



## Article Original

## Manifestations Ostéoarticulaires Associées à l'Utilisation des Antiaromatases dans le Traitement du Cancer du Sein au CHU Hassan II de Fès

*Osteoarticular Manifestations associated to breast cancer Treatment with Antiaromatase Agents at the University Hospital of Hassan II Fez – Morocco.*

Romarc Affleck Angalla<sup>1\*</sup>, Taoufik Harzy<sup>1,2</sup>, Honoré Ntsiba<sup>3,4</sup>

### RÉSUMÉ

<sup>(1)</sup>Service de Rhumatologie Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès – Maroc

<sup>(2)</sup>Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès Maroc, Université sidi Mohammed Ben Abdellah

<sup>(3)</sup>Service de Rhumatologie Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville

<sup>(4)</sup>Faculté des sciences de la santé, Université Marien NGOUABI

#### Auteur correspondant :

Dr Angalla Affleck Romarc, service de Rhumatologie Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès Maroc

Mail : [romaricangala@gmail.com](mailto:romaricangala@gmail.com)

**Mots clés :** Cancer du sein, arthralgies, antiaromatases.

**Key Words:** Breast cancer, arthralgia, antiaromatase agents.

**Objectif.** Décrire manifestations ostéoarticulaires au décours du traitement par les antiaromatases dans un groupe de patientes suivies pour un cancer du sein. **Matériels et Méthodes.** Étude transversale descriptive et prospective, menée de 2011 à 2014, soit 4 ans. Le diagnostic des manifestations ostéoarticulaires des antiaromatases a été retenu sur la base des critères cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs sous traitement. **Résultats.** Cent patientes sous antiaromatases de 3ème génération pour un cancer du sein ont été recrutées. Leur âge moyen était de 57,2 ans avec des extrêmes de 43 et 89 ans. Toutes les patientes avaient des arthralgies. Les sièges des arthralgies les plus retrouvés étaient : le genou (75 fois), la hanche (41 fois), les MCP (35 fois), le poignet (32 fois), les IPP (25 fois), la cheville (19 fois), le coude (15 fois), l'épaule (10 fois). Les douleurs osseuses ont été notées chez 19 patientes (19%). Les sièges des douleurs osseuses étaient : région lombaire (16 fois), fémur (4 fois), jambe (3 fois), avant-bras (2 fois) et diffus (1 fois). Les myalgies étaient présentes dans 7 cas. Les anomalies radiologiques observées étaient : la gonarthrose (39%), la lombarthrose (35%), l'arthrose digitale (9%), la déminéralisation osseuse diffuse (9%) et la fracture ostéoporotique L1-L2-L3 (9%). Les anomalies ostéodensitométriques étaient : l'ostéoporose lombaire (42 fois) et fémorale (17 fois) ; l'ostéopénie lombaire (45 fois) et fémorale (38 fois). L'évolution à court terme a été marquée par l'arrêt d'antiaromatases dans 10 cas. **Conclusion.** Les atteintes ostéoarticulaires sous antiaromatases sont fréquentes. Elles peuvent être invalidantes et aboutir à l'interruption du traitement.

### ABSTRACT

**Objective.** To report osteoarticular manifestations in patients treated with antiaromatase agents for breast cancer. **Materials and methods.** This was a cross sectional descriptive and prospective study, conducted from 2011 to 2014, i.e. 4 years. The diagnosis of osteoarticular manifestations related to antiaromatase agents was based on clinical, biological, radiological criteria and evolution with treatment. **Results.** One hundred patients followed for breast cancer treated with third-generation antiaromatase agents were studied. Their mean age was 57.2 years (range: 43 - 89). All patients had arthralgia. The most common sites of arthralgia were: knee (75), hip (41), metacarpophalangeal (35), wrist (32), proximal interphalangeal (25), ankle (19), elbow (15), shoulder (10). Bone pain was found in 19 cases (19%). The most common sites of bone pain were: lumbar (16), femur (4), leg (3), forearm (2) and diffuse (1). Myalgia was found in 7 cases. The main radiological lesions were: knee osteoarthritis (39%), low back osteoarthritis (35%), digital osteoarthritis (9%), diffuse bone demineralization (9%) and osteoporotic fracture L1-L2-L3 (9%). CT Skeletal findings were: lumbar (42) and femoral (17) osteoporosis; lumbar (45) and femoral (38) osteopenia. The short-term follow-up was marked by the interruption of antiaromatase agents in 10 cases. **Conclusion.** Osteoarticular problems associated with the use of antiaromatase agents are common. They can be debilitating and lead to the interruption of treatment.

