

La vie après un cancer du sein : quelle guérison ?

Séquelles ostéo-articulaires des traitements

Musculoskeletal symptoms after breast cancer treatments

Mots-clés : Douleurs musculo-articulaires – Ostéoporose – Antiestrogènes – Antiaromatases.

Keywords: *Musculoskeletal symptoms – Bone loss – Antiestrogens – Aromatase inhibitors.*

L. Mauriac*, M. Debled*

La guérison d'un cancer du sein non métastatique reste une priorité, espérée par toute patiente. L'évaluation de cette hypothèse pronostique est du ressort de l'équipe médicale oncologique. La guérison peut se définir comme la disparition des signes et symptômes d'une maladie et le retour à la santé; l'OMS définit la guérison comme un "état de complet bien-être physique, mental et social" (1946). Cela passe par un minimum de séquelles physiques et suppose que le malade retrouve son statut et reprenne ses activités initiales: il retrouve sa place et ses responsabilités dans son entourage et dans la société.

Les séquelles ostéo-articulaires secondaires aux traitements peuvent être liées directement à la toxicité des thérapeutiques adjuvantes, mais aussi aux changements hormonaux qu'elles auront engendrés. Si la chimiothérapie adjuvante a une durée limitée dans le temps (en général 4,5 mois), les désordres qui en découlent peuvent être pérennes. À l'inverse, l'hormonothérapie adjuvante s'administre sur le long terme (en général 5 années) avec, là aussi, des désordres parfois durables, voire définitifs. Les conséquences ostéo-articulaires vont donc varier selon l'âge (état hormonal), la durée et le type de traitements adjuvants administrés. Par définition, les séquelles apparaissent après la maladie et son traitement. Dans le cancer du sein, la prolongation des traitements hormonaux après le traitement locorégional et la chimiothérapie adjuvante fait que la femme peut se considérer comme guérie alors même qu'elle reçoit encore un traitement hormonal adjuvant; les manifestations ostéo-articulaires survenant dans cette période peuvent donc être catégorisées comme des séquelles qui seront décrites ici. En revanche, la rémanence de ces troubles au-delà des années de traitement hormonal n'est pas connue, ce qui devra inciter la communauté oncologique à la prudence.

Les séquelles ostéo-articulaires de la chimiothérapie

Elles surviennent quel que soit le statut hormonal de la patiente, ménopausée ou non. Elles sont rarement décrites et concernent essentiellement le docétaxel. Elles sont signalées à la suite des premières études concernant ce taxane comme pouvant

survenir dans les 2 à 5 jours suivant la perfusion et dépendant de la dose administrée (1). Dans les études ultérieures analysant de nombreuses phases II, il est fait surtout mention des toxicités liées à une hypersensibilité, aux œdèmes et à la toxicité hématologique (2, 3). Les myalgies et les arthralgies surviennent dans 30% et 6% des cas respectivement; elles sont rarement sévères (2%) [4]. Les douleurs ostéo-articulaires sont généralement transitoires tant que le docétaxel est administré, mais elles peuvent ensuite perdurer pendant plusieurs semaines. Cette toxicité est difficile à évaluer et à quantifier car imbriquée dans d'autres séquelles plus générales. Il n'existe pas de publications sur lesquelles un descriptif plus précis pourrait s'appuyer. Par ailleurs, si la patiente est ensuite traitée avec des antiaromatases, cette toxicité va se fondre avec celle liée à l'hypœstrogénie.

Les séquelles ostéo-articulaires de l'hormonothérapie

Dans la mesure où l'hormonothérapie est réputée être bien tolérée, l'évaluation de sa réelle toxicité est imparfaite. Les complications (potentiellement) graves comme les thrombophlébites, les embolies ou les seconds cancers sont bien sûr parfaitement colligées. En revanche, les toxicités n'ayant trait qu'à une altération de la qualité de vie sont souvent passées sous silence. Ainsi, quand 99% des femmes interrogées rapportent une toxicité de leur hormonothérapie adjuvante, leur dossier médical n'en fait état que dans 89% des cas (5).

