



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations et méta-analyses

Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein[☆]



Béatrice Bouvard^{a,1}, Cyrille B. Confavreux^{b,1}, Karine Briot^c, Jacques Bonnetterre^d, Catherine Cormier^c, Bernard Cortet^e, Jean-Michel Hannoun-Lévi^f, Christophe Hennequin^g, Rose-Marie Javier^h, Pierre Kerbratⁱ, Eric Lespessailles^j, Anne Lesur^k, Didier Mayeur^l, Julien Paccou^e, Florence Trémollières^m, Marie-Hélène Vieillard^{e,n}, Françoise Debiais^{o,*}

^a Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49100 Angers, France^b Service de rhumatologie, centre hospitalier Lyon Sud, hospices civils de Lyon, université de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France^c Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 74014 Paris, France^d Département de cancérologie sénologique, centre Oscar-Lambret, 59000 Lille, France^e Service de rhumatologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France^f Service de radiothérapie, Centre Antoine-Lacassagne, 06100 Nice, France^g Service de cancérologie et radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France^h Service de rhumatologie, CHU de Strasbourg, 67000 Strasbourg, Franceⁱ Service d'oncologie, centre Eugène-Marquis, 35042 Rennes, France^j Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, 45067 Orléans, France^k Service d'oncologie, institut Alexis-Vautrin, 54519 Vandœuvre-Les-Nancy, France^l Centre hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France^m Centre de la ménopause, hôpital Paule-de-Viguier, 31059 Toulouse, Franceⁿ Département des soins de support, centre Oscar-Lambret, 59000 Lille, France^o Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 2 mai 2019

Disponible sur Internet le 30 juillet 2019

Mots clés :

Cancer du sein

Perte osseuse

Fractures

Ostéoporose

Chimiothérapie

Hormonothérapie

Inhibiteurs de l'aromatase

Analogues de la LH-RH

Prévention

Bisphosphonates

Dénosumab

Recommandations

RÉSUMÉ

Les traitements adjuvants standards du cancer du sein comme la chimiothérapie et les hormonothérapies par inhibiteurs de l'aromatase et/ou analogues de la LH-RH sont associés à un gain significatif de survie des patientes mais sont responsables d'une perte osseuse parfois importante surtout en début de traitement. Cette perte osseuse est due à la carence estrogénique supplémentaire induite par ces traitements et s'observe quel que soit le niveau densitométrique initial des patientes. L'objectif de ces recommandations est de proposer, à la suite d'une revue de la littérature, une attitude consensuelle pratique pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez ces patientes, entre les différentes sociétés savantes qui ont participé à ce travail : Société française de rhumatologie (SFR), Groupe de recherche et d'Information sur les ostéoporoses (GRIO), Groupe européen d'études des métastases osseuses (GEMO), Association francophone pour les soins oncologiques de Support (AFSOS), Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), en tenant compte des modalités de prescription et de remboursement des traitements en France. Ces recommandations concernent les femmes ménopausées recevant un traitement systémique par chimiothérapie et/ou inhibiteur d'aromatase, les femmes non ménopausées recevant un agoniste de LH-RH et les femmes non-ménopausées présentant une aménorrhée persistante 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie. Il est recommandé que toutes ces femmes aient une évaluation osseuse et une prévention des facteurs de risque

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.07.005>.[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.^{*} Auteur correspondant. Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.Adresse e-mail : f.debiais@chu-poitiers.fr (F. Debiais).¹ Ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.05.005>

1169-8330/© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

de perte osseuse. Il est recommandé que les patientes aux antécédents de fracture ostéoporotique sévère et/ou ayant un T-score < -2,5 soient traitées. En cas de T-score entre -1 et -2,5, la décision thérapeutique repose sur le résultat du score FRAX. En l'absence d'indication d'un traitement anti-ostéoporotique, il est recommandé d'appliquer les mesures générales et de faire un contrôle ostéodensitométrie entre 18 ou 24 mois en cas de T-score initial < -1 ou entre 3 à 5 ans chez les patientes ayant un T-score > -1. Ces recommandations n'abordent pas l'action anti-tumorale des bisphosphonates ou du dénosumab.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec 58 968 nouveaux cas estimés en 2017, devant le cancer colorectal (20 837 nouveaux cas) et le cancer du poumon (16 849 nouveaux cas) en France métropolitaine. Il représente 31,2 % de l'ensemble des cancers incidents féminins. Le nombre de décès par cancer en France métropolitaine est estimé en 2017 à 66 000 chez la femme : le cancer du sein (11 883 décès) se situe au premier rang, devant le cancer du poumon (10 176 décès) et le cancer colorectal (8390 décès). En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 63 ans et l'âge médian au décès de 73 ans [1].

Dans les formes non métastatiques, en plus du traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie, il peut être proposé un traitement systémique adjuvant dont les modalités sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les traitements adjuvants sont la chimiothérapie, les thérapeutiques ciblées anti-HER2 et l'hormonothérapie par tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase et/ou analogues de la LH-RH [2].

Chez la femme non ménopausée au moment du diagnostic de cancer du sein, l'hormonothérapie adjuvante la plus fréquemment proposée est le tamoxifène. Il est plus rarement proposé une suppression ovarienne avec analogue de la LH-RH en association avec tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase. Le traitement hormonal chez la femme ménopausée au moment du diagnostic de cancer du sein est le plus souvent un inhibiteur de l'aromatase de troisième génération (anastrozole, létrozole ou exemestane), ayant bien démontré une diminution du risque de récurrence, avec une supériorité sur le tamoxifène dans la majorité des études [3] ; il existe plus de cancers de l'endomètre avec le tamoxifène, mais plus de fractures ont été rapportées avec les inhibiteurs d'aromatase [4].

En entraînant une ménopause précoce ou en majorant la baisse des œstrogènes chez les femmes déjà ménopausées, la chimiothérapie, les analogues de LH-RH et les inhibiteurs de l'aromatase exposent à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et à une augmentation du risque de fractures.

2. Objectifs et méthodes

Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à prendre en charge des patientes pour prévention et traitement de l'ostéoporose liée au traitement adjuvant du cancer du sein (chimiothérapie, hormonothérapie). Ces recommandations concernent les femmes ménopausées et non ménopausées recevant en plus du traitement local (chirurgie, radiothérapie) un traitement systémique par hormonothérapie (tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase, analogue de la LH-RH) et/ou une chimiothérapie. Le traitement de l'atteinte métastatique osseuse ne sera pas abordé dans ces recommandations.

L'objectif de ces recommandations est d'améliorer la prise en charge des patientes, de limiter les conséquences fracturaires de la perte osseuse induite par les traitements adjuvants du cancer du sein en prenant en compte l'efficacité et la tolérance de ces traitements, les indications et remboursements actuels des traitements

en France, et en proposant une stratégie thérapeutique adaptée aux différentes situations cliniques.

Le contenu de ces recommandations a été discuté, et rédigé en conformité avec la méthode de la Haute Autorité de santé (HAS) ; elles ont été écrites par deux chargés de projet et un comité scientifique, discutées et relues par un comité de lecture pluridisciplinaire. Lorsque les données de la littérature étaient insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts. Les recommandations européennes ou américaines récentes ont été analysées et discutées lors de l'élaboration de ces accords professionnels [5–9]. Les recommandations présentées dans ce manuscrit ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, et elles ne se substituent pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de sa patiente.

Les sociétés savantes qui ont participé à l'élaboration et à la relecture de ces recommandations, sont les suivantes : Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS), Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), Groupe européen d'études des métastases osseuses (GEMO), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), Société française de rhumatologie (SFR), Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM). Ces sociétés savantes ont désigné chacune des représentants pour élaborer ces recommandations et participer aux groupes de travail et de relecture.