### INTRODUCTION

Chez les femmes ménopausées, l'aromatase des androgènes en estrogènes a lieu dans les tissus tels les graisses et les muscles. Elle se fait grâce à l'enzyme aromatisation cytochrome P450 qui permet de maintenir un faible taux d'estrogènes circulants. Les inhibiteurs de l'aromatase sont maintenant couramment utilisés dans l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes

ménopausées ayant un cancer du sein porteur de récepteurs hormonaux. Des essais cliniques randomisés ont montré une réduction des récurrences de cancer et une prolongation de la survie sans cancer chez les femmes qui recevaient ces inhibiteurs de l'aromatase comparés au tamoxifène [1]. Toutefois, des symptômes musculosquelettiques et une perte osseuse sont deux

effets indésirables majeurs de cette thérapie adjuvante à long terme avec les inhibiteurs de l'aromatase. Dans certains cas, ils ont imposé l'abandon du traitement [2]. Les incidences de douleurs articulaires et/ou osseuses rapportées chez des patientes ayant un cancer du sein recevant des inhibiteurs de l'aromatase allaient de 4 % (IMPACT) à 35,6 % (ATAC) [3,4]. Le but de notre étude était de rapporter les caractères des manifestations ostéoarticulaires au décours d'un traitement par les antiaromatases dans le service de Rhumatologie du CHU –Hassan II- Fès, chez les patientes adressées du service d'Oncologie pour cancer du sein.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive, conduite de février 2011 à février 2015, soit 5 ans dans le service de Rhumatologie du CHU Hassan II Fès Maroc. Nous avons colligé et analysé les dossiers des patientes suivies dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier et Universitaire Hassan II Fès Maroc sous antiaromatases en provenance du service d'oncologie pendant la période allant de février 2011 à février 2015, soit 5 ans, une fois que la décision de la mise sous antiaromatases a été prise. Les patientes ont été reçues en consultation et entretenues. Après leur consentement éclairé, les patientes ont été vues régulièrement en consultation de Rhumatologie à J0, à 1 an et à 5 ans. Les données recueillies ont été saisies sur Hoxis puis reportées sur une fiche d'enquête. Nous avons recherché sur la base des données anamnestiques, cliniques, para cliniques et évolutives sous traitement, les manifestations osseuses, articulaires, abarticulaires et musculaires au décours d'un traitement par les antiaromatases. Trois cent quarante patients ont été reçus en consultation en provenance du service d'Oncologie parmi celles-ci 100 cas documentés (29,4%) font l'objet de cette étude. Ont été exclues les patientes perdues de vue, les patientes décédées au cours de l'étude. Le logiciel Epi info 2007 et SPSS 20 ont permis l'analyse des données.

