Sepia officinalis*. Cela est dû en grande partie à un relâchement du tissu de soutien conjonctif et se manifeste par des troubles circulatoires, jambes lourdes et douloureuses, une sensation de pesanteur pelvienne, des troubles digestifs avec dyspepsie, sensation de pesanteur gastrique, de relâchement des organes abdominaux, une sécheresse des muqueuses, une peau terne avec des taches brunes, une certaine irritabilité, hypersensibilité avec tendance dépressive. En fait, on constate un tableau comparable à ce qu'on peut voir lors des carences hormonales dues au syndrome prémenstruel ou lors de la ménopause.

ACCOMPAGNEMENT HOMÉOPATHIQUE DES PATIENTES SYMPTOMATIQUES

Certaines femmes développent néanmoins des douleurs articulaires après quelques mois de traitement. Cela est très souvent lié au fait que la carence hormonale provoque une évolution arthrosique des patientes. Ceci est différent de la douleur initiale liée à la privation hormonale des récepteurs à œstrogènes et arrive d'ailleurs fréquemment chez des patientes souffrant déjà d'arthrose. Dans ce cas, il faudra interroger et examiner les patientes, sortir nos matières médicales

...chez la femme ménopausée. Apports du traitement homéopathique

et nos répertoires et trouver le traitement individualisé correspondant aux patientes. Nous nous baserons principalement sur la RIM, la réaction individuelle du malade pour trouver le traitement correspondant.

DE NOMBREUX MÉDICAMENTS PEUVENT ÊTRE INDIQUÉS. NOUS EN PRÉSENTONS CI-DESSOUS QUELQUES-UNS QUI NOUS SEMBLERENT ÊTRE LE PLUS SOUVENT RETROUVÉS.

AVEC UNE AGGRAVATION DES DOULEURS PAR L'HUMIDITÉ

NATRUM SULFURICUM

pourra être indiqué en cas d'aggravation par l'humidité. Il correspond aux douleurs articulaires avec une raideur améliorée par le mouvement lent et est aggravé par l'humidité. Il n'est pas aisé de faire la différence avec *Rhus toxicodendron* et *Ruta graveolens* sur simplement ces symptômes. Nous nous appuierons donc sur les autres symptômes correspondant à ce médicament ou sur les signes d'accompagnement.

Natrum sulfuricum correspond à des patientes ayant une inflammation des muqueuses, en particulier digestive, avec des selles diarrhéiques accompagnées de gaz et des troubles respiratoires comme une toux chronique grasse.

THUYA OCCIDENTALIS

correspond également à des douleurs articulaires aggravées par le froid et l'humidité. Le diagnostic se fera principalement sur les signes de Sycose, à savoir des productions cutanées bénignes multiples comme des verrues, des molluscums, des taches rubis, un développement adipeux, une inflammation chronique des muqueuses, se traduisant en particulier par des cystites à répétition et des sinusites chroniques.

On retiendra également que *Thuya occidentalis* est un médicament d'intoxication chronique, ce qui est fréquemment le cas chez ces femmes qui ont eu de multiples traitements pour leur cancer.

DULCAMARA

est indiqué chez les femmes ayant des douleurs articulaires avec raideur également aggravées par l'humidité, améliorées par le mouvement lent. Le diagnostic de *Dulcamara* se fera sur la nette aggravation au moment précis à une exposition à l'humidité. Cela s'accompagnera d'une inflammation des muqueuses O.R.L. avec une pharyngite laryngite chronique avec raclement de gorge et éventuellement une diarrhée par temps humide.

KALIUM CARBONICUM

correspond également à des patientes aggravées par l'humidité mais si différencie par la présence de douleurs lombaires et de gonalgies en relation avec une faiblesse musculaire. Cela explique l'amélioration des douleurs lombaires de ces patientes lorsqu'elles sont dans siège assurant un bon maintien. On pourra trouver également des troubles respiratoires à type d'asthme vieilli, de bronchite chronique avec sécrétions blanchâtres ou grisâtres ou encore des troubles digestifs avec un météorisme abdominal post prandial important.

AVEC UNE AMÉLIORATION DES DOULEURS PAR L'HUMIDITÉ

CAUSTICUM

est souvent indiqué chez des patientes âgées présentant un cancer du sein métastatique pour lequel on donnera un traitement par anti-aromatases au long cours afin de stopper ou au moins ralentir l'évolution de la maladie.

Causticum correspond à une rétraction des tendons et des muscles avec une raideur douloureuse. Le diagnostic sera renforcé par les signes généraux à savoir de la fatigue, une tristesse larmoyante, une grande sensibilité et une aggravation au crépuscule.