3. Conséquences osseuses des traitements adjuvants du cancer du sein

La plupart des données montrent une incidence du cancer du sein plus importante chez les femmes ménopausées ayant une masse osseuse élevée en lien avec une exposition œstrogénique plus importante [10–15] et une moindre incidence chez les femmes aux antécédents de fractures ostéoporotiques [16,17].

Les traitements adjuvants du cancer du sein par chimiothérapie et hormonothérapie modifient l'état hormonal œstrogénique et exposent les patientes à une perte osseuse et à une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques [18,19]. Ainsi, la prévalence des fractures ostéoporotiques au début d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase est comprise entre 10 et 20 % [20–22]. Le rôle propre du cancer du sein sur le tissu osseux n'est pas connu.

3.1. Conséquences de la chimiothérapie sur l'os

La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer du sein chez les femmes non ménopausées induit dans 25 à 90 % des cas une ménopause précoce ou une aménorrhée temporaire [23–28], variable selon l'âge et le protocole utilisé. Les femmes âgées de plus de 40 ans ont plus souvent un arrêt de la fonction ovarienne induite par la chimiothérapie avec une corrélation significative entre l'âge et la perte des cycles menstruels [25,29]. L'apparition d'une aménorrhée est significativement corrélée à la diminution de la DMO

[29]. Les études rapportent une perte de DMO à 1 an de l'ordre de 6 % au rachis lombaire et de l'ordre de 5 % à l'extrémité supérieure du fémur chez les femmes gardant une aménorrhée à 1 an [29–33].

Il n'existe pas de données densitométriques ou fracturaires concernant l'effet propre de la chimiothérapie ou de la corticothérapie associée au traitement chez la femme ménopausée.

3.2. Conséquences de l'hormonothérapie sur l'os

3.2.1. Conséquences osseuses des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exemestane)

L'effet des inhibiteurs de l'aromatase sur la DMO a été évalué dans différentes circonstances : après chimiothérapie [34–41], en séquentiel après 2 à 3 ans de tamoxifène [42,43], en extension après 5 ans de tamoxifène [44] ou en prévention [45,46].

L'évolution de la DMO a été étudiée dans la majorité des cas après 12 à 24 mois d'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase. En traitement primaire, la diminution de la DMO au rachis lombaire à 12 mois et 24 mois était de 2,2 % et de 3,9 % avec l'anastrozole dans l'étude ATAC et de 2,6 % et de 3,5 % avec l'exemestane dans l'étude TEAM, avec une diminution significative comparée au groupe tamoxifène. La diminution de la DMO à la hanche totale à 12 mois et 24 mois était de 1,5 % et de 3,9 % avec l'anastrozole dans l'étude ATAC et de 1,3 % et de 3,3 % avec l'exemestane dans l'étude TEAM, avec une diminution significative comparée au groupe tamoxifène. Seule l'étude ATAC donne des résultats à 5 ans, avec une diminution de la DMO au rachis lombaire de 6 % et une diminution de la DMO à la hanche totale de 7,2 % [34].

La diminution de la DMO au rachis lombaire est plus importante les 2 premières années du traitement par inhibiteur de l'aromatase que durant les 3 années suivantes. Ce ralentissement de diminution de DMO au fil des années n'a pas été observé à la hanche totale. Aucune des femmes avec un T-score initial > –1 n'avait un T-score < –2,5 après 5 ans de traitement par inhibiteur de l'aromatase. Après l'arrêt du traitement, la perte de DMO survenue sous inhibiteur de l'aromatase serait partiellement réversible [47–49]. Dans l'étude ATAC, la DMO au rachis lombaire a augmenté après l'arrêt de l'anastrozole de 2,35 % et 4,02 % à respectivement 1 et 2 ans. La DMO à la hanche totale s'est stabilisée.

Il a été suggéré un retentissement osseux différent entre les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (anastrozole et létrozole) et les inhibiteurs stéroïdiens de l'aromatase (exemestane) car l'exemestane possède un métabolite avec des effets androgéniques (17-hydro-exemestane) pouvant expliquer une moindre perte osseuse chez l'animal [50]. Chez l'homme, une seule étude comparative exemestane versus anastrozole est disponible. À 2 ans, il n'existe pas de différence significative sur la diminution de DMO entre les 2 traitements [40].

Les marqueurs du remodelage osseux, aussi bien de formation et que de résorption, augmentent sous inhibiteurs de l'aromatase [35,41,44,51] sans distinction significative entre les inhibiteurs entre eux [40,52,53].

Comparé au tamoxifène, la quasi-totalité des études a montré une augmentation du risque de fracture avec un traitement par inhibiteur d'aromatase [36,42,54,55]. Dans les études d'extension après 5 ans de tamoxifène, aucune étude comparant inhibiteurs de l'aromatase versus placebo n'a montré d'augmentation du risque de fractures sous inhibiteurs de l'aromatase [44,56,57].

L'incidence des fractures est très variable selon les études avec des méthodes de recueil des événements fracturaires différentes. Ainsi, à 36 mois l'incidence des fractures est de 1 % dans l'étude ITA [58] et de 9,6 % dans l'étude ABCSG-18 [59]. Il est important de noter que dans la plupart des études le nombre de fractures est faible et le suivi limité. D'autre part, les fractures sont souvent imparfaitement rapportées en l'absence de réalisation systématique d'imagerie du

rachis et avec une confusion possible entre fractures traumatiques et non traumatiques.

3.2.2. Conséquences osseuses du tamoxifène

Le tamoxifène n'a pas le même effet sur la DMO en fonction du statut hormonal de la patiente à l'instauration du traitement. Chez la femme ménopausée, le tamoxifène, comparé au placebo, maintient la DMO au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur (ESF) [60–62]. Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène, bien que membre de la famille des SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes), agit comme un antagoniste sur l'os. Ainsi, dans cette population les rares données montrent que le tamoxifène, comparé au placebo, ne suffit pas à prévenir la perte osseuse et entraîne une baisse de la DMO de 1 à 2 % par an aux 2 sites [60,63].

Deux études cas-témoins rapportent l'absence de modification du risque de fracture sous tamoxifène [64,65].

3.2.3. Conséquences osseuses des analogues de la LH-RH

L'utilisation des analogues de la LH-RH chez les femmes non-ménopausées entraîne une aménorrhée dans 100 % des cas, réversible chez 3/4 d'entre elles à 1 an.

Les études Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) et Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPP) ont montré une diminution de DMO au rachis lombaire de 5 à 10 % à 2 ans avec une récupération partielle de la DMO à l'arrêt du traitement [33,66] sous réserve d'un retour des menstruations.

Il n'existe pas de données sur le risque fracturaire lors d'un traitement par analogue de la LH-RH.

4. Évaluation du risque de fracture chez les patientes ayant un traitement adjuvant du cancer du sein par hormonothérapie et/ou chimiothérapie

Une première évaluation du risque de fracture est recommandée (accord professionnel) :

- chez les femmes ménopausées débutant un traitement par inhibiteur de l'aromatase ;
- chez les femmes non ménopausées gardant une aménorrhée 1 an après la chimiothérapie ;
- chez les femmes non ménopausées recevant un analogue de la LH-RH associé à du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle tenant compte des caractéristiques de la patiente, des antécédents de fracture de faible traumatisme, des facteurs de risque de l'ostéoporose, des facteurs de risque de chute, des résultats de la DMO et du traitement du cancer.

4.1. Recherche d'un antécédent personnel de fracture

La recherche d'un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme, principal facteur de risque de nouvelle fracture, est un élément essentiel dans l'évaluation du risque de fracture (Grade A). Les fractures ostéoporotiques peuvent survenir à tous les sites osseux exceptés le crâne, les os de la face, le rachis cervical, les 3 premières vertèbres thoraciques, les mains et les orteils. Les fractures ostéoporotiques surviennent suite à un traumatisme à basse énergie équivalent à une chute de sa hauteur. Les fractures ostéoporotiques majeures ou sévères incluant les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus proximal, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, du tibia proximal, et de 3 côtes simultanément sont associées à un excès de mortalité [67]. Les autres fractures, qualifiées de non-sévères, comme la fracture de l'avant-bras, ne sont pas associées à un excès de mortalité.