## RÉSULTATS

Il s'agit de 100 patientes suivies pour un cancer du sein sous antiaromatases de 3<sup>ème</sup> génération. Le type histologique était le carcinome canalaire infiltrant chez toutes les patientes. Le statut hormonal était évalué chez toutes les patientes, parmi lesquelles, 97% étaient hormonodépendantes aux récepteurs à œstrogène et 98 % des cas aux récepteurs progestatifs. 3 cas (3%) étaient non hormonodépendantes aux récepteurs à œstrogène et 2% de cas aux récepteurs progestatifs. Dans notre série toutes les patientes avaient bénéficié d'une chirurgie. Il s'agissait d'une chirurgie mammaire associée à un curage ganglionnaire. L'hormonothérapie était prescrite chez toutes les patientes associant : le tamoxifène avant la ménopause dans 21 cas (21%), les antiaromatases de 3<sup>ème</sup> génération étaient prescrites après la ménopause chez toutes les patientes. Parmi les antiaromatases, létrozole et l'anastrozole étaient les plus prescrits respectivement dans 63% et 29 % des cas suivi de l'exemestane dans 8% des cas avec une durée moyenne de prise des antiaromatases de 3,98 ans avec des

extrêmes de 1 et 5 ans. L'âge moyen de nos patientes était de 57,2 ans [43 - 89 ans] et l'âge moyen à la ménopause était de 45,8 ans [30 - 60 ans]. 57% des cas de nos patientes étaient en surpoids, 29% obèses et 14% de poids normal. Les arthralgies étaient la manifestation ostéoarticulaire la plus retrouvée chez toutes les patientes, avec un horaire mécanique dans 97% des cas et inflammatoire dans 3 % des cas. Les arthralgies étaient préexistantes avant le début des antiaromatases et récentes après le début des antiaromatases dans 8 cas. Dans 52% des cas les arthralgies étaient fixes bilatérales symétriques, asymétriques dans 40% de cas et migratrices dans 8% des cas. La durée moyenne d'évolution des arthralgies était de 3,2 mois avec des extrêmes de 1 et 36 mois. Les sièges des arthralgies (Tableau I) les plus retrouvés étaient : le genou (75 fois), la hanche (41 fois), les métacarpophalangiennes (35 fois), le poignet (32 fois), les interphalangiennes proximales (25 fois), la cheville (19 fois), le coude (15 fois), l'épaule (10 fois).

**Tableau I: Sièges des douleurs articulaires**

Sièges	Effectif	Fréquence (%)
Genou	75	75
Hanche	41	41
MCP*	35	35
Poignet	32	32
IPP*	25	25
Cheville	19	19
Coude	15	15
Epaule	10	10

MCP\*: métacarpophalangienne IPP\*: interphalangienne proximale

L'échelle visuelle analogique moyenne des douleurs articulaires était de 37,3% avec des extrêmes de 20% et de 80%. Chez les cent patientes ayant les atteintes articulaires récentes, l'aggravation de la symptomatologie était retrouvée dans 8 cas (8%), parmi lesquelles l'arrêt du traitement était observé chez 6 patientes (6%). Les douleurs osseuses étaient présentes dans 19 cas (19%), parmi lesquelles, trois patientes (3%) avaient une atteinte osseuse à la fois préexistante et récente après la prise des antiaromatases. avec une horaire mécanique dans 18 cas et inflammatoire dans 1 cas. La durée moyenne d'évolution des douleurs osseuses était de 4,8 mois, avec des extrêmes de 2 et 12 mois. L'intensité des douleurs osseuses a été évaluée par l'échelle visuelle analogique avec, une moyenne de 38,4 avec des extrêmes de 20 et 70. Les douleurs osseuses intéressaient : le rachis lombaire (16fois), le fémur (4fois), la jambe (3fois), l'avant-bras (2fois) et diffus (1fois). 7 cas de myalgie ont été retrouvés. Au plan biologique, l'insuffisance en vitamine D était l'anomalie biologique la plus retrouvée (60%) suivie de la carence en vitamine D (30%), l'hypocalciurie et l'hyper calciurie respectivement dans 14% des cas. L'hypophosphoremie et l'hypocalcémie respectivement dans 4% et 1% des cas. Sur le plan radiologique, la gonarthrose était l'anomalie la plus retrouvée (39%) suivie de la lombarthrose dans 35% des cas. L'arthrose digitale, la déminéralisation osseuse diffuse et la fracture