MEDORRHINUM

est un médicament d'arthrose. Il correspond à une infiltration avec sclérose du tissu conjonctif se traduisant par des ostéophytes. Le diagnostic se fera également sur les modalités qui sont une amélioration couché sur le ventre, en bord de mer et la nuit.

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase...

AVEC UNE RAIDEUR ET UNE FAIBLESSE MUSCULAIRE

Nous ne reviendrons pas sur **Causticum** et **Kalium carbonicum** déjà traités ci-dessus.

NATRUM CARBONICUM

est un médicament un peu moins connu mais régulièrement indiqué chez la femme vieillissante. Il correspond à des douleurs articulaires localisées principalement aux épaules, aux lombaires et au sacrum, améliorées par le mouvement, avec des entorses à répétition probablement liées à la faiblesse musculaire.

Les signes d'accompagnement seront proches de **Kalium carbonicum** avec une dyspepsie flatulente et éventuellement un asthme vieilli avec insuffisance respiratoire. La peau est terne avec une tendance à l'eczéma chronique.

AVEC UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

Enfin certains médicaments pourront être indiqués sur des cibles particulières comme par exemple l'inflammation. Je ne détaillerai pas **Phosphorus**, **Sulfur** et **Lachesis mutus** dont le diagnostic sera fait sur les signes bien connus du type sensible.

SULFUR IODATUM

par contre peut correspondre à de multiples patientes de types sensibles différents. Il est indiqué dans les poussées inflammatoires sur fond arthrosique. On pourra avoir comme signe d'accompagnement les infections O.R.L. fébriles à répétition et le développement d'adénopathies cervicales.

AVEC UNE OSTÉOPOROSE

Nous vous avons signalé en préambule que, dans certains rares cas, la douleur pouvait être liée à une déminéralisation osseuse. Dans notre expérience, seules les patientes avec une chute rapide de la densité minérale osseuse secondaire à la privation hormonale seront concernées par ces douleurs

Là encore nous ne détaillerons pas **Natrum muriaticum**, **Silicea** et **Pulsatilla** dont le diagnostic sera fait sur les signes du type sensible.

CALCAREA FLUORICA

est un médicament plus polyvalent correspondant aux douleurs articulaires et osseuses, en particulier rachidiennes en relations avec une ostéoporose. **Calcarea fluorica** est également un médicament d'entorse à répétition et de douleurs lombaires.

RADIUM BROMATUM

est un médicament souvent prescrit chez les patients arthrosiques avec une ostéoporose. Sa matière médicale mérite d'être connue et vous précise ses indications :

APPAREIL LOCOMOTEUR

- **Sensibilité douloureuse dans la région cervicale** au niveau des 6^e et 7^e vertèbres cervicales.
- **Sensation de faiblesse dans la région lombaire et dans les membres inférieurs.**
- **Arthralgies aggravées au début du mouvement et soulagées par la continuation de celui-ci** (**Natrum sulfuricum**, **Rhus toxicodendron**), aggravées la nuit, améliorées par les bains chauds.
- Douleurs localisées aux os des membres et aux doigts ; douleurs dans les orteils.

PEAU ET PHANÈRES

- **Radiodermites** : érythème suivi d'une chute des poils et d'une pigmentation chagrinée sans desquamation ; parfois phlyctènes, ulcérations.
- La peau reste glabre, atrophique, sèche.
- Œdèmes sous-cutanés durables.
- Ulcérations creusantes, sphacèles, laissant des chéloïdes.
- Épithéliomas cutanés.
- Fissures douloureuses, altérations des ongles.
- **Prurit sur tout le corps, avec sensation de brûlure, aggravé en se déshabillant et amélioré par le grattage.**

SENSATIONS

- **Chaleur brûlante générale avec désir d'air frais.**

...chez la femme ménopausée. Apports du traitement homéopathique

- Douleurs soudaines, changeant de place.
- Sensation de sécheresse des muqueuses.
- Endolorissement général et lourdeur de tout le corps, améliorés par le mouvement continué, mais avec désir de se coucher.
- **Prurit généralisé** avec sensation de brûlure, aggravé le soir en se déshabillant et amélioré par le grattage.
- **Sensibilité douloureuse de la région cervicale, au niveau des 6^e et 7^e vertèbres cervicales.**
- **Sensation de faiblesse dans la région lombaire** et dans les membres inférieurs (*Kalium carbonicum*).
- **Douleurs rhumatismales aggravées par le mouvement et soulagées par la contenance de celui-ci**, aggravées la nuit, améliorées par les bains chauds (*Rhus toxicodendron*).
- **La sensation de chaleur brûlante générale s'accompagne d'un désir d'air frais.**

De nombreux des symptômes sont présents chez la femme ménopausée, et cela d'autant plus si elles ont bénéficié d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie pour leur cancer du sein ou d'un traitement par AI voire des trois traitements.