Tableau 1

Facteurs de risque cliniques associés au risque de fractures.

Âge
Ménopause avant 40 ans
Aménorrhée primaire ou secondaire
IMC < 19 kg/m ²
Antécédent personnel de fracture ostéoporotique
Antécédent familial au 1 ^{er} degré de fracture de l'extrémité supérieure du fémur
Prise de glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une posologie > 7,5 mg/jour
Antécédents de maladies neuromusculaires
Antécédents d'immobilisation prolongée
Diminution de l'acuité visuelle
Consommation excessive d'alcool
Consommation de tabac
Faible apport calcique
Carence en vitamine D

Les fractures vertébrales peuvent être peu symptomatiques. Le recueil de la taille rapportée à l'âge de 20 ans (taille historique) et la mesure de la taille lors des visites de suivi sont essentiels. Les radiographies du rachis ne doivent pas être systématiques mais sont indiquées en cas de perte de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille rapportée à l'âge de 20 ans ou ≥ 2 cm par rapport à une taille mesurée au cours du suivi, ou en cas de rachialgies (accord professionnel). Les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X permettent une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales ou *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) mais cette technique n'est pas remboursée.

4.2. Évaluation des facteurs de risque

4.2.1. Évaluation des facteurs de risque de fractures ostéoporotiques

La recherche des autres facteurs de risque de perte osseuse et de fracture est recommandée pour évaluer au mieux le risque fracturaire (**Tableau 1**).

4.2.2. Évaluation des facteurs de risque de chute

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures chez les sujets les plus âgés. Plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute.

Des recommandations sur les modalités de dépistage des sujets à risque de chute ont été élaborées par la HAS en 2005 (http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_argumentaire.pdf) et proposent la démarche suivante :

- recherche d'un antécédent de chute dans l'année précédente ;
- recherche de chutes répétées dans l'année précédente ;
- en l'absence de chute : recherche des facteurs de risque de chute ou réalisation de quelques tests simples lors de la consultation parmi la liste suivante : « Get up and go test », test de l'appui unipodal, test de la poussée sternale.

Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique (<http://www.e-cancer.fr/oncodage>) qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patientes âgées de plus de 70 ans atteintes de cancer, celles qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Si le score est inférieur à 14, une évaluation gériatrique est nécessaire.

4.3. Mesure de la densité minérale osseuse

Une mesure de la DMO est recommandée (accord professionnel) :

- chez les femmes ménopausées débutant un traitement par inhibiteur de l'aromatase ;
- chez les femmes non ménopausées gardant une aménorrhée 1 an après la chimiothérapie ;
- chez les femmes non ménopausées recevant un analogue de la LH-RH associé à du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.

La mesure de DMO est remboursée dans ce contexte.

Elle est réalisée sur le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur (col fémoral et hanche totale). Les résultats de DMO sont à interpréter en utilisant le T-score chez toutes les femmes adultes (ménopausées ou non), considérant qu'en période de préménopause le T-score est comparable au Z-score.

4.4. Calcul du score FRAX®

Les principaux facteurs de risque de fracture sont utilisés dans le calcul du FRAX® qui est un score proposé par l'OMS pour la quantification du risque de fracture absolu à dix ans de fracture de hanche et de fracture majeure, des sujets de plus de 40 ans (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) [68]. Une « méga-méta-analyse » de 12 cohortes internationales a permis l'analyse des facteurs de risque et de leur valeur prédictive. Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'IMC, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le tabagisme actif, les corticoïdes, la polyarthrite rhumatoïde, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la DMO au col fémoral.

L'outil FRAX® a été validé à partir de populations de femmes ménopausées en bonne santé et n'a pas été étudié spécifiquement chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Ainsi, le calcul du risque de fracture par le FRAX® pourrait être sous-estimé dans cette population. Il est suggéré de considérer le traitement adjuvant du cancer du sein comme un facteur d'ostéoporose secondaire dans le calcul du FRAX® (accord professionnel).

Le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de prescription d'un traitement anti-ostéoporotique est évidente (accord professionnel).

En France, le seuil d'intervention choisi est fonction de l'âge ; pour un âge donné, la valeur seuil de FRAX® pour fracture majeure à partir de laquelle il est proposé de commencer un traitement anti-ostéoporotique correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture [69].

4.5. Mesure des marqueurs de remodelage osseux

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de doser les marqueurs du remodelage osseux (de résorption et de formation osseuse) dans la perte osseuse induite par les traitements du cancer du sein pour décider de la mise en route d'un traitement. Leur utilisation dans la prédiction du risque de fracture n'est pas recommandée (**Grade A**).

5. Prérequis thérapeutiques

5.1. Mesures générales

Il est recommandé de proposer à toutes les femmes concernées par ces recommandations les mesures suivantes (accord professionnel).

5.1.1. L'éviction de facteurs de risque modifiables

L'identification et l'éviction de facteurs de risque de fractures et de chutes modifiables tels que tabagisme, consommation excessive d'alcool, carence en vitamine D, carence alimentaire en calcium, dose minimale efficace de corticoïdes, est nécessaire.

5.1.2. Un bilan biologique

L'élimination des autres causes d'ostéopathies fragilisantes doit faire réaliser un bilan biologique minimal. Il est également nécessaire de rechercher des contre-indications au traitement. Ce bilan comprendra au moins les dosages suivants : NFS plaquettes, VS ou CRP, calcémie, phosphatémie, créatininémie, phosphatases alcalines totales, électrophorèse des protéines sériques, parathormone, 25(OH) vitamine D (accord professionnel).

5.1.3. La prévention des chutes

La mise en place de mesures de prévention des chutes chez les patientes âgées (programmes d'activité physique, ergonomie du lieu de vie, correction visuelle, adaptation d'un traitement hypotenseur ou hypnotique...) est importante.

5.2. Apports en calcium

Les apports journaliers en calcium recommandés par le Programme national nutrition santé (PNNS) sont de 800–1200 milligrammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait...). Les apports en calcium peuvent être évalués par une enquête alimentaire, un auto-questionnaire fréquentiel est disponible en ligne (<http://www.grio.org>). La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée sans avoir évalué au préalable les apports alimentaires (Grade A).

5.3. Apports en vitamine D

Afin de ne pas majorer les conséquences osseuses des traitements adjuvants du cancer du sein par une insuffisance en vitamine D, il est recommandé d'obtenir une concentration sérique de 25 OH vitamine D optimale pour le tissu osseux. Le seuil optimal est de 30 ng/mL (75 nmol/L), basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein. De plus, différentes études ont montré un risque de rechute du cancer du sein moins important chez les patientes dont la concentration en 25 OH vitamine D est supérieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) [70,71]. Compte tenu de cet objectif thérapeutique, il est recommandé de mesurer la concentration sérique de 25(OH) vitamine D pour adapter le schéma d'attaque de supplémentation en vitamine D (Grade A).

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir une concentration de 25 OH vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A). Il est proposé le schéma posologique suivant [5–9,68,72] :

- si carence en 25 OH vitamine D (< 10 ng/mL) : 4 prises de 100 000 UI de cholestérol (vitamine D3) espacées de 15 jours ;
- si insuffisance en 25 OH vitamine D entre 10 et 20 ng/mL : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- si insuffisance en 25 OH vitamine D entre 20 et 30 ng/mL : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

Les ampoules de 80 000 UI de cholestérol peuvent également être utilisées.

La posologie du traitement d'entretien est habituellement de 800 à 1200 UI/jour (ou aux doses équivalentes de 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois) mais doit être adaptée.