ostéoporotique siégeant au niveau de L1-L2-L3 étaient retrouvées respectivement dans 9% des cas. Réalisée, l'ostéodensitometrie a permis de mettre en évidence: une ostéoporose a été retrouvée dans (59 fois) respectivement au niveau du rachis lombaire (42fois) et fémorale (17fois). Une ostéopénie a été retrouvée dans (83 fois), elle siégeant au niveau du rachis lombaire (45fois) et fémorale (38fois). Sur le plan thérapeutique, 97% des cas ont bénéficié d'une supplémentation en calcium, suivi de la vitamine D3 et D2 respectivement dans 74% et 15% des cas. Les antalgiques du palier I (60% des cas), les biphosphonates (58% cas), les antalgiques du palier II et l'anti arthrosiques action lente respectivement dans 10% des cas. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été prescrits dans 7% des cas et les antidépresseurs dans 3% des cas. Les opiacés et les myorelaxants respectivement dans 1% des cas. L'évolution à court terme était marquée par l'amélioration des douleurs articulaires chez la plus part des patientes. Nous avons noté un arrêt des antiaromatases chez 10 patientes ceci, par aggravation des douleurs articulaires, ayant nécessité un changement par un autre antiaromatase. Une évolution favorable après substitution par un autre antiaromatase a été observée.

## DISCUSSION

Dans notre étude 100 patientes ont fait apparaître des arthralgies parmi lesquelles 8 cas avaient les atteintes articulaires récentes et préexistantes, dans les essais cliniques l'incidence des arthralgies est de 15 à 25% [5]. Nos patientes étaient ménopausées depuis 6 ans, ceci pourrait expliquer l'incidence élevée des arthralgies puisque dans une étude menée par Mao JJ, les femmes ménopausées depuis moins de 5 ans développaient moins d'arthralgies que celles ménopausées depuis plus de 10 ans. 29% des femmes étaient obèses et 57 % en surpoids et 14 % avait un indice de masse corporel (IMC) normal, ce pourcentage important serait probablement impliqué dans l'incidence des arthralgies. Ces résultats sont superposables à ceux rapportés dans la littérature puisque dans une étude anglaise, les femmes ayant un IMC > 30 kg/ m<sup>2</sup> rapportaient plus d'arthralgies que les autres femmes [6]. Le délai moyen d'apparition des arthralgies chez nos patientes par rapport à la prise des antiaromatases était de 3,2 mois, ce résultat est nettement inférieur aux résultats d'études où les symptômes apparaissent avec un pic de fréquence à 6 mois et pour la majorité d'entre eux, au cours des deux premières années [5]. Les arthralgies prédominaient chez nos patientes au niveau des genoux (75fois) suivies de la hanche (41fois). Cette répartition pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de la gonarthrose chez les femmes âgées. Ce résultat rejoint celui de la littérature ou, dans une étude transversale conduite chez 200 femmes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, Crew et Al ont montré que 50 % des femmes rapportent des douleurs musculosquelettiques qui prédominent aux genoux [7]. Dans notre étude, 60% des patientes avaient une insuffisance en vitamine D, ces résultats avoisinent ceux rapportés par une équipe marocaine, qui avait