Les douleurs musculaires et articulaires sont un des symptômes classiques de la ménopause: elles surviennent chez près de 50% des femmes ménopausées n'ayant pas de traitement hormonal substitutif. Sont ainsi décrites des douleurs diffuses (48%), des douleurs articulaires (44%), des enraidissements musculaires (42%) et des douleurs cervicales et crâniennes (34%) [6]. Dans une étude française regroupant 1 567 femmes devant recevoir un antiaromatase adjuvant, 67% d'entre elles se plaignent d'une gêne ostéo-articulaire, existant avant tout traitement (7). Elle est liée au déficit estrogénique secondaire à l'insuffisance ovarienne (8). Les estrogènes résiduels, synthétisés grâce à l'aromatase tissulaire, ne suffisent pas à les empêcher d'apparaître. Aussi, lors de la mise sous antiaromatase, on majore le déficit estrogénique, qui atteint une baisse de plus de 90% des estrogènes résiduels sécrétés: estradiol et estrone sulphate (9).

* Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer, Bordeaux.

Les **mécanismes** expliquant les douleurs ne sont pas encore clairs. Le groupe de Leuven a étudié les modifications des plaintes rhumatologiques et les modifications tendineuses et synoviales visibles à l'IRM avant et après traitement par tamoxifène ou antiaromatase (10). Après 6 mois de traitement, les patientes sous antiaromatase avaient une baisse de la force du poignet, corrélée à des modifications téno-synoviales visibles à l'IRM; il s'agissait d'une augmentation du liquide intrasynovial du poignet.

Lors de la mise sous antiaromatase, le **délai médian d'apparition des symptômes est court**: 1,6 mois (0 à 10) dans une étude américaine (11). Une autre étude note que 47% des femmes traitées se plaignent d'arthralgies et que 74% d'entre elles notent qu'elles apparaissent dans les 3 mois qui suivent l'institution du traitement (12). Les femmes qui sont le plus à même de se plaindre sont celles dont les dernières règles datent de moins de 5 années (73% des cas contre 35%) [12]. Les patientes qui ont reçu une chimiothérapie par taxanes avant l'hormonothérapie ont 4 fois plus de risques de se plaindre de douleurs articulaires et d'enraidissement musculaire que les autres (13).

Dans les études d'hormonothérapie adjuvante, les antiaromatases génèrent plus souvent des arthralgies et des myalgies que le tamoxifène (**tableau I**) [14-18]. La durée des symptômes à l'arrêt de l'antiaromatase est difficile à préciser; aucune étude à ce jour n'a essayé de répondre à cette question.

De même, il n'y a pas de **prise en charge** bien codifiée pour améliorer les symptômes, que ce soit par des méthodes physiques ou médicamenteuses (19). La kinésithérapie et les massages peuvent être efficaces, mais on a souvent recours aux antalgiques de niveau 1, voire 2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être nécessaires par brèves cures; dans ces cas, il faut s'assurer qu'il n'existe pas de pathologie ostéo-articulaire associée. En cas d'échec avec les thérapeutiques médicamenteuses, un autre antiaromatase de structure différente peut être tenté; les résultats sont aléatoires, probablement dus à un effet placebo, et n'ont pas été évalués à ce jour. L'arrêt de l'antiaromatase pour un passage au tamoxifène est possible sans que cela ne fasse perdre de chances d'efficacité si l'antiaromatase a déjà été prescrit pendant 2 ans (résultats de l'essai Big 1-98, à paraître).

Le retentissement des douleurs musculaires et articulaires sur la **qualité de vie** a été étudié. Ces études montrent que la qualité de vie reste préservée chez les femmes recevant de l'anastrozole,

du létrozole ou de l'exémestane, par rapport à celles recevant du tamoxifène (20). Cependant, les différentes études ne sont pas toujours ciblées sur la symptomatologie musculaire et articulaire, ce qui laisse planer un doute sur leurs conclusions pratiques.