Très récemment, il a été suggéré de privilégier de plus faibles doses de vitamine D, en particulier chez les patients chuteurs, en proposant une ampoule de 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines si la concentration de 25 OHD est < 20 ng/mL, ou 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines chez les patients dont

la concentration de 25 OHD est entre 20 et 30 ng/mL. La posologie d'entretien serait ensuite de 50 000 UI/mois [73].

Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances (Grade A).

Les dérivés di-hydroxylés de la vitamine D ne sont pas recommandés compte tenu, en particulier, du risque d'augmentation de la calciurie (Grade A).

Il est recommandé de répéter une fois au cours du suivi le dosage de 25(OH) vitamine D pour adapter les schémas d'entretien de la supplémentation, en particulier chez les patientes ayant un IMC élevé (accord professionnel).

6. Stratégie d'utilisation des traitements anti-ostéoporotiques

Ces recommandations concernent la prévention et le traitement de la perte osseuse induite par la chimiothérapie, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de LH-RH. Les modalités thérapeutiques sont issues des AMM existantes dans le domaine de l'ostéoporose en France.

La prévention de la perte osseuse dans le cancer du sein par les anti-résorptifs pourrait se doubler d'un enjeu oncologique avec une prévention de la rechute métastatique osseuse et de la survie globale. Pour les bisphosphonates, plusieurs études concernant les bisphosphonates utilisant différents schémas posologiques sont en faveur d'un bénéfice oncologique du traitement adjuvant ; l'ensemble des données individuelles disponibles avec les bisphosphonates, a notamment été repris dans une méta-analyse [74], avec un bénéfice oncologique surtout net chez les femmes ménopausées. Concernant le dénosumab, les résultats des études ne sont pour l'instant pas publiés. Le Comité d'experts n'a pas souhaité se prononcer dans l'immédiat sur l'apport oncologique des traitements anti-résorptifs utilisés en adjuvant dans le cancer du sein.

6.1. Indications d'un traitement anti-ostéoporotique

Il est recommandé de considérer comme à haut risque de fracture justifiant d'un traitement anti-ostéoporotique, les situations suivantes (Fig. 1) :

- antécédent personnel de fracture sévère de faible traumatisme (Grade A) ;
- T-score à un des sites (lombaire, fémoral total ou col fémoral) $\leq -2,5$ en l'absence de fracture sévère (accord professionnel). Ce seuil a été relevé par rapport à celui utilisé chez la femme ménopausée sans cancer du sein tenant compte du risque additionnel de fracture conféré par les traitements adjuvants du cancer du sein et de la diminution de DMO, de l'ordre d'un demi écart-type à 5 ans dans l'étude ATAC ;
- T-score compris entre -1 et $2,5$ lorsque le score FRAX[®] est élevé, c'est-à-dire supérieur au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (accord professionnel).

6.2. Choix du traitement anti-ostéoporotique

Plusieurs essais menés avec les traitements anti-résorptifs (bisphosphonates, dénosumab) ont montré une bonne prévention de la perte osseuse. La plupart des études d'intervention ont été réalisées chez des femmes ménopausées et ont utilisé des critères densitométriques.

Nous disposons de peu de données sur l'incidence fracturaire qui est cependant l'objectif principal de la prise en charge.

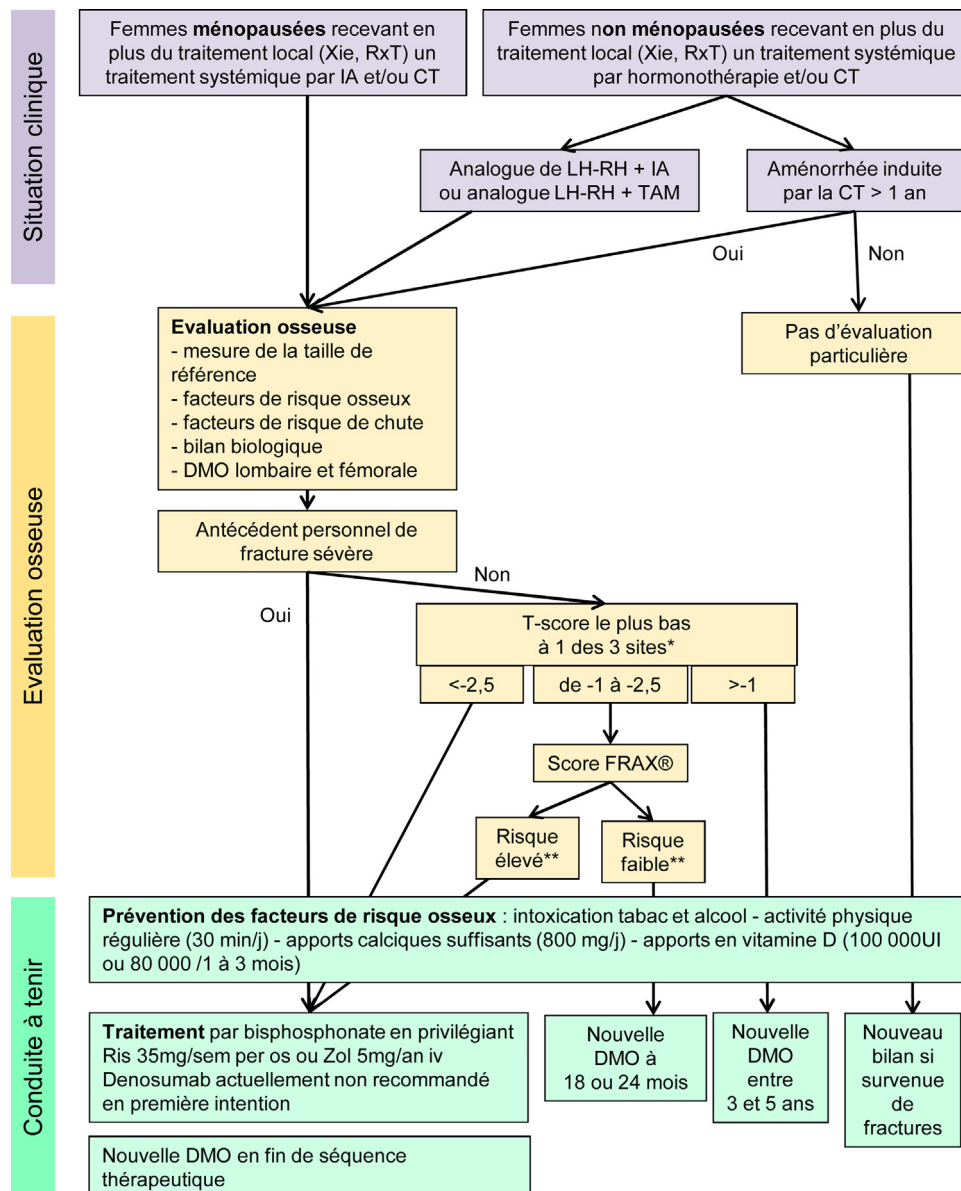


Fig. 1. Recommandations de prise en charge de la perte osseuse induite par les traitements adjuvants du cancer du sein. (* lombaire total, hanche totale ou col ; ** en se référant au seuil recommandé chez la femme ménopausée ; IA : inhibiteur de l'aromatase, CT : chimiothérapie ; RxT : radiothérapie ; Xie : chirurgie ; Ris : risédronate ; Zol : acide zolédronique ; DMO : ostéodensitométrie ; TAM : tamoxifène).

6.2.1. Efficacité des traitements pour la prévention et le traitement chez les patientes recevant une hormonothérapie adjuvante ou une chimiothérapie

6.2.1.1. En cas d'hormonothérapie adjuvante. Plusieurs bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse et le dénosumab ont montré leur efficacité pour prévenir la perte osseuse induite par les inhibiteurs d'aromatase en adjuvant dans le cancer du sein (Tableaux 2 et 3) ; quelques études ont également été effectuées chez des patientes traitées par tamoxifène et analogues de la LH-RH. Une diminution du risque de fractures a été rapportée avec le dénosumab chez des patientes traitées par inhibiteur d'aromatase.