En résumé

Nous vous conseillons donc de donner systématiquement de manière préventive *Rhus toxicodendron* et *Ruta graveolens* dès le début d'un traitement par anti-aromates. Souvent, après quelques mois de traitement, des symptômes de type *Sepia officinalis* apparaissent indiquant donc ce médicament.

Lorsque des douleurs apparaissent plus tardivement, elles sont souvent en relation avec une évolution arthrosique liée à la carence hormonale. Il faudra dans ce cas trouver le traitement symptomatique et général correspondant.

Radium bromatum semble intéressant au long cours, à la fois en traitement des douleurs et raideurs articulaires, et pour les conséquences éventuelles de la radiothérapie sur le long cours. ■

RÉFÉRENCES

- BAKER F, DENNISTON M, SMITH T, WEST MM. *Adult cancer survivors: how are they faring?* Cancer. 2005; 104(11 Suppl): 2565-76.
- BARNABEI VM, COCHRANE BB, ARAGAKI AK, NYGAARD I, WILLIAMS RS, MCGOVERN PG, YOUNG RL, WELLS EC, O'SULLIVAN MJ, CHEN B, SCHENKEN R, JOHNSON SR; *Women's Health Initiative Investigators*. *Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative*. Obstet Gynecol. 2005;105(5 Pt 1): 1063-73.
- BAUM M, BUZDAR A, CUZICK J, FORBES J, HOUGHTON J, HOWELL A, SAHMOUD T; ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses*. Cancer. 2003 Nov 1;98(9):1802-10.
- BRIOT K, TUBIANA-HULIN M, BASTIT L, KLOOS I, ROUX C. *Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study*. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;120(1):127-34.
- BURSTEIN HJ. *Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome*. The Breast 2007; 16: 223-234.
- CAMPOS SM, GUASTALLA JP, SUBAR M, ABREU P, WINER EP, CAMERON DA. *A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases*. Clin Breast Cancer. 2009 Feb;9(1):39-44.
- CHIM K, XIE SX, STRICKER CT, LI QS, GROSS R, FARRAR JT, DEMICHELE A, MAO JJ. *Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors*. BMC Cancer. 2013 Sep 3;13:401.
- CLEGG DO, REDA DJ, HARRIS CL, KLEIN MA, O'DELL JR, HOOPER MM, BRADLEY JD, BINGHAM CO 3rd, WEISMAN MH, JACKSON CG, LANE NE, CUSH JJ, MORELAND LW, SCHUMACHER HR JR, ODDIS CV, WOLFE F, MOLITOR JA, YOCUM DE, SCHNITZER TJ, FURST DE, SAWITZKE AD, SHI H, BRANDT KD, MOSKOWITZ RW, WILLIAMS HJ. *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis*. N Engl J Med. 2006; 354(8): 795-808.
- COOMBS RC, HALL E, GIBSON LJ, PARIDAENS R, JASSE J, DELOZIER T, JONES SE, ALVAREZ I, BERTELLI G, ORTMANN O, COATES AS, BAJETTA E, DODWELL D, COLEMAN RE, FALLOWFIELD LJ, MICKIEWICZ E, ANDERSEN J, LÖNNING PE, COCCONI G, STEWART A, STUART N, SNOWDON CF, CARPENTIERI M, MASSIMINI G, BLISS JM, VAN DE VELDE C; *Intergroup Exemestane Study*. *A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer*. N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92.
- COURNEYA KS. *Exercise in cancer survivors: an overview of research*. Med Sci Sports Exerc. 2003; 35(11): 1846-52.
- CREW KD, GREENLEE H, CAPODICE J, RAPTIS G, BRAFMAN L, FUENTES D, SIERRA A, HERSHMAN DL. *Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer*. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3877-83.
- CREW KD, CAPODICE JL, GREENLEE H, BRAFMAN L, FUENTES D, AWAD D, YANN TSAI W, HERSHMAN DL. *Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer*. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1154-60.
- DENT SF, GASPO R, KISSNER M, PRITCHARD KI. *Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr;126(2):295-310.
- DEODHAR SD, DICK WC, HODGKINSON R, BUCHANAN WW. *Measurement of clinical response to anti-inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis*. Q J Med. 1973; 42(166):387-401.
- DIZDAR O, OZÇAKAR L, MALAS FU, HARPUTLUOĞLU H, BULUT N, AKSOY S, OZISIK Y, ALTUNDAG K. *Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia*. J Clin Oncol. 2009 Oct 20;27(30):4955-60.
- DONNELLAN PP, DOUGLAS SL, CAMERON DA, LEONARD RC. *Aromatase inhibitors and arthralgia*. J Clin Oncol. 2001;19(10): 2767.
- FELSON DT, CUMMINGS SR. *Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation*. Arthritis Rheum. 2005; 52(9): 2594-8.
- FISHER P. *An experimental double-blind clinical trial method in homeopathy. Use of a limited range of remedies to treat fibrositis*. The British Homeopathic Journal 1986; 75(3): 142-7.