L'ostéoporose induite

La perte osseuse est une autre conséquence de la déprivation estrogénique induite par les antiaromatases. À l'inverse, chez la femme ménopausée, le **tamoxifène** est protecteur du fait de son activité estrogénique sur l'os. Il semble cependant qu'il ait un effet antiestrogénique en cas de sécrétion estrogénique résiduelle (par exemple, chez une patiente encore en activité ovarienne après une chimiothérapie) [21]. Une étude cas-contrôle canadienne montre que les patientes de 50 ans ou plus recevant un traitement par tamoxifène ont un risque de fracture porotique moins élevé que celles qui ne reçoivent pas d'antiestrogène (odds-ratio = 0,68; IC₉₅: 0,55-0,84). Cependant, la prise de tamoxifène récente ou ancienne ne protège pas contre le risque de fracture ultérieure (22).

Les **antiaromatases**, quant à eux, sont ostéopénisants, à cause de l'hypoestrogénie qu'ils induisent. Comparés au tamoxifène, ils favorisent le risque de fracture de façon quasi systématique (**tableau II**) [14, 15].

Il s'agit donc d'un effet de classe; l'exémestane, de structure stéroïdienne, ne met pas les femmes à l'abri du risque, sa structure de type androgénique n'étant pas protectrice (23). Dans l'étude MA17, où le létrozole est comparé au placebo après 5 ans de traitement par tamoxifène, le risque n'est cependant pas majoré (19). Toutes les femmes recevant des antiaromatases ne seront toutefois pas soumises à ce risque accru de fracture. Une étude complémentaire de l'essai ATAC a analysé chez 108 patientes la densité minérale osseuse avant et après 5 ans d'anastrozole ou de tamoxifène. Les patientes sous antiaromatase pendant 5 ans ont une baisse de leur densité minérale osseuse de 6,08% au niveau lombaire et de 7,24% au niveau du col fémoral, alors que celles qui ont reçu du tamoxifène ont une augmentation de 2,77% et de 0,74%. Par ailleurs, on note que parmi les femmes dont la densité osseuse est normale avant le traitement, aucune ne développera d'ostéoporose mais 17% deviendront ostéopéniques, la perte osseuse se faisant surtout au cours des deux premières années. Cette perte osseuse est

Tableau I. Survenue des arthralgies et des myalgies dans les études d'hormonothérapie.

Études	Arthralgies			Myalgies		
	Antiaromatase (%)	Tamoxifène (%)	p	Antiaromatase (%)	Tamoxifène (%)	p
ATAC (anastrozole)	35,6	29,4	< 0,0001	-	-	
BIG 1-98 (létrozole)	20,3	12,3	< 0,0001	6,4	6,1	0,61
IES (exémestane)	5,4	3,6	< 0,01	-	-	
ABCSG 8-ARNO 95 (anastrozole)	19	16	0,05	-	-	
MA17 (létrozole)	25	21	< 0,001	15	12	0,004

Tableau II. Survenue des fractures dans les études d'hormonothérapie adjuvante.

Études	Suivi (mois)	Fractures		
		Antiaromatase (%)	Tamoxifène (%)	p
ATAC (anastrozole)	68	11	7,7	< 0,0001
BIG 1-98 (létrazole)	26	5,7	4,0	< 0,001
IES (exémestane)	31	3,1	2,3	0,08
ABCSG 8 ARNO 95 (anastrozole)	28	2	1	0,015
ITA (anastrozole)	36	1	1,3	0,6
MA17 (létrazole)	30	5,3	placebo 4,6	0,25

d'autant plus importante que le début de la prise d'antiaromatase est proche de la date des dernières règles. Bien que le nombre de femmes récemment ménopausées soit faible dans cette étude, la perte osseuse est suffisamment nette pour que cet élément soit pris en compte chez les femmes jeunes ménopausées devant recevoir un antiaromatase (24).

