# Cancer du sein et risque d'ostéoporose

## Breast cancer and risk of osteoporosis

J.M. Pouillès, C. Ribot*

## Points forts

- L'incidence des fractures ostéoporotiques vertébrales (et peut-être fémorales) paraît augmentée dans les suites d'un cancer du sein.
- Une densité osseuse élevée est associée à une augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein en postménopause.
- Les chimiothérapies adjuvantes administrées avant la ménopause induisent dans environ 70% des cas une aménorrhée qui est responsable d'une perte osseuse deux à trois fois plus rapide que lors d'une ménopause naturelle.
- Les antiaromatases entraînent fréquemment des arthromyalgies de mécanisme inconnu (effet classe) et semblent augmenter le risque de fractures ostéoporotiques.
- Très peu d'essais thérapeutiques de prévention de l'ostéoporose ont été conduits chez des femmes atteintes d'un cancer du sein. Seul un bisphosphonate, le clodronate, a démontré contre placebo une réduction de la perte osseuse liée à la chimiothérapie.

**Mots-clés :** Cancer du sein - Ostéoporose - Densitométrie osseuse - Chimiothérapie - Bisphosphonates - SERM.

***Keywords:*** *Breast cancer - Osteoporosis - Bone densitometry - Chemotherapy - Bisphosphonates - SERM.*

* UF ménopause, maladies osseuses et métaboliques, hôpital Paule-de-Viguier, Toulouse.

Le cancer du sein reste le plus fréquent des cancers féminins, avec 40 000 nouveaux cas et 11 000 décès annuels. Son incidence en France a doublé ces vingt dernières années et, statistiquement, on estime qu'une femme sur 8 à 10 développera un cancer du sein au cours de sa vie. L'ostéoporose est une autre affection extrêmement fréquente chez la femme ménopausée, et son l'incidence augmente avec l'âge.
Le dépistage et la prise en charge du risque d'ostéoporose après un cancer du sein constituent un problème d'actualité. En effet, de plus en plus de femmes traitées pour un cancer du sein vont être exposées aux fractures ostéoporotiques du fait de l'augmentation de leur espérance de vie permise par les progrès thérapeutiques. De plus, les traitements adjuvants du cancer du sein, dont le principe général est d'induire un état de carence profonde en estrogènes, constituent un facteur de perte osseuse. À l'opposé, d'autres éléments vont constituer des facteurs de protection osseuse, d'où l'importance d'une évaluation individualisée du risque d'ostéoporose chez ces femmes.

## QUEL EST LE RISQUE D'OSTÉOPOROSE CHEZ LES FEMMES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN ?

L'incidence de survenue des fractures d'origine ostéoporotique chez les femmes atteintes de cancer du sein reste mal connue et difficile à apprécier *(tableau I, p. 27)*. Il convient en particulier de différencier ces fractures des complications liées aux métastases osseuses de ce cancer très ostéophile. Kanis et al. *(1)* ont comparé l'incidence des fractures vertébrales dans deux groupes de femmes atteintes de cancer du sein sans métastase osseuse à celle d'une population témoin. Quatre-vingt-deux femmes en rechute (métastases viscérales) et 352 femmes vues au moment du diagnostic de cancer ont été suivies pendant 3 ans. Des radiographies du rachis dorsal et lombaire avec étude semi-quantitative ont été réalisées en début et en fin de suivi. Soixante et un pour cent des femmes recevaient une chimiothérapie et 50 % du clodronate. À l'inclusion, la prévalence des tassements vertébraux dans le groupe vu au moment du diagnostic était comparable à celle de la population témoin, mais elle était 6 fois plus élevée chez les patientes en rechute de leur cancer. Au cours du suivi, les femmes atteintes de cancer ont présenté un taux de fracture vertébrale nettement supérieur à celui de la population de référence. Après exclusion des femmes ayant développé des métastases osseuses, le risque relatif (RR) de tassements était de 2,8 ($IC_{95}$ :

**Tableau I. Risque de fractures ostéoporotiques après un cancer du sein.**

| Études | Nombre de cancers Âge moyen | Suivi | Risque standardisé ($IC_{95}$) |
|---|---|---|---|
| Kanis et al., *1999* | 352<br>54,5 ans | 3 ans | TV<br>2,8 (1,3-6,2) |
| Adami et al., *1990* | 9 673<br>– | 18 ans | F. ESF<br>1,1 (1-1,2) |
| Lamont et al., *2003* | 5 980<br>67,5 ans | 5 ans | F. ESF<br>0,63 (0,43-0,94) |
| Chen et al., *2003* | 5 298<br>65 ans | 5 ans | F. ESF<br>0,91 (0,62-1,34)<br>TV<br>1,29 (1-1,7) |