En ce qui concerne les bisphosphonates oraux, les données disponibles sont plus nombreuses avec le risédronate. Dans une cohorte ouverte, le sous-groupe des femmes ostéoporotiques ayant un traitement par anastrozole qui a été traité par risédronate (35 mg/sem) n'a pas eu, à 1 an, de perte osseuse fémorale et a présenté au contraire un gain lombaire densitométrique moyen de

4,1 % [75]. Les études IBIS II, SABRE, et ARBI [45,76,77] ont stratifié les groupes de patientes en fonction des résultats de leur densitométrie (T-score) à l'inclusion. Les patientes traitées par anastrozole avec une densité minérale osseuse basse (valeur seuil du T-score à -2,5 pour IBIS II et -2 pour SABRE et ARBI) étaient systématiquement traitées par risédronate (35 mg/sem). Les patientes du groupe intermédiaire étaient randomisées contre placebo. À deux ans dans l'étude SABRE et ARBI et à 3 ans pour l'étude IBIS II, il existait chez les patientes traitées une prévention et même un gain de masse osseuse aux deux sites (lombaire et fémoral). Les résultats d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo chez 109 femmes ayant une masse osseuse basse et recevant anastrozole, létrozole ou exemestane montrent également à 2 ans un effet bénéfique du risédronate sur la masse osseuse [78].

L'alendronate (70 mg/semaine) a été prescrit au cours d'une étude australienne (étude BATMAN) chez 25 femmes recevant de l'anastrozole ayant une ostéoporose et 22 ayant une DMO comprise entre -1 et -2,5 (11 patientes ayant débuté le traitement

Tableau 2

Principales études concernant l'effet densitométrique des bisphosphonates oraux chez les femmes recevant un traitement inhibiteur de l'aromatase.

Traitements [référence étude] et posologie	Nombre de patientes (n) et durée	Variations de la DMO (%)					
		Rachis lombaire			Hanche totale		
		Trait	PBO	p	Trait	PBO	p
Risedronate [75] 35 mg/semaine	n = 15 (étude ouverte) (1 an)	+4,1		0,008	+1,8		0,131
Risedronate [76] 35 mg/semaine po	groupe DMO intermédiaire (n = 114)	+2,2	–1,8	< 0,0001	+1,8	–1,1	< 0,0001
	groupe haut risque (n = 33) : (2 ans)	+3,0			+2,0		
Risedronate [77] 35 mg/semaine po	groupe DMO intermédiaire (n = 70)	+5,7	–1,5	0,006	+1,6	–3,9	0,037
	groupe haut risque (n = 93) : (2 ans)	+6,6			–1,9		
Risedronate [45] 35 mg/semaine po	groupe DMO intermédiaire (n = 150) :	+1,1	–2,6	< 0,0001	–0,7	–3,5	0,0001
	groupe haut risque (n = 46) : (3 ans)	+1,2			+0,3		
Risedronate [78] 35 mg/semaine po	n = 109 (2 ans)	+2,3	–1,7	< 0,0001	+0,6	–2,7	< 0,0001
Alendronate [79] 70 mg/semaine	Groupe ostéoporotique (n = 22) (3 ans)	+15,6			+ 5,6		
Ibandronate [81] 150 mg/mois po	Groupe DMO intermédiaire (n = 50) (2 ans)	+2,98	–3,2	< 0,01	+ 0,6	–3,9	< 0,01
	Groupe ostéoporotique n = 11 à 2 ans :	+3,03			+3,18		
	n = 9 à 5 ans :	+9,65			+2,72		

Trait : traitement actif ; PBO : placebo.

Tableau 3

Principales études concernant l'effet densitométrique des traitements inhibiteurs de la résorption injectables chez les femmes recevant un traitement inhibiteur de l'aromatase.

Traitements [référence étude] et posologie	Nombre de patientes (n) et durée	Variations de la DMO (%)					
		Rachis lombaire			Hanche totale		
		Trait	PBO ou pas Trait	p	Trait	PBO ou pas Trait	p
Acide zolédronique [85] 4 mg IV/6 M	n = 107 (3 ans)	+3,8	–8,2	< 0,0001	+1,8	–6,8	< 0,0001
Acide zolédronique [89] 4 mg IV/6 M	n = 602 Trait d'emblée	+6,2	–5,2	< 0,0001	+2,6	–6,13	< 0,0001
	Trait différé (5 ans)	–2,4			–4,1		
Acide zolédronique [91] 4 mg IV/6 M	n = 1065 Trait d'emblée	+4,3		< 0,0001	+1,6		< 0,0001
	Trait différé (5 ans)	–5,4			–4,2		
Acide zolédronique [94] 4 mg IV/6 M	n = 527 Trait d'emblée	+2,7		< 0,0001	–1,72		< 0,0001
	Trait différé (1 an)	–2,7			–1,59		
Acide zolédronique [93] 4 mg IV/6 M	n = 199 Trait d'emblée	+2,9		< 0,001	+2,0		< 0,001
	Trait différé (1 an)	–2,0			–2,4		
Acide zolédronique [96] 4 mg IV/6 M	n = 558 Trait d'emblée	+4,9		< 0,001	+1,2		< 0,001
	Trait différé (2 ans)	–2,2			–3,3		
Denosumab [97] 60 mg sous-cut/6 M	n = 252 (2 ans)	D = +7,6 %		< 0,0001	D = +4,7 %		< 0,0001
Denosumab [59] 60 mg sous cut/6 M	n = 3420 (3 ans)	+7,3	–2,75	< 0,0001	+4,6	–3,3	< 0,0001

Trait : traitement actif ; PBO : placebo ; D = différence entre groupe traité et PBO en %.

Tableau 4

Effets des bisphosphonates sur la perte osseuse induite par la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées.

Traitements versus placebo	[référence étude]	Posologie	Durée (n)	Résultats
<i>Clodronate</i>	Vehmanen [99] Powles [100] Saarto [101]	1,5 g IV/cure 1600 mg/j PO 1600 mg/j PO 3 ans	7 cures (n = 45) 2 ans (n = 311) À 2 ans (n = 148)	Différence de perte osseuse lombaire NS Prévention de la perte osseuse lombaire et fémorale Diminution de la perte osseuse lombaire et fémorale (–2,2 % vs –5,9 % au niveau lombaire ; p = 0,0005 et +0,9 vs –2,0 % à HT ; p = 0,017)
	Velmanen [102]	1600 mg/j PO 3 ans	À 3 ans et 5 ans (n = 73)	Diminution de la perte osseuse seulement lombaire (–3 % vs –7,4 % ; p = 0,003) ; perte osseuse restant moins importante à 5 ans au niveau lombaire, 2 ans après arrêt du clodronate
<i>Pamidronate</i>	Saarto [103] Fuleihan [104]	1600 mg/j PO 3 ans 60 mg IV/3 mois	À 10 ans 1 an (n = 40)	Moins d'ostéoporose induite à 10 ans Gain lombaire et fémoral quand aménorrhée induite (+0,95 % vs –4,0 % au niveau lombaire ; p = 0,03 et +1,2 vs –4,0 % à HT ; p = 0,003) ; NS quand pas d'aménorrhée
				NS (–4,3 % vs –5,4 % au niveau lombaire ; p = 0,18 et –2,7 % vs –3,4 % à HT ; p = 0,40) Nombreux perdus de vue (21 %)
<i>Risédrone</i>	Hines [105]	35 mg/sem PO	1 an (n = 216)	Gain de masse osseuse pendant le traitement (différence de 2,5 % au niveau lombaire ; p = 0,041 et 2,6 % au col fémoral ; p = 0,029)
	Delmas [106]	30 mg/j PO pendant 2, puis 10 semaines sans (8 cycles de 12 semaines)	2 ans (n = 53)	Perte osseuse l'année après l'arrêt (année 3)
<i>Acide zolédronique</i>	Hershman [107]	4 mg IV/3 mois	1 an (n = 101)	Prévention de la perte osseuse (–0,6 % vs –4,4 % au niveau lombaire et –0,12 % vs –2,1 % à HT ; p < 0,0001)
<i>Études de stratégie</i> <i>Acide zolédronique</i>	Shapiro [108]	4 mg IV/3 mois (8 perfusions)	2 ans (n = 302)	Bras immédiat vs bras différé de 1 an À 1 an, prévention de la perte osseuse (+1,4 % vs –5,5 % au niveau lombaire ; p < 0,001) y compris chez les femmes ayant une aménorrhée induite (+1,2 % vs –6,7 % au niveau lombaire ; p < 0,001)
	Kim [109]	4 mg IV/6 mois (8 perfusions)	4 ans (n = 112)	Bras immédiat vs bras différé uniquement si fracture ou T-score < –2,5 Bénéfice du traitement immédiat : –1,1 % vs –7,5 % en lombaire (p < 0,001) ; 1,1 % vs –3,4 % à la HT (p < 0,001)