La surveillance des femmes recevant des antiaromatases doit être systématique et d'autant plus précoce que la patiente présente des risques associés de fracture: ostéodensitométrie avec un T-score inférieur à 1,5; âge de plus de 65 ans; indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m²; antécédent familial de fracture de hanche; fracture spontanée avant l'âge de 50 ans; tabagisme; corticothérapie pendant plus de 6 mois (25). Un groupe américano-européen a proposé une stratégie de surveillance fondée sur les facteurs de risque de fracture, suivie d'une prise en charge médicamenteuse faisant appel à une prescription de calcium, de vitamine D et de bisphosphonates injectables (25).

La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose, soit de façon préventive, soit lors de son apparition reste à débattre. Plusieurs études ont montré que l'administration immédiate et concomitante d'un bisphosphonate par voie intraveineuse à l'antiaromatase augmentait la densité minérale osseuse par rapport à un même traitement différé lors de l'apparition d'une ostéopénie (19). Cependant, traiter systématiquement avec des bisphosphonates

dès le début de la prescription d'un antiaromatase est probablement excessif car toutes les patientes ne feront pas d'ostéopénie (24). Il est donc capital, pour éviter les complications à long terme (séquelles), de bien établir en début de traitement hormonal le risque d'ostéoporose, de surveiller l'évolution de l'ostéopénie dans le temps, et de traiter avant que l'ostéoporose ne se manifeste (26). La question des bisphosphonates prescrits en adjuvants est par ailleurs relancée par une récente étude allemande montrant l'effet bénéfique sur la survie sans récurrence de l'acide zolédronique associé à une hormonothérapie adjuvante chez la femme non ménopausée (27) [mais cela sort du sujet des séquelles des traitements].

Conclusion

Il est actuellement certain que les traitements médicaux du cancer du sein entraînent des complications ostéo-articulaires pendant leur administration. L'ostéoporose compliquée, potentiellement grave, est facilement reconnaissable et traitable préventivement pour éviter des séquelles durables. Les douleurs musculo-articulaires sont plus sournoises car, si elles ne génèrent pas de complications graves, elles peuvent être source d'une non-adhérence au traitement, d'autant plus importante que le traitement sera long. ■

Références bibliographiques

- [1] Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet* 1994;344:1267-72.
- [2] Fumoleau P, Perrocheau G, Maugardlouboutin C, Lemevel B. Paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®) as single agents: results of phase II trials. *Bull cancer* 1995;82:629-36.
- [3] Eisenhauer EA, Trudeau M. An overview of phase II studies of docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:S11-S13.
- [4] Trudeau M. Docetaxel (Taxotere®): an overview of first line monotherapy. *Semin Oncol* 1995;22:17-21.
- [5] Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, Houghton J. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments? *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:73-81.
- [6] Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:982-8.
- [7] Delozier T, Guastalla JP, Antoine EC et al. Long-term safety assessment of a cohort of postmenopausal women treated with anastrozole as adjuvant treatment for hormone-dependent breast cancer: baseline data. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):abst. 632.
- [8] Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2594-8.
- [9] Dixon JM, Renshaw L, Young O et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1671-6.
- [10] Morales L, Pans S, Verschueren K et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3147-52.
- [11] Henry NL, Giles JT, Ang D et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:365-72.
- [12] Mao JJ, Stricker C, Bruner D et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009 (sous presse).
- [13] Crew KD, Greenlee H, Capodice J et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877-83.
- [14] 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.
- [15] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
- [16] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ 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] 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.
- [18] 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.
- [19] Monnier A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl. 8):viii36-viii44.
- [20] Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:167-80.
- [21] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. 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.
- [22] Cooke AL, Metge C, Lix L, Prior HJ, Leslie WD. Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5227-32.
- [23] Lonning 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Saad F, Adachi JD, Brown JP et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5465-76.
- [27] Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.