*TV : tassement vertébral, F. ESF : fracture du fémur.*

1,3-6,2) pour le groupe vu au moment du diagnostic et de 24,5 ($IC_{95}$ : 10,7-55,9) pour les patientes en rechute. Les auteurs concluent à un risque élevé de fracture vertébrale d'origine ostéoporotique après un cancer du sein *(1)*.

Le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) a été diversement apprécié. Adami et al. *(2)*, étudiant une cohorte suédoise de 9 673 cancers du sein suivis pendant 18 ans, rapportent une légère augmentation du risque de fracture de l'ESF (RR = 1,1 ; $IC_{95}$ : 1-1,2) alors que, dans une autre étude d'observation *(3)* portant sur 5 980 cancers guéris, le risque est nettement diminué (RR = 0,63 ; $IC_{95}$ : 0,43-0,94). Ces différences peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des populations étudiées. Soulignons que, dans le bras "observationnel" de l'étude WHI *(4)*, l'incidence des fractures ostéoporotiques chez 5 298 femmes ayant déclaré à l'inclusion un antécédent de cancer du sein était augmentée de 30 % au bout de 5 ans, notamment pour les tassements vertébraux et les fractures du poignet, mais non pour les fractures de l'ESF (RR = 0,91 ; $IC_{95}$ : 0,62-1,34).

## DÉTERMINANTS DU RISQUE D'OSTÉOPOROSE APRÈS UN CANCER DU SEIN

Le risque de survenue d'une ostéoporose après un cancer du sein est variable ; il est fonction de l'interaction entre des facteurs qui tendent à augmenter ce risque et d'autres qui tendent à le réduire *(figure 1)*.

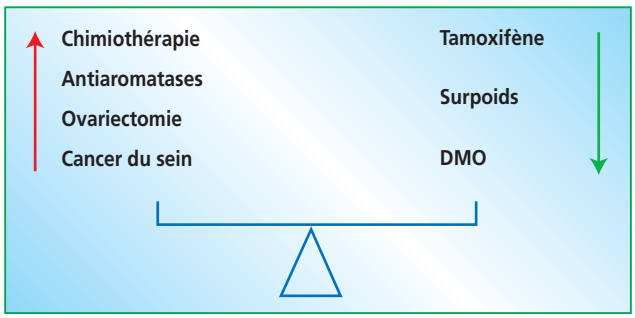


*Figure 1. Déterminants du risque d'ostéoporose chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Certains facteurs augmentent le risque (↑), d'autres le diminuent (↓).*

### Facteurs aggravant le risque d'ostéoporose

**• La ménopause iatrogène : chimiothérapie et ovariectomie**

Environ 25 % des cancers du sein surviennent chez des femmes non ménopausées. Ces cancers sont le plus souvent traités par une chimiothérapie adjuvante, dont un des principaux effets indésirables est la survenue d'une insuffisance ovarienne, d'importance variable selon l'âge, les produits et les doses. Les agents alkylants (cyclophosphamide) sont les plus toxiques. L'incidence globale de l'aménorrhée après le protocole de chimiothérapie le plus courant (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile [CMF]) est de 70 % *(5, 6)*. L'âge des patientes est le principal facteur pronostique. Soixante-dix à 90 % des femmes de plus de 40 ans vont développer une aménorrhée d'installation rapide (2 à 4 mois) et généralement définitive après chimiothérapie, contre 20 à 40 % avant 40 ans, avec, dans ce cas, une réversibilité près d'une fois sur deux *(5, 6)*. Cette ménopause iatrogène est responsable d'une perte osseuse rapide atteignant, en 2 ans, 4 à 10 % au rachis et 2 à 5 % au fémur, soit 2 à 3 fois plus que lors d'une ménopause naturelle à 50 ans *(7)*. Cette perte rapide se ralentirait ultérieurement *(8)*. Elle n'est retrouvée que chez les femmes développant une aménorrhée prolongée au cours de la chimiothérapie et non chez celles conservant des cycles, ce qui illustre bien le rôle physiopathogénique central joué par la carence estrogénique *(7-10)*, même si, in vitro, les agents alkylants peuvent avoir un effet toxique direct sur différentes lignées cellulaires osseuses. La perte osseuse est beaucoup moins prononcée lorsque la chimiothérapie est administrée après la ménopause *(11)*.