n = nombre de patientes ; HT = hanche totale ; NS = non significatif.

dans les 18 premiers mois et 11 patientes plus tard) ; à 3 ans la DMO a augmenté de façon significative par rapport aux valeurs initiales dans le groupe ayant une ostéoporose au niveau lombaire et fémorale, et au niveau lombaire chez les patientes avec un T-score entre –2,5 et –1 traitées précocement. Les effectifs de cette étude sont cependant très faibles [79]. Une autre courte étude rapporte un effet bénéfique avec l'alendronate au niveau lombaire chez des femmes recevant un inhibiteur d'aromatase mais il s'agit d'une étude de 24 semaines menée chez 98 femmes ménopausées coréennes avec un traitement journalier d'un comprimé associant alendronate 5 mg et 0,5 µg de calcitriol [80].

Dans l'étude ARIBON, à 2 ans, les patientes recevant de l'anastrozole ayant un T-score intermédiaire (entre –1 et –2,5) traitées par ibandronate (150 mg/mois per os) ont eu un gain significatif de DMO par rapport au groupe placebo de 2,98 % en lombaire et 0,60 % à la hanche totale versus une perte de DMO respectivement de 3,22 % et 3,90 % dans le groupe placebo (p < 0,01) [81]. Un faible nombre de patientes ostéoporotiques a été traité également par ibandronate dans cette étude avec des gains de masse osseuse à 2 et 5 ans. Les traitements par ibandronate ne sont cependant plus remboursés en France dans la prise en charge de l'ostéoporose.

À noter également que le clodronate à la dose de 1600 mg/j pendant 3 ans chez des femmes ménopausées traitées par hormonothérapie (tamoxifène ou torémifène) a montré une prévention de la perte osseuse aux deux sites [82]. Le clodronate n'a cependant pas d'AMM pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.

Deux approches différentes ont été développées avec les traitements par acide zolédronique :

- la première a consisté à randomiser l'acide zolédronique (4 mg IV/3 mois) contre placebo comme dans l'étude ProBONE II [83,84] chez des femmes préménopausées traitées par hormonothérapie et/ou chimiothérapie. Après 2 ans de traitement (soit 8

perfusions), il existait un gain de DMO dans le groupe traité de 3,1 % au niveau lombaire et 1,3 % à la hanche totale versus une diminution de DMO respectivement de 6,4 % et 4,0 % (p < 0,0001) dans le groupe placebo. D'autres études avec des doses uniquement semestrielles ont montré aussi leur efficacité chez des femmes ménopausées coréennes traitées par inhibiteur de l'aromatase [85] et chez les femmes préménopausées recevant un analogue de LH-RH (Goséréline) dans l'étude ABCSG12 [86,87] ;

- l'autre approche était plus stratégique dans d'autres études (études Z-FAST en Amérique du Nord, ZO-FAST en Europe, E-ZO-FAST incluant aussi des pays d'Amérique latine, d'Afrique et d'Asie, étude japonaise et étude N03CC) [88–96] en débutant l'acide zolédronique chez les femmes ménopausées soit d'emblée à l'instauration d'un inhibiteur de l'aromatase (létrozole) (un grand nombre de patientes avec un T-score > –1 a reçu un traitement d'emblée) soit de façon différée lorsque les patientes présentaient une fracture ou une baisse de la DMO avec un T-score < –2 au cours du suivi. Ces études offrent jusqu'à cinq ans de suivi et ont été stratifiées sur l'existence d'une chimiothérapie adjuvante. Ces études montrent toutes un bénéfice densitométrique du traitement immédiat y compris chez les femmes récemment ménopausées. Dans l'étude N03CC, l'hormonothérapie était en 2 temps avec d'abord du tamoxifène seul puis la randomisation acide zolédronique versus placebo au moment du passage au létrozole [94,95]. À 5 ans, malgré un grand nombre de sorties d'étude, il existait, dans le bras non traité, 4 fois plus de patientes avec une perte osseuse de 5 % au niveau lombaire (3 fois plus de 10 %) au cours du suivi et près de 6 fois plus au niveau fémoral (46 % vs 7,6 %).

Malgré des suivis assez prolongés, il n'existait pas dans ces études de différence en termes de fractures ; ces études n'étaient cependant pas conçues pour pouvoir répondre à un tel critère.

En ce qui concerne le dénosumab, une première étude randomisée avec ce traitement (60 mg SC/6 mois) a été réalisée versus placebo chez 252 femmes ménopausées recevant un traitement par inhibiteur d'aromatase et ayant une DMO intermédiaire avec un T-score entre -1 et $-2,5$, 63 % ayant reçu une chimiothérapie [97,98]. À un an, le dénosumab a prévenu la perte osseuse induite avec un gain lombaire de 4,8 % versus $-0,7$ % avec le placebo ($p < 0,0001$) (différence de DMO entre les 2 groupes de 5,5 %) ; à 24 mois la différence de DMO entre les 2 groupes était au niveau lombaire de 7,6 %, de 4,7 % à la hanche totale, de 3,6 % au col fémoral et de 6,1 % au tiers distal du radius ($p < 0,0001$). Les gains de DMO étaient similaires quels que soient la durée de prise antérieure d'inhibiteur d'aromatase et l'inhibiteur d'aromatase utilisé, la prise antérieure ou non de tamoxifène.

L'étude ABCSG18 menée chez 3420 patientes recevant un inhibiteur d'aromatase a démontré l'efficacité antifracturaire du dénosumab avec une réduction du risque de fractures cliniques de 50 % (délai jusqu'à l'apparition de la première fracture clinique : HR = 0,50 (0,39–0,65) $p < 0,0001$) dans le groupe traité par rapport au placebo [59]. L'incidence fracturaire estimée était de 5 % vs 9,6 % à 36 mois et de 11 % vs 26,2 % à 84 mois.

Cette étude pose la question de la durée du traitement par dénosumab et de ses modalités d'arrêt.

6.2.1.2. En cas de chimiothérapie adjuvante chez les femmes préménopausées. Il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature concernant la prévention par le dénosumab de la perte osseuse induite par la chimiothérapie chez les femmes préménopausées.

Concernant les bisphosphonates, les études ont été réalisées avec le clodronate [98–103], le pamidronate [104], le risédronate [105,106] et l'acide zolédronique versus placebo dès l'instauration du traitement [107]. Il faut noter que clodronate et pamidronate n'ont pas d'AMM dans le cadre de prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Deux études de stratégie sont disponibles avec l'acide zolédronique dans lesquelles toutes les femmes sont traitées soit immédiatement soit de façon différée [108,109]. S'agissant de femmes jeunes, les études sont souvent stratifiées sur l'utilisation du tamoxifène.