Douleurs et raideurs articulaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase...

- FISHER P, GREENWOOD A, HUSKISSON EC, TURNER P, BELON P. *Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia)*. BMJ. 1989; 299(6695): 365-6.
- GAILLARD S, STEARNS V. *Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management*. Breast Cancer Res. 2011 Mar 14;13(2):205.
- GIBSON RG, GIBSON SL, MACNEILL AD, BUCHANAN WW. *Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial*. Br J Clin Pharmacol. 1980; 9(5): 453-9.
- GOSS PE, INGLE JN, MARTINO S, ROBERT NJ, MUSS HB, PICCART MJ, CASTIGLIONE M, TU D, SHEPHERD LE, PRITCHARD KI, LIVINGSTON RB, DAVIDSON NE, NORTON L, PEREZ EA, ABRAMS JS, THERASSE P, PALMER MJ, PATER JL. *A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer*. N Engl J Med. 2003 Nov 6;349(19):1793-802.
- HENRY NL, GILES JT, ANG D, MOHAN M, DADABHOY D, ROBARGE J, HAYDEN J, LEMLER S, SHAVERDI K, POWERS P, LI L, FLOCKHART D, STEARNS V, HAYES DF, STORNIOLLO AM, CHAUW DL. *Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors*. Breast Cancer Res Treat. 2008 Sep;111(2):365-72.
- HENRY NL, JACOBSON JA, BANERJEE M, HAYDEN J, SMERAGE JB, VAN POZNAK C, STORNIOLLO AM, STEARNS V, HAYES DF. *A prospective study of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms and abnormalities on serial high-resolution wrist ultrasonography*. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4360-7.
- HENRY NL, AZZOUZ F, DESTA Z, LI L, NGUYEN AT, LEMLER S, HAYDEN J, TARPINIAN K, YAKIM E, FLOCKHART DA, STEARNS V, HAYES DF, STORNIOLLO AM. *Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer*. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):936-42.
- HERSHMAN DL, SHAO T, KUSHI LH, BUONO D, TSAI WY, FEHRENBACHER L, KWAN M, GOMEZ SL, NEUGUT AI. *Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr;126(2):529-37.
- HERSHMAN DL, UNGER JM, CREW KD, AWAD D, DAKHIL SR, GRALOW J, GREENLEE H, LEW DL, MINASIAN LM, TILL C, WADE JL 3RD, MEYSKENS FL, MOINPOUR CM. *Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927*. J Clin Oncol. 2015 Jun 10;33(17):1910-7.
- IRWIN ML, CARTMEL B, GROSS CP, ERCOLANO E, LI F, YAO X, FIELLIN M, CAPOZZA S, ROTHBARD M, ZHOU Y, HARRIGAN M, SANFT T, SCHMITZ K, NEOGI T, HERSHMAN D, LIGIBEL J. *Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors*. J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1104-11.
- JONAT W, HILPERT F. *Optimizing the use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive early breast cancer: current and future prospects*. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132(6): 343-55.
- KANEMATSU M, MORIMOTO M, HONDA J, NAGAO T, NAKAGAWA M, TAKAHASHI M, TANGOKU A, SASA M. *The time since last menstrual period is important as a clinical predictor for non-steroidal aromatase inhibitor-related arthralgia*. BMC Cancer. 2011 Oct 10;11:436.
- KARP JC, ROUX F. *Traitements de support homéopathiques en cancérologie* Ed. CEDH
- KARP JC, SANCHEZ C, GUILBERT P, MINA W, DEMONCEAUX A, CURÉ H. *Treatment with Ruta graveolens 5CH and Rhus toxicodendron 9CH may reduce joint pain and stiffness linked to aromatase inhibitors in women with early breast cancer: results of a pilot observational study*. Homeopathy. 2016 Jun In press.
- KHAN QJ, REDDY PS, KIMLER BF, SHARMA P, BAXA SE, O'DEA AP, KLEMP JR, FABIAN CJ. *Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):111-8.
- LEE P, JASANI MK, DICK WC, BUCHANAN WW. *Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol. 1973; 2(2): 71-7.
- LEGRAND A. *Etude de la prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires par les patients atteints de cancer. A partir de 335 questionnaires recueillis d'avril à juin 2017 à Strasbourg [Thèse de doctorat en médecine] Strasbourg : Université de Strasbourg Faculté de Médecine; 2018*