L'ovariectomie bilatérale est une cause classique de perte osseuse rapide liée au caractère brutal de l'installation de la carence en stéroïdes sexuels.

**• Les traitements antiestrogéniques**

**Les inhibiteurs de l'aromatase**

L'unique source d'estrogènes de la femme ménopausée provient de la transformation "périphérique", dans différents tissus, des androgènes par un processus enzymatique d'aromatisation. Les taux d'estrogènes résiduels jouent un rôle clé dans le contrôle du remodelage osseux, comme l'illustre l'augmentation de la perte osseuse et du risque fracturaire démontrée dans la population des femmes âgées ayant des taux d'estradiol inférieurs à 5 pg/ml *(12, 13)*. Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés après la ménopause en traitement adjuvant des cancers du sein exprimant des récepteurs aux estrogènes. On en distingue deux types en fonction de leur structure et du type d'inhibition : les inhibiteurs stéroïdiens "suicidaires" ou irréversibles (exemestane), et les inhibiteurs non stéroïdiens ou compétitifs réversibles (anastrozole, létrozole). L'anastrozole (Arimidex®) en traitement adjuvant alternatif au tamoxifène ainsi que le létrozole (Fémara®) et l'exemestane (Aromasine®), prescrits après 2 à 5 ans de tamoxifène, augmentent significativement la durée de survie sans rechutes (locales ou à distance) et réduisent la survenue de cancer controlatéral, pour une tolérance endométriale et veineuse meilleure que celle du tamoxifène *(14-16)*. En revanche, il est rapporté avec cette classe de médicaments une augmentation de l'incidence des **arthromyalgies** (pouvant être rapprochées des syndromes polyalgiques assez souvent observés après arrêt d'un THS) et des fractures ostéoporo-

.../...

…/…

tiques *(tableau II)*. Dans l'étude randomisée ATAC, comparant anastrozole (ANA), tamoxifène (TAM) et la combinaison des deux, le taux de fractures ostéoporotiques au terme d'un suivi de 31 mois est significativement majoré dans le groupe ANA, avec un RR de 1,59, versus TAM *(14)*. Cette légère augmentation des fractures ostéoporotiques sous ANA versus TAM s'expliquerait par l'activité antiestrogénique de l'inhibiteur de l'aromatase et/ou par un éventuel effet protecteur du tamoxifène *(14)*. L'évolution de la DMO vertébrale et fémorale a été évaluée par Eastell *(17)* dans un échantillon de patientes de l'étude ATAC. Les femmes recevant l'ANA ont présenté à 2 ans une perte osseuse de 4 % au rachis et de 3,2 % au fémur, alors que, sous TAM, on notait une augmentation de 1,9 % et de 1,2 % respectivement *(17)*. Cette perte osseuse sous ANA était associée à une augmentation de 12 % de la résorption osseuse (NTX) et de 20 % pour les marqueurs de la formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse) *(18)*.
Pour le létrozole et l'exemestane, l'augmentation de l'incidence des fractures ostéoporotiques n'atteint pas le seuil de signification statistique *(tableau II)*. Il a été avancé que l'exemestane pourrait avoir des effets osseux différents de ceux des autres inhibiteurs de l'aromatase, de par l'activité de nature androgénique d'un de ses métabolites, le 17-hydroexemestane *(19)*. Dans une expérimentation chez des rates, l'exemestane a prévenu l'augmentation du remodelage et la perte osseuse après ovariectomie et a amélioré les propriétés mécaniques testées in vitro *(19)*. Les études cliniques en cours devraient permettre de déterminer l'impact réel de ce produit sur l'os.

**Tableau II. Taux de fractures ostéoporotiques au cours des traitements par antiaromatases *(14-16)*.**

| | Antiaromatases (%) | Contrôles (%) | p |
|---|---|---|---|
| Anastrazole | 5,9 | 3,7[1] | < 0,0001 |
| Létrozole | 3,6 | 2,9[2] | = 0,24 |
| Exemestane | 3,1 | 2,3[1] | = 0,08 |

*1 : tamoxifène, 2 : placebo.*

**Les agonistes du GnRH** sont parfois utilisés chez les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein, en association ou non avec le tamoxifène. Comme pour les autres indications (endométriose), on note une perte osseuse rapide et d'autant plus importante que le traitement est prolongé sur des années. Après 2 ans de traitement par goséréline, la perte osseuse vertébrale moyenne dans l'étude de Fogelman et al. *(10)* était de 8,2 % et de 4,5 % pour le col du fémur. Contrairement à la chimiothérapie, l'aménorrhée induite par les agonistes du GnRH est le plus souvent réversible, ce qui permet une récupération au moins partielle de la perte osseuse *(10)*.