Toutes les données disponibles sont densitométriques et il n'y a pas d'information sur l'incidence fracturaire.

Ces études sont synthétisées dans le [Tableau 4](#).

6.2.2. Recommandations

Le risédronate, l'alendronate ou l'acide zolédronique peuvent être prescrits.

Il est recommandé d'utiliser en première séquence thérapeutique du risédronate 35 mg en prise hebdomadaire. L'alendronate peut également être utilisé mais nous disposons de moins de données bibliographiques dans le cancer du sein le concernant. Sur la base de la littérature, une alternative logique pourrait être l'acide zolédronique 4 mg/6 mois mais ce schéma reste pour l'instant hors AMM et non remboursé. Il est donc recommandé comme dans l'ostéoporose postménopausique d'utiliser l'acide zolédronique 5 mg en perfusion annuelle (accord professionnel).

Une évaluation entre 2 et 3 ans doit être réalisée et la poursuite du traitement discutée en fonction des résultats obtenus à la fin de cette première séquence [69].

Au vu des résultats publiés avec le dénosumab, une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois pourrait être une alternative chez les femmes ménopausées mais ne peut être recommandé en l'absence d'AMM dans cette population et d'étude à long terme après l'arrêt de ce traitement dans cette population (accord professionnel). Il ne peut être discuté qu'en deuxième intention et un relais par bisphosphonate à la fin de la séquence

thérapeutique doit être prévu, en raison du rebond de résorption osseuse survenant à l'arrêt d'un traitement par dénosumab.

En l'absence d'étude spécifique dans cette population et par prudence quant à l'effet de ce traitement sur les cellules tumorales, le téraparatide n'est pas proposé dans ces recommandations, même en l'absence de radiothérapie (accord professionnel).

6.3. Recours au spécialiste

Il est recommandé d'adresser les patientes à un médecin connaissant la prise en charge des pathologies osseuses dans les conditions suivantes :

- en cas d'antécédent de fracture sévère ;
- lorsque la décision thérapeutique est difficile (T-score proche de $-2,5$, fracture sévère et T-score > -1 , antécédent de fracture non sévère, perte osseuse rapide au début du traitement. . .) ;
- en situation d'échec thérapeutique.

7. Suivi des patientes

7.1. Évaluation de l'adhésion au traitement

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale. Le choix du traitement et du mode d'administration seront discutés avec la patiente de manière à faciliter l'adhésion du traitement. Pour vérifier l'adhésion, le suivi clinique peut-être suffisant (Accord professionnel).

7.2. Place de la mesure de DMO au cours du suivi

Un contrôle de la DMO est à réaliser à la fin de la séquence thérapeutique du traitement anti-ostéoporotique.

En l'absence de traitement et compte tenu de la perte osseuse induite par les traitements du cancer du sein, il est recommandé de réévaluer régulièrement le risque de fracture des patientes, avec notamment un contrôle de la mesure de DMO (accord professionnel). La date de ce contrôle tiendra compte des différents facteurs de risque de fracture et des résultats de la mesure initiale de DMO (accord professionnel) ([Fig. 1](#)).

7.3. Place des marqueurs du remodelage osseux au cours du suivi

En cas d'utilisation d'un traitement anti-ostéoporotique, le dosage d'un marqueur de résorption osseuse tel que le CTX sérique peut être réalisé au sixième mois de traitement ; il doit être dans les normes de la femme non ménopausée signifiant l'effet pharmacologique du traitement. Dans le cas contraire, il est nécessaire de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement avant d'envisager un changement de traitement. Pour être correctement interprété, le marqueur du remodelage doit être dosé le matin, à jeun, à plus de 6 mois d'un épisode fracturaire (accord professionnel). Le niveau de preuve de l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans l'amélioration de l'adhésion au traitement est faible.

7.4. Autres mesures de suivi au cours du traitement

Il est important de mesurer la taille à chaque visite de suivi ou au moins une fois par an : les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La perte de taille est un témoin non spécifique de pathologie rachidienne et peut justifier la réalisation d'une imagerie rachidienne (radiographie ou VFA) (Accord professionnel). L'évaluation morphologique du rachis est

indiquée s'il existe des rachialgies ou une diminution de taille $\geq$ 2 cm au cours du suivi.

7.5. Les critères d'arrêt des traitements

L'arrêt du traitement anti-ostéoporotique peut se discuter après une première séquence thérapeutique si tous les critères suivants sont présents :

- absence de fracture de faible traumatisme sous traitement ;
- absence de nouveaux facteurs de risque ;
- pas de diminution significative de la DMO $> 0,03 \text{ g/cm}^2$ au rachis ou à la hanche ;
- et en cas de fracture sévère, chez une patiente avec un T-score fémoral de fin de traitement au moins égal à $-2,5$.

Dans tous les cas, la décision d'arrêt du traitement anti-ostéoporotique repose sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice–risque (accord professionnel).

7.6. Situation d'échec thérapeutique

En cas de perte osseuse significative ou de survenue de fracture chez une patiente recevant un traitement adjuvant du cancer du sein et un traitement anti-ostéoporotique, il convient de :

- s'assurer de l'absence de métastase osseuse ;
- s'assurer de la bonne observance du traitement ;
- de rechercher de nouveaux facteurs de risque de fracture.

L'avis d'un spécialiste de pathologies osseuses est souhaitable.

8. Tolérance des traitements

Le risque de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires sous traitement par bisphosphonates administré dans le cadre de la prévention ou du traitement de l'ostéoporose est faible (entre 0,001 % et 0,10 %) tout comme celui de fracture atypique. Néanmoins ces effets secondaires devront être exposés aux patientes. Le risque augmente de manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée. Les données actuelles ne remettent pas en question le rapport bénéfice/risque du traitement. Un suivi buccodentaire régulier et des mesures d'hygiène buccodentaires rigoureuses sont recommandés en suivant les recommandations établies par la société française de stomatologie, de chirurgie maxillofaciale et de chirurgie orale [110]. Les patientes doivent également être prévenues d'effets secondaires rares, tels que les uvéites.

Déclaration de liens d'intérêts

BB, JB, CC, JM HL, RMJ, PK, AL, JP déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

CBC : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Lilly, Amgen, Expanscience.

KB : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires : Amgen, Lilly, Kyowa Kirin International, MSD, UCB.

BC : honoraires en tant qu'expert ou orateur : Amgen, Expanscience, Ferring, Lilly, MSD, Medtronic, Meda, Roche diagnostics ; soutien financier pour des programmes de recherche : Amgen, Novartis, Servier.

CH : honoraires en tant qu'expert ou orateur : Amgen, Ipsen, Astellas, Janssen, Roche, Sanofi.

EL : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour les laboratoires Amgen, Expanscience, Lilly, MSD ; soutien financier pour des

programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Abbvie, Amgen, Lilly, MSD, UCB.

DM : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour les laboratoires Amgen Archimedes, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Vifor.

FT : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour Amgen, Teva, Theramex.

MHV : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour Amgen, Keocyt, Bioprojet.

FD : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires : Abbot, Alexion, Amgen, BMS, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier.

Remerciements

Les auteurs remercient le groupe de lecture composé de : Jean-Jaques Body (service de médecine interne, Bruxelles), Fadila Farsi (service d'oncologie, Lyon), Pascal Guggenbuhl (service de rhumatologie, Rennes), Jean-Léon Lagrange (service d'oncologie radiothérapique, Créteil), Erick Legrand (service de rhumatologie, Angers), Christian Marcelli (service de rhumatologie, Caen), Laurence Vanlemmens (service d'oncologie, Lille).