- MAC-AERIO Etude présentée lors des réunions Eurocancer 2010.
- MAO JJ, STRICKER C, BRUNER D, XIE S, BOWMAN MA, FARRAR JT, GREENE BT, DEMICHELE A. *Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors*. Cancer. 2009 Aug 15;115(16):3631-9.
- MAO JJ, SU HI, FENG R, DONELSON ML, APLENC R, REBBECK TR, STANCZYK F, DEMICHELE A. *Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors*. Breast Cancer Res. 2011 Jan 20;13(1):R8.
- MAO JJ, XIE SX, FARRAR JT, STRICKER CT, BOWMAN MA, BRUNER D, DEMICHELE A. *A randomised trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use*. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(2):267-76.
- MARTA MARTÍN-MILLÁN I, SANTOS CASTAÑEDA. *Estrogens, osteoarthritis and inflammation Joint Bone Spine* 2013 Jul;80(4):368-73. doi: 10.1016
- MIEG JS, MORDEN JP, BLISS JM, COOMBS RC, VAN DE VELDE CJ; IES Steering Committee. *Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study*. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):420-32.
- MORALES L, PANS S, PARIDAENS R, WESTHOVEN R, TIMMERMAN D, VERHAEGHE J, WILDIERS H, LEUNEN K, AMANT F, BERTELOOT P, SMEETS A, VAN LIMBERGEN E, WELTENS C, VAN DEN BOGAERT W, DE SMET L, VERGOTE I, CHRISTIAENS MR, NEVEN P. *Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging*. Breast Cancer Res Treat. 2007 Jul;104(1):87-91.
- NEVITT MC, FELSON DT, WILLIAMS EN, GRADY D. *The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum. 2001; 44(4): 811-8.
- NIRAVATH P. *Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review*. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1443-9.
- OBERGUGGENBERGER A, HUBALEK M, SZTANKAY M, MERANER V, BEER B, OBERACHER H, GIESINGER J, KEMMLER G, EGLE D, GAMPER EM, SPERNER-UNTERWEGER B, HOLZNER B. *Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs)*. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jul;128(2):553-61.
- PRIETO-ALHAMBRA D, JAVAID MK, SERVITIA S, ARDEN NK, MARTINEZ-GARCIA M, DIEZ-PEREZ A, ALBANELL J, TUSQUETS I, NOGUES X. *Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study*. Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb;125(3):869-78.
- ROSE C, VITORAYA O, PLUZANSKA A, DAVIDSON N, GERSHANOVICH M, THOMAS R, JOHNSON S, CAICEDO JJ, GERASIO H, MANIKHAS G, BEN AYED F, BURDETTE-RADOUX S, CHAUDRI-ROSS HA, LANG R. *An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole*. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2318-27.
- RITCHIE DM, BOYLE JA, MCINNES JM, JASANI MK, DALAKOS TG, GRIEVESON P, BUCHANAN WW. *Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis*. Q J Med. 1968; 37(147): 393-406.
- SANCHEZ C Thèse de doctorat en médecine 2015, Homéopathie et douleurs articulaires liées aux anti-aromatases. Etude chez 40 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique.
- SESTAK I, CUZICK J, SAPUNAR F, EASTELL R, FORBES JF, BIANCO AR, BUZDAR AU; ATAC Trialists' Group. *Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol. 2008 Sep;9(9):866-72.
- SCHMITZ KH, HOLTZMAN J, COURNEYA KS, MÂSSE LC, DUVAL S, KANE R. *Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(7): 1588-95.
- WATANABE M, SIMPSON ER, PATHIRAGE N, NAKAJIN S, CLYNE CD. *Aromatase expression in the human fetal osteoblastic cell line SV-HFO*. J Mol Endocrinol. 2004; 32(2): 533-45.
- YAGATA H, OHTSU H, KOMOIKE Y, SAJI S, TAKEI H, NAKAMURA T, OHASHI Y, IWASE T, SHIMOZUMA K. *Joint symptoms and health-related quality of life in postmenopausal women with breast cancer who completed 5 years of anastrozole*. Support Care Cancer. 2016 Feb;24(2):683-9.