### • Le cancer du sein

Le cancer du sein constitue en lui-même un facteur de déminéralisation, du fait des perturbations générales du métabolisme osseux qu'il peut entraîner *(1)*. Des travaux fondés sur des biopsies osseuses sur os non métastatique, tout comme des données biologiques, montrent une augmentation du niveau de résorption ostéoclastique dans des cancers du sein en l'absence de tout envahissement osseux *(1)*. Le rôle de médiateurs comme la PTHrp ou l'IL-6, produits par la tumeur et libérés dans la circulation systémique, a été évoqué *(20)*.

## Facteurs protecteurs vis-à-vis du risque d'ostéoporose

### • La densité minérale osseuse

**Relation densité osseuse et risque de cancer du sein**

Plusieurs études épidémiologiques *(21-25)* ont rapporté une association entre une DMO élevée, mesurée sur différents sites squelettiques, et le risque de cancer du sein dans des populations de femmes âgées de plus de 60 ans *(tableau III)*. Ce risque est multiplié par 2 à 4 pour les 25 à 30 % de femmes ayant les DMO les plus hautes, et ce après ajustement pour les variables de confusion que sont l'âge, le poids, l'âge de la puberté et de la ménopause, les antécédents familiaux de cancer du sein et la prise d'estrogènes après la ménopause *(21, 22)*. Cette association DMO/cancer s'expliquerait par le fait que le niveau de la DMO serait un marqueur indirect de l'exposition cumulée aux estrogènes. On connaît en effet le rôle essentiel joué par les estrogènes dans l'acquisition et le maintien de la masse osseuse chez la femme. Une exposition élevée aux estrogènes, par augmentation de production, hypersensibilité tissulaire ou défaut de catabolisme, favorise un meilleur capital osseux mais augmente le risque de cancer du sein. Le fait que l'association avec la DMO soit encore plus forte en cas d'antécédent familial direct de cancer du sein plaide pour une sensibilité accrue aux estrogènes dans ce groupe *(26)*. De même, la relation, dans la cohorte SOF, entre l'augmentation de la DMO et le grade TNM de la tumeur au moment du diagnostic suggérerait que certains facteurs biologiques associés à une DMO élevée (IGF 1, TGF-ß) pourraient également affecter la croissance tumorale *(27)*. Soulignons que la relation inverse est également vraie : l'incidence des cancers du sein est plus faible chez les patientes ayant une DMO basse et/ou des antécédents de fractures ostéoporotiques *(22, 23, 27)*.

**Tableau III. Densité minérale osseuse (DMO) et risque de cancer du sein.**

| Études | Cohorte | Nombre de cancers<br>Durée du suivi | DMO/cancer du sein<br>Risque relatif ($IC_{95}$) |
|---|---|---|---|
| **Framingham**<br>*Zhang et al., 1997* | 1 373<br>62 ans | 91<br>24 ans | Q1* versus Q4 (mains)<br>3,5 (1,8-6,8) |
| **SOF**<br>*Lucas et al., 1998* | 7 250<br>71 ans | 104<br>3,2 ans | T1* versus T3 (radius)<br>1,5 (0,8-2,8)<br>4,2 (2-9)<br>antécédents familiaux |
| **FIT**<br>*Buist et al., 2001* | 8 203<br>68 ans | 131<br>3,7 ans | Q1 versus Q4 (fémur)<br>1,5 (0,8-2,7) |
| **Picardie**<br>*Ganry et al., 2001* | 3 406<br>58 ans | 126<br>6 ans | Q1 versus Q4 (rachis)<br>3,8 (1,4-8,6) |
| **Rotterdam**<br>*van der Klift et al., 2003* | 3 107<br>68 ans | 74<br>6,5 ans | T1 versus T2 (rachis)<br>2,1 (1,1-3,7) |