Références

- [1] Les cancers en France/Edition 2017. Institut National du Cancer. <http://www.e-cancer.fr>.
- [2] Guide-Affection de longue durée. Cancer du sein. HAS/INCa 2010. <http://www.has-sante.fr>.
- [3] Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Res 2014;16:206.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015;386:1341–52.
- [5] Debais F, Tubiana M, Perrot S. Cancer du sein et ostéoporose. Recommandations pour la pratique clinique : Nice, Saint-Paul de Vence 2009 cancers du sein et soins de support. Oncologie 2009;11:733–47.
- [6] Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. Ann Oncol 2008;19:1407–16.
- [7] Hadji P, Gnani M, Body JJ, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? Cancer Treat Rev 2012;38:798–806.
- [8] Rizzoli R, Body JJ, de Censi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. Osteoporos Int 2012;23:2567–76.
- [9] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN task force report: bone health in cancer care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:S1–50.
- [10] Cauley JA, Song J, Dowsett SA, et al. Risk factors for breast cancer in older women: the relative contribution of bone mineral density and other established risk factors. Breast Cancer Res Treat 2007;102:181–8.
- [11] Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE, et al. Bone mineral density and breast cancer risk in postmenopausal women. J Clin Epidemiol 2001;54:417–22.
- [12] van der Klift M, de Laet CE, Coebergh JW, et al. Bone mineral density and the risk of breast cancer: the Rotterdam Study. Bone 2003;32:211–6.
- [13] Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. JAMA 1996;276:1404–8.
- [14] Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, et al. Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. J Natl Cancer Inst 2001;93:930–6.
- [15] Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, et al. Bone mass density and risk of breast cancer and survival in older women. Eur J Epidemiol 2004;19:785–92.
- [16] Ganry O, Peng J, Dubreuil A. Is there a reduced risk of breast cancer among women with hip fractures? Eur J Epidemiol 1999;15:313–5.
- [17] Olsson H, Hagglund G. Reduced cancer morbidity and mortality in a prospective cohort of women with distal forearm fractures. Am J Epidemiol 1992;136:422–7.
- [18] Chen Z, Maricic M, Bassford TL, et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med 2005;165:552–8.
- [19] Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer 1999;79:1179–81.
- [20] Bouvard B, Hoppe E, Soulie P, et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol 2012;23:1151–6.
- [21] Kwan ML, Lo JC, Tang L, et al. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors. PLoS One 2014;9:e111477.
- [22] Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Breast 2012;21:95–101.

- [23] Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990;61:308–10.
- [24] Vehmanen LK, Elomaa I, Blomqvist CP, et al. The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breast cancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2014;53:75–9.
- [25] Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, et al. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1998;16:6–11.
- [26] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769–79.
- [27] Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575–9.
- [28] Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:245–51.
- [29] 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 randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1341–7.
- [30] Cameron DA, Douglas S, Brown JE, et al. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:805–14.
- [31] 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.
- [32] Hadji P, Ziller M, Maskow C, et al. The influence of chemotherapy on bone mineral density, quantitative ultrasonometry and bone turnover in pre-menopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:3205–12.
- [33] Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. 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.
- [34] Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–7.
- [35] Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006;21:1215–23.
- [36] Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60–2.
- [37] Hadji P, Asmar L, van Nes JG, et al. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1015–25.
- [38] Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 2009;20:1203–9.
- [39] Jones S, Stokoe C, Sborov M, et al. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:527–32.
- [40] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398–404.
- [41] Lønning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126–37.
- [42] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–27.
- [43] Gonnelli S, Cadiri A, Caffarelli C, et al. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 2007;40:205–10.
- [44] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262–71.
- [45] Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risendronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1460–8.
- [46] Cheung AM, Tile L, Cardew S, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:275–84.
- [47] Eastell R, Adams J, Clack G, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Ann Oncol* 2011;22:857–62.
- [48] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:153–61.
- [49] Geisler J, Lønning PE, Krag LE, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006;42:2968–75.
- [50] Goss PE, Qi S, Josse RG, et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004;34:384–92.
- [51] Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Breast* 2009;18:159–64.
- [52] Aihara T, Suemasu K, Takei H, et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy. *Oncology* 2010;79:376–81.
- [53] McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2007;43:2523–31.
- [54] Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489–98.
- [55] Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–62.
- [56] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965–71.
- [57] Jakesz R, Greil R, Gnani M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845–53.
- [58] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138–47.
- [59] Gnani M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433–43.
- [60] Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78–84.
- [61] 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.
- [62] Ward RL, Morgan G, Dalley D, et al. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993;22:87–94.
- [63] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675–80.
- [64] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2008;82:334–40.
- [65] Cooke AL, Metge C, Lix L, et al. Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5227–32.
- [66] Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3694–9.
- [67] Blüch D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21.
- [68] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
- [69] Briot K, Roux Ch, Thomas T, et al. 2018 update of French Recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2018;85:519–30.
- [70] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3757–63.
- [71] Vrieling A, Hein R, Abbas S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R74.
- [72] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673–8.
- [73] Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, et al. Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: recent data and news practices. *Joint Bone Spine* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.04.004>.
- [74] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353–61.
- [75] Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346–52.

- [76] Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risendronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010;28:967–75.
- [77] Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risendronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010;12:R24.
- [78] Greenspan SL, Vujevich KT, Brufsky A, et al. Prevention of bone loss with risendronate in breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int* 2015;26:1857–64.
- [79] Lomax AJ, Yee Yap S, White K, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN trial. *J Bone Oncol* 2013;2:145–53.
- [80] Rhee Y, Song K, Park S, et al. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil®) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr J* 2013;60:167–72.
- [81] Lester JE, Dodwell D, Brown JE, et al. Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate: final 5 year results from the ARIBON study. *J Bone Oncol* 2012;1:57–62.
- [82] Saarto T, Vehmanen L, Elomaa I, et al. The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1047–51.
- [83] Hadji P, Kauka A, Ziller M, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. *Osteoporos Int* 2014;25:1369–78.
- [84] Kalder M, Kyvernitis I, Albert US, et al. Effects of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: results of the ProBONE II substudy. *Osteoporos Int* 2015;26:353–60.
- [85] Lee SA, Hwang SH, Ahn SG, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density during aromatase inhibitor treatment of Korean postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:863–70.
- [86] Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820–8.
- [87] Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, 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* 2008;9:840–9.
- [88] Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829–36.
- [89] Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118:1192–201.
- [90] Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001–10.
- [91] Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013;24:398–405.
- [92] Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010;21:2188–94.
- [93] Takahashi S, Iwase T, Kohno N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:685–93.
- [94] Lombart A, Frassoldati A, Pajja O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–8.
- [95] Wagner-Johnston ND, Sloan JA, Liu H, et al. 5-year follow-up of a randomized controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial. *Cancer* 2015;121:2537–43.
- [96] Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603–9.
- [97] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:81–7.
- [98] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875–82.
- [99] Vehmanen L, Saarto T, Risteli J, et al. Short-term intermittent intravenous clodronate in the prevention of bone loss related to chemotherapy-induced ovarian failure. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87:181–8.
- [100] Powles TJ, McCloskey E, Paterson AHG, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:704–8.
- [101] Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patient. *J Clin Oncol* 1997;15:3141–7.
- [102] 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 effects of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001;37:2373–8.
- [103] Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, et al. Ten-year follow-up of 3 years of oral adjuvant clodronate therapy shows significant prevention of osteoporosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4289–95.
- [104] Fuleihan GH, Salamoun M, Mourad YA, et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3209–14.
- [105] Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risendronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1047–53.
- [106] Delmas PD, Balena R, Confavreux E, et al. Bisphosphonate risendronate 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.
- [107] Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4739–45.
- [108] Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer* 2011;47:683–9.
- [109] Kim JE, Ahn JH, Jung KH, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women with early breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a phase III trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-BR06-01). *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:99–106.
- [110] Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2013, <http://www.sfscmfco.fr> 2013.