trouvé une hypovitaminose chez environ 91 % des femmes marocaines en bonne santé. L'étude a été faite en pleine période estivale chez des patientes âgées entre 24 et 77 ans [8]. Cette insuffisance pourrait être liée à l'âge, puisqu'une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un jeune de 20 ans [9,10]. Elle peut aussi être liée au pigment de la peau (la mélanine) qui pourrait réduire la synthèse de la vitamine D, ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire. Le poids, à travers l'IMC et la quantité de masse grasse, affectent également la biodisponibilité de la vitamine D par effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse [11]. La synthèse cutanée de la vitamine D est également influencée par certaines habitudes vestimentaires notamment les vêtements trop couvrants chez les femmes marocaines et par conséquent, le manque d'exposition solaire même si l'ensoleillement est important au Maroc [12]. Tous ces facteurs peuvent avoir une relation avec le taux élevé de l'hypovitaminose D de nos patientes. Ce résultat est concordant avec les nouvelles recommandations GRIO 2011 qui considèrent que les patientes sous antiaromatases doivent bénéficier systématiquement du dosage de la vitamine D [13]. Récemment, un essai clinique a montré que l'insuffisance en vitamine D était un facteur de risque des douleurs musculosquelettiques et qu'une supplémentation en vitamine D peut réduire l'incidence de ces symptômes à côté de son effet connu protecteur contre la perte osseuse [14]. L'incidence des douleurs osseuses est de 19% des cas dont 3% des cas avaient des douleurs osseuses récentes et pré existantes. Dans 18 % des cas les douleurs osseuses étaient mécaniques et inflammatoires dans 1% des cas avec une nette prédominance axiale lombaire. 67% d'entre elles se traduisaient sur les radiographies standards par un pincement discal. Les douleurs osseuses peuvent être en rapport avec l'insuffisance en vitamine D. La composante dégénérative particulièrement lombaire pourrait être également un facteur contributif. L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui devient douloureuse qu'au stade de complication fracturaire. Il est donc primordial de poser un diagnostic précoce avant le stade de complications. L'ostéopénie a été retrouvée 83 fois et l'ostéoporose 59 fois. Ces résultats sont nettement supérieurs avec celui de l'étude nationale qui a trouvé que 30% des femmes de plus de 50 ans sont ostéoporotiques [15,16]. Notre étude a montré que 60 % des patientes avaient une insuffisance en vitamine D et que l'ostéoporotique fémorale et lombaire était retrouvée dans 59 fois. Dans une étude, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 50 à 60% chez les femmes ostéoporotiques [17]. Chez les patients sollicitant un avis pour ostéoporose, près de 72% ont une insuffisance en vitamine D. L'hypovitaminose D est considérée comme génératrice d'ostéoporose par le biais de la réaction parathyroïdienne, de la sarcopénie, et le risque des chutes ce qui augmente le risque fracturaire [13]. Au plan thérapeutique pour traiter les manifestations ostéoarticulaires dues aux antiaromatases, dans la littérature les médicaments les plus largement

utilisés sont les AINS (avec une prise au coucher de façon à atténuer les manifestations inflammatoires au réveil). 7% de nos patientes étaient sous AINS ,60% sous antalgiques palier I et 10% sous antalgique palier II. 3 de nos malades ont eu une dépression ; dans la mesure où la dépression ou le manque de sommeil augmente la sensibilité à la douleur, le traitement anti-dépresseur ou par un sédatif/hypnotique pourrait améliorer la composante douleur des arthralgies [18]. Une insuffisance en vitamine D et en calcium est observée chez les patientes sous ou devraient recevoir les antiaromatases doit être corrigée selon les recommandations de l'ASCO. Elles doivent également bénéficier d'un screening de l'hypovitaminose selon les recommandations du GRIO 2011[13]. L'utilisation des Biphosphonates permet de corriger la perte osseuse induite par les antiaromatases. Dans les deux grands essais Z-FAST et ZO- FAST, l'acide zolédronique a été administré à la dose de 4mg par voie parentérale tous les 6mois pendant 5 ans. Il a montré beaucoup d'avantages [19,20]. D'autres biphosphonates et d'autres horaires peuvent être aussi prescrits. Au cours de petits essais chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein sous anti aromatasés, le risédronate et l'ibandronate oral ont été efficaces dans la réduction de la perte osseuse [21,22]. Parmi nos patientes qui ont fait apparaître des arthralgies, 10 seulement ont aggravé leur symptomatologie au fil du temps et ont arrêté provisoirement leur antiaromatase avec une durée moyenne d'arrêt de 2,1 mois. On a switché d'anti aromatasés chez toutes les patientes avec une bonne évolution. La particularité de notre étude c'est qu'aucune patiente n'a arrêté définitivement les anti aromatasés puisque l'intensité des douleurs était légère à modérée. Dans une étude conduite chez 77 femmes atteintes d'un cancer du sein traitées avec l'anastrozole, 4 patientes ont interrompu leur traitement car les arthralgies étaient invalidantes et ne répondaient pas au traitement proposé [23,24].