*Q : quartile, T : tertile.*

**Densité osseuse des femmes développant un cancer du sein**

Au moins deux études cas-témoins ont rapporté une élévation de la DMO chez des femmes atteintes de cancer du sein. Nguyen et al. *(28)* ont comparé les DMO vertébrales et fémorales de 30 femmes d'un âge moyen de 68 ± 6 ans, déclarant un antécé-

dent de cancer du sein lors de leur inclusion dans l'étude de cohorte DOES, à 120 témoins appariés pour l'âge et le poids. Le délai par rapport au diagnostic de cancer était compris entre 3 et 12 ans. Les cas de cancer du sein avaient des valeurs moyennes de DMO significativement supérieures à celles des contrôles, avec une augmentation de 16 % au rachis et de 6,5 % au col du fémur. Vingt pour cent des cancers avaient un T score vertébral supérieur à 2,5, contre seulement 1 % pour les témoins *(28)*. Dans l'étude de la cohorte de Picardie *(23)*, la DMO de 126 femmes, mesurée avant le diagnostic du cancer du sein, était supérieure de 9,6 % au rachis ($p < 0,05$) et de 2,9 % au col fémoral (non significatif) par rapport à celle de témoins sains de même âge.

**• Le surpoids**

Le surpoids constitue un facteur de risque classique de cancer du sein postménopausique, de par l'imprégnation estrogénique résiduelle qu'il entraîne (conversion des androgènes au niveau du tissu adipeux et diminution de la protéine porteuse). C'est également un facteur de protection vis-à-vis de l'ostéoporose, en partie liée à une augmentation de la DMO.

**• Le tamoxifène**

De par son activité antiestrogénique mammaire, le tamoxifène est largement prescrit dans les cancers du sein exprimant des récepteurs aux estrogènes, en situation adjuvante ou métastatique. L'effet osseux du tamoxifène dépend du statut hormonal : de nature antagoniste à celui des estrogènes chez la femme non ménopausée, et estrogénique faible après la ménopause *(29)*. Dans l'étude randomisée de Love et al. *(30)*, portant sur 140 femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein, la DMO lombaire augmentait de 0,61 % par an sous TAM alors qu'elle baissait de 1 % dans le groupe placebo. Il n'était pas retrouvé d'effet significatif sur l'os cortical (radius). La résorption osseuse baissait de 45 % à 6 mois (NTX urinaire), et une baisse de l'ordre de 30 % était constatée pour les marqueurs de la formation *(31)*. Aucun effet significatif sur les fractures ostéoporotiques n'a été démontré à ce jour, même si une tendance à la diminution du risque de fractures vertébrales (RR = 0,74 ; $IC_{95}$ : 0,41-1,32) et de l'ESF (RR = 0,55 ; $IC_{95}$ : 0,25-1,15) se dégageait dans la grande étude de prévention NSABP *(6)*.

## QUELLE PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE APRÈS UN CANCER DU SEIN ?

L'hyperremodelage osseux accompagnant les cancers du sein conduit logiquement à privilégier les traitements à action anti-ostéoclastique pour la prévention de l'ostéoporose de ces patientes. La prescription d'agents anaboliques serait plus discutable, d'autant que l'innocuité de ces traitements sur la croissance tumorale n'est pas connue.

### Les estrogènes

Le rôle des estrogènes dans le développement et la progression des tumeurs mammaires est bien établi, tout comme l'effet thérapeutique de la suppression de la production et/ou de l'activité des estrogènes. Le THS postménopausique augmente, au-delà de 5 ans de traitement, le risque de cancer du sein. En pratique, un antécédent de cancer du sein constitue une contre-indication classique à la prise d'estrogènes. Néanmoins, ce dogme a parfois été contesté par certains auteurs, qui ont pu proposer un THS à des femmes jeunes ménopausées après cancer du sein et présentant d'importants troubles climatériques retentissant sur leur qualité de vie. Col et al. *(32)* ont colligé 11 études cumulant 669 femmes ayant reçu un THS après un cancer du sein. Le risque relatif de récidive tumorale calculé dans cette méta-analyse était de 0,82 ($IC_{95}$ : 0,58-1,15), c'est-à-dire non significatif, mais les auteurs insistaient sur les limites méthodologiques de ces études, dont la plupart ne comportaient pas de groupe contrôle. L'étude HABITS *(33)* a porté sur 345 femmes suédoises traitées pour un cancer du sein et présentant des symptômes climatériques, randomisées en deux groupes : THS versus absence de traitement. L'essai a dû être interrompu après 2 ans de suivi en raison d'une nette augmentation des récidives tumorales dans le groupe recevant des estrogènes (RR = 3,5 ; $IC_{95}$ : 1,5-8,1). Ces résultats confirment sans ambiguïté que les estrogènes ne peuvent être administrés après un cancer du sein, quel que soit le motif de la prescription (troubles climatériques ou ostéoporose).

