

EFFETS OSSEUX DES TRAITEMENTS ADJUVANTS DU CANCER DU SEIN

Dr Jean-Michel POUILLES,
UF Ménopause, Maladies Osseuses et Métaboliques
Hôpital Paule de Viguier, Toulouse Cedex 9.

Le cancer du sein reste le plus fréquent des cancers féminins avec 40000 nouveaux cas par an et 11000 décès. L'amélioration du dépistage et les progrès thérapeutiques, notamment le recours après chirurgie initiale à des traitements adjuvants, ont permis d'en améliorer le pronostic. Certains de ces traitements hormonaux et chimiothérapeutiques peuvent exposer à un risque accru d'ostéoporose à côté des complications osseuses propres à ce cancer très ostéophile.

1- Les traitements adjuvants hormonaux

De par leur principe, qui est d'induire un état de carence profond et prolongé en estrogènes, ils vont modifier le métabolisme osseux, en raison du rôle essentiel joué par les stéroïdes sexuels à tous les âges de la vie, dans le maintien de l'homéostasie calcique.

Le tamoxifène est largement utilisé en traitement adjuvant des tumeurs mammaires possédant des récepteurs aux estrogènes. Son impact dépend du statut hormonal. Avant la ménopause, il se comporte au niveau osseux comme un anti-estrogène et est responsable d'une perte osseuse. Il a par contre après la ménopause une action estrogénique faible et plusieurs travaux ont montré un maintien de la densité osseuse vertébrale des femmes ménopausées recevant du tamoxifène (1). L'effet sur l'os cortical (radius, fémur) est moins net. Une tendance à la réduction des fractures ostéoporotiques a été rapporté mais n'est pas formellement démontrée.

Les inhibiteurs de l'aromatase. Il en existe 2 types selon leur structure et leur mode d'action. Les inhibiteurs irréversibles de structure stéroïdienne (*exemestane*) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (*anastrozole*, *létrazole*). Ils agissent en inhibant la production résiduelle d'estrogènes provenant après la ménopause de l'aromatase des androgènes au niveau de différents tissus dont l'os. Ils induisent dans 15 à 30% des cas des phénomènes d'arthro-myalgies de mécanisme inconnu (effet classe). Une augmentation significative des fractures ostéoporotiques ainsi que du taux de perte osseuse vertébrale et fémorale a été démontré pour l'anastrozole comparativement au tamoxifène dans une étude randomisée (2). Néanmoins, l'incidence fracturaire dans le groupe recevant l'anastrozole restait faible et ne semblait plus augmenter au delà de 2 ans de traitement. Un taux plus élevé de diagnostic d'ostéoporose a également été rapporté dans les essais thérapeutiques conduits avec le létrazole (3) et l'exemestane (4). Ces données restent fragmentaires et des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser l'impact osseux réel de ces traitements de plus en plus prescrits.

2- Les chimiothérapies adjuvantes

Administrées avant la ménopause, elles altèrent le fonctionnement ovarien de par leur effet cytotoxique folliculaire. La toxicité gonadique va dépendre du type de produit (agents alkylants) et de l'âge de la patiente. Soixante dix à 90% des femmes de plus de 40 ans vont développer une aménorrhée rapide et généralement irréversible après protocole CMF, contre 10 à 40% avant 40 ans. Cette ménopause iatrogène est à l'origine d'une perte osseuse rapide et importante à un taux 2 à 3 fois supérieur à celui d'une ménopause naturelle (5). Elle induit très probablement un risque fracturaire accru comme en témoigne le suivi d'un groupe de 352 femmes atteintes d'un cancer du sein, montrant une incidence de tassements vertébraux ostéoporotiques près de 3 fois supérieure à celle de la population générale (6). A contrario, aucune perte osseuse n'est mise en évidence lorsque la chimiothérapie laisse persister des cycles menstruels. De même, l'impact osseux apparaît beaucoup plus limité en situation de carence estrogénique post-ménopausique.

3- Prévention de l'ostéoporose des traitements adjuvants

Très peu d'essais cliniques ont été conduits dans cette indication. Deux études randomisées (7,8) contre placebo ont évalué l'intérêt du clodronate (1600 mg/j per os) en prévention de la perte osseuse de femmes non ménopausées recevant une chimiothérapie pour cancer mammaire non métastatique. Ce bisphosphonate a réduit de 40 à 50% la perte osseuse vertébrale et fémorale comparativement au placebo après 2 ans avec un effet rémanent à l'arrêt. Le risédronate prescrit de manière séquentielle à la posologie de 30 mg/j 15 jours par trimestre pendant 2 ans, a prévenu la perte osseuse vertébrale

mais non fémorale de femmes jeunes ménopausées après une chimiothérapie pour cancer du sein (9). Le tamoxifène, dans cette même étude a réduit la perte osseuse vertébrale mais avec une efficacité inférieure à celle du risédronate. Plusieurs essais thérapeutiques basés sur les bisphosphonates de dernière génération sont en cours de validation en prévention de l'ostéoporose des femmes recevant un traitement adjuvant pour un cancer du sein.

4- Conclusions

Le risque individuel d'ostéoporose, après un cancer du sein, est variable et va dépendre du statut osseux au moment du diagnostic (densités osseuses souvent élevées dans cette population), de sa survenue avant ou après la ménopause, des traitements reçus ainsi que de l'évolutivité propre du cancer. Les chimiothérapies adjuvantes en pré-ménopause exposent à une perte osseuse rapide et à un risque fracturaire accru lorsqu'elles induisent une aménorrhée. Les anti-aromatases prescrits en post-ménopause pourraient augmenter légèrement le taux de fractures ostéoporotiques. Toute femme recevant un traitement adjuvant devrait bénéficier d'une évaluation de son risque d'ostéoporose basée sur la recherche des facteurs cliniques de risque et sur une ostéodensitométrie. Un traitement par bisphosphonates est à discuter en situation de risque élevé.

Références

- 1- 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
- 2- ATAC Trialist's Group. Anastrozole 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 : 2131-39.
- 3- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised 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.
- 4- 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.
- 5- Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003 ; 30 : 763-75.
- 6- 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.
- 7- 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 : 1341-47.
- 8- 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.
- 9- 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.

mise à jour : 8 février 2005