### Les SERMS

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMS) sont des molécules originales qui, en se liant aux récepteurs, vont exercer une action de nature agoniste ou antagoniste des estrogènes en fonction des tissus. Le chef de file en est le raloxifène, commercialisé dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Ce produit diminue d'au moins 50 % le taux de fractures vertébrales chez des femmes ostéoporotiques avec ou sans tassement (étude MORE). Dans cette même étude, les patientes recevant le raloxifène ont eu une réduction de 72 % à 4 ans du risque de cancer du sein invasif (RR = 0,28 ; $IC_{95}$ : 0,17-0,46) par rapport au groupe placebo. Cette baisse ne concernait que les tumeurs exprimant des récepteurs pour les estrogènes *(34)*. Le maintien de cet effet bénéfique à plus long terme est en cours d'évaluation (étude CORE), tout comme l'impact du raloxifène dans la prévention du cancer du sein chez les femmes à risque (étude STAR). La place de ce produit prescrit après un cancer du sein en traitement adjuvant ou en prévention de l'ostéoporose n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Au vu des données disponibles, le raloxifène peut être administré chez une femme ayant eu un antécédent de cancer du sein dans la mesure où celui-ci ne fait plus l'objet d'un traitement spécifique et est considéré comme guéri. Au moindre doute, on s'aidera d'un avis oncologique spécialisé pour préciser le bien-fondé de cette indication.

### Les bisphosphonates

**• Propriétés et indications**

Les bisphosphonates (BPN) sont les plus puissants inhibiteurs de la résorption osseuse utilisés dans les maladies s'accompagnant d'un excès de destruction de l'os. Prescrits chez des femmes ostéoporotiques (T score < – 2,5) avec ou sans fractures, l'alendronate et le risédronate réduisent d'au moins 50 % l'incidence des tassements vertébraux et des fractures périphériques. D'autres molécules (clodronate, pamidronate, ibandronate, zolédronate)

sont indiquées dans les ostéolyses malignes et les hypercalcémies tumorales. Dans les cancers du sein avec métastases osseuses, ces BPN réduisent significativement les complications liées à ces métastases (fractures, hypercalcémie, recours à la chirurgie ou à la radiothérapie) et retardent leur délai de survenue. Ils doivent être prescrits dès le diagnostic de métastase osseuse *(35)*. Plusieurs BPN ont montré in vitro, en cultures cellulaires, une activité antitumorale directe (apoptose des cellules tumorales), mais pour des concentrations élevées et de manière non spécifique *(36, 37)*. Leur place en traitement adjuvant, en prévention des métastases osseuses notamment, a donné lieu à des résultats contradictoires et reste encore controversée *(35, 37)*. Un antécédent de cancer mammaire constitue habituellement un critère d'exclusion des grands essais cliniques conduits dans l'ostéoporose. En pratique, nous ne disposons que de très peu d'études thérapeutiques ayant évalué les BPN en prévention de l'ostéoporose après un cancer du sein.

### • Prévention de la perte osseuse postchimiothérapie

L'intérêt du clodronate à la dose de 1 600 mg/j per os en prévention de la perte osseuse chimio-induite a été évalué dans deux études randomisées contre placebo *(9, 29)*. Dans ces études, le clodronate, prescrit au tout début de la chimiothérapie chez des femmes opérées d'un cancer du sein sans métastase osseuse, a réduit de 40 à 50 % la perte osseuse vertébrale et fémorale à 2 ans, comparativement au placebo *(figure 2)*. Après 3 ans de clodronate, la différence de perte osseuse vertébrale entre les deux groupes était de 2,8 % ($p < 0,003$), et ce bénéfice se maintenait 2 ans après l'arrêt du BPN *(8)*. Dans le groupe des femmes développant une aménorrhée au cours de la chimiothérapie, le clodronate n'a réduit que partiellement, de 56 % à 1 an et de 38 % à 2 ans, la perte osseuse vertébrale et a quasiment supprimé la perte fémorale à 2 ans (– 0,4 % versus – 6,9 % pour le placebo) *(9)*.

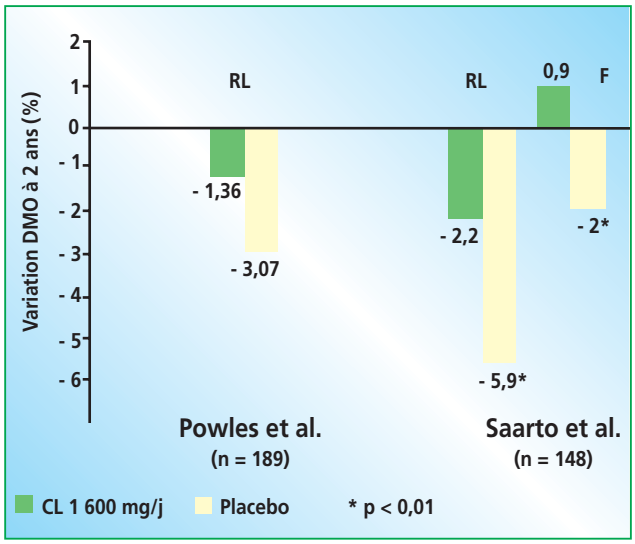


*Figure 2.* ***Prévention de la perte osseuse de la chimiothérapie adjuvante (cancer du sein) par le clodronate (CL). Études randomisées contre placebo* (9, 29).**
*RL : DMO rachis, F : DMO col fémoral.*

La seule étude actuellement disponible avec un BPN ayant l'AMM dans l'ostéoporose est celle de Delmas et al. pour le risédronate. Cette étude *(38)* a porté sur 53 femmes d'âge moyen de 46 ans ayant développé une ménopause après une chimiothérapie pour un cancer du sein sans métastase. L'ancienneté de l'aménorrhée était de 16 mois à l'inclusion. Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit du risédronate, à la posologie de 30 mg/j pendant deux semaines tous les trimestres, soit un placebo. La durée de traitement a été de 2 ans, avec un suivi d'un an après arrêt. Le risédronate a prévenu la perte osseuse vertébrale, alors que la DMO a baissé de 2,8 % à deux ans dans le groupe placebo. L'effet sur la perte osseuse fémorale était moins net. À l'arrêt du BPN, la perte osseuse a retrouvé un taux comparable à celui du placebo *(38)*. Plusieurs essais thérapeutiques fondés sur la dernière génération de BPN administrés de manière cyclique sont en cours d'évaluation en prévention de l'ostéoporose chez des femmes traitées pour un cancer du sein.

## CONCLUSION

Le risque d'ostéoporose après un cancer du sein est variable et va dépendre du statut osseux initial, de la survenue du cancer avant ou, au contraire, après la ménopause (75 % des cas), des traitements reçus (rôle aggravant de la chimiothérapie en préménopause et des antiaromatases en postménopause) ainsi que de l'évolutivité du cancer lui-même. Dans tous les cas, une évaluation individuelle du risque, fondée sur des éléments cliniques, biologiques et densitométriques, sera réalisée. Il paraît licite de traiter les femmes les plus à risque par un BPN. ■

## Bibliographie


1. *Kanis JA, Mc Closkey EV, Powles T et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer 1999;79:1179-81.*
2. *Adami HO, Zack M, Kressner U et al. Hip fractures in women with breast cancer. Am J Epidemiol 1990;132:877-83.*
3. *Lamont EB, Lauderdale DS. Low risk of hip fracture among elderly breast cancer survivors. Ann Epidemiol 2003;13:698-703.*
4. *Chen Z, Maricic M, Bassford TL et al. Increased fracture risk among breast cancer survivors. Results from the Women's Health Initiative. J Bone Miner Res 2003;18 (2):S22.*
5. *Mincey BA, Moraghan TJ, Perez EA. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. Mayo Clinic Proc 2000;75:821-9.*
6. *Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. Semin Oncol 2003;30:763-75.*
7. *Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3306-11.*
8. *Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I et al. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. Eur J Cancer 2001;37:2373-8.*
9. *Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomised study in premenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 1997;15:1341-7.*
10. *Fogelman I, Blake GM, Blamey R. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). Osteoporos Int 2003;14:1001-6.*

**11.** *Greep NC, Giuliano AE, Hansen NM et al. The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer. Am J Med 2003;114:653-9.*

**12.** *Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N Engl J Med 1998; 339:733-8.*

**13.** *Ettinger B, Pressman A, Sklarin P et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2239-43.*

**14.** *ATAC Trialists' Group. Anastrazole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359:2131-9.*

**15.** *Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-802.*

**16.** *Coombes RC, Emma H, Gibson L et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.*

**17.** *Eastell R. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the ATAC trial. J Bone Miner Res 2003;18 (2):S312.*

**18.** *Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE. Effect of anastrozole on bone density and bone turn-over: results of the ATAC study. J Bone Miner Res 2002;17 (2):S165.*

**19.** *Goss PE, Qi S, Josse R et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. Bone 2004;34:384-92.*

**20.** *Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Schilling T et al. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:97-103.*

**21.** *Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women. JAMA 1996;276:1404-8.*

**22.** *Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. N Engl J Med 1997;336:611-7.*

**23.** *Ganry O, Tramier B, Fardellone P, Raverdy N, Dubreuil A. High bone-mass density as a marker for breast cancer in postmenopausal women. Breast 2001; 10:313-7.*

**24.** *Van der Klift M, de Laet C, Coebergh JW, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and the risk of breast cancer: the Rotterdam study. Bone 2003;32:211-6.*

**25.** *Buist DSM, Lacroix AZ, Barlow WE, White E, Weiss NS. Bone mineral density and breast cancer risk in postmenopausal women. J Clin Epidemiol 2001; 54:417-22.*

**26.** *Lucas FL, Cauley JA, Stone RA et al. Bone mineral density and the risk of breast cancer. Differences by family history of breast cancer. Am J Epidemiol 1998;148:22-9.*

**27.** *Zmuda J, Cauley JA, Ljung BM et al. Bone mass and breast cancer in older women: differences by stage at diagnosis. J Natl Cancer Inst 2001;93:930-6.*

**28.** *Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. Maturitas 2000;36:27-34.*

**29.** *Powles TJ, Mc Closkey E, Paterson AHG et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:704-8.*

**30.** *Love RR, Mazess RB, Barden HS et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992; 326:852-6.*

**31.** *Grey AB, Stapelton JP, Evans MC et al. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. Am J Med 1995;99:636-41.*

**32.** *Col N, Hirota LK, Orr RK et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. J Clin Oncol 2001;19:2357-63.*

**33.** *Holmberg L, Anderson H. HABITS, a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2003;363:453-5.*

**34.** *Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-years results from the MORE trial. Breast Cancer Res Treat 2001;65:125-34.*

**35.** *Ross JR, Saunders Y, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonate on skeletal morbidity in metastatic cancer. Br Med J 2003;327:1-6.*

**36.** *Fromigue O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. J Bone Miner Res 2000;15:2211-21.*

**37.** *Yoneda T, Hashimoto N, Hiraga T. Bisphosphonate actions on cancer. Calcif Tissue Int 2003;73:315-8.*

**38.** *Delmas PD, Balena R, Confavreux E et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer:a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1997; 15:955-62.*



✂ À découper ou à photocopier

**OUI, JE M'ABONNE AU MENSUEL *La Lettre du Rhumatologue***

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

❑ Collectivité .....

à l'attention de .....

❑ Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique : ❑ hospitalière ❑ libérale ❑ autre.....

Adresse e-mail .....

Adresse postale .....

.....

Code postal .....Ville .....

Pays.....

Tél. .....

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

**ABONNEMENT : 1 an**

| FRANCE/DOM-TOM/EUROPE | ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE) |
|---|---|
| ❑ 120 € collectivités | ❑ 140 € collectivités |
| ❑ 96 € particuliers | ❑ 116 € particuliers |
| ❑ 60 € étudiants* | ❑ 80 € étudiants* |
| *joindre la photocopie de la carte | *joindre la photocopie de la carte |

+

**ET POUR 10 € DE PLUS !**

❑ 10 €, accès illimité aux **22 revues** de notre groupe de presse disponibles sur notre site **vivactis-media.com** *(adresse e-mail gratuite)*

+

**RELIURE**

❑ 10 € avec un abonnement ou un réabonnement

**Total à régler** ..... €
*À remplir par le souscripteur*

**MODE DE PAIEMENT**

❑ carte Visa, Eurocard Mastercard N° | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature : Date d'expiration | | | |

❑ chèque *(à établir à l'ordre de **La Lettre du Rhumatologue**)*

❑ virement bancaire à réception de facture *(réservé aux collectivités)*

**EDIMARK SAS - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux**

**Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : contacts@vivactis-media.com**

LR 310