## CONCLUSION

Les manifestations rhumatologiques des anticancéreux sont essentiellement représentées par des arthralgies et/ou des myalgies, la perte de la masse osseuse et plus rarement une polyarthrite. Il faut savoir évoquer l'hypothèse d'une cause médicamenteuse lorsqu'elles surviennent chez les patients traités pour une néoplasie, puisque toutes les douleurs articulaires et/ou osseuses au cours d'un traitement par les inhibiteurs de l'aromatases ne sont pas dues au traitement. Leur prise en charge doit être multi disciplinaire incluant oncologues et rhumatologues. Des directives doivent être proposées pour le diagnostic différentiel des douleurs articulaires.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le CHU de Fez qui a permis que cette étude soit réalisée, les patientes qui ont accepté d'y participer et toute l'équipe du service de Rhumatologie qui nous a apporté leur soutien.

## CONTRIBUTION DES AUTEURS

**Angalla Affleck Romaric Ledier** : choix du sujet, rédaction du protocole, collecte des données et rédaction de l'article final.

**Harzy Taoufik** : supervision générale, définition de la méthodologie, lecture critique du protocole de recherches, analyse statistique, rédaction du manuscrit.

**Ntsiba Honoré** lecture critique du manuscrit.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## REFERENCES

- 1- Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. *Oncologist* 2006;11:553-62
- 2- Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, Leonard RC. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 2001; 19:2767.
- 3- Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-16.
- 4- Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, 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.
- 5- Burstein H, J. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007; 16 : 223-234
- 6- Sestak, I et al Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATA Trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet oncol*, 2008. 9 (9) : p 866-72
- 7- Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. (2007) Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3877-83.
- 8- Allali F, EL Aichaoui S, Khazani H, et al .High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco /relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38 (6) :444-51
- 9- Dawson-Hugues B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4
- 10- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hugues B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis Of randomised controlled trials. *B M J* 2009; 339:B369
- 11- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81
- 12- Allali F, EL Aichaoui S, Saoud B, maaroufi H, Abouqal R, Hajjaj- Hassouni N .The impact of clothing style on bone mineral density among post-menopausal women in Morocco : a case-control study.*BMC Public Health* 2006 ;6 :135
- 13- Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, Thierry Thomas pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) La vitamine D chez l'adulte : Recommandations du GRIO : Mai 2011.
- 14- Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels,

- joint pain, and fatigue in women starting adjuvant létrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119 (1):111-8
- 15- El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S, et al Bone mineral density of the spine and femur in a group of healthy Moroccan men. *Bone* 2009 ; 44(5) :965-9
  - 16- El Maghraoui A, Guerboub AA, Achemlal L, et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Moroccan women ,*J Clin Densitom* 2006; 9 (4) :454-60
  - 17- Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L ,Chen YT .Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population .*Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 (7) :1069-74
  - 18- Saxton JM, Daley A, Woodroffe N, et al. Study protocol to investigate the effect of a lifestyle intervention on body weight, psychological health status and risk factors associated with disease recurrence in women recovering from breast cancer treatment *BMC Cancer* 2006;6:35.
  - 19- Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant létrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:829.
  - 20- 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 létrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112:1001
  - 21- Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole- induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6336.
  - 22- Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, et al. Risédronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:2644.
  - 23- Presant CA, Bosserman KL, Upadhyaya G (2006) Aromatase inhibitor associated arthralgia and bone pain: frequency and characterization in clinical practice. ASCO2006. *J Clin Oncol* 24(18S), abstract 6137
  - 24- Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. (2006) De bilitating musculoskeletal pain and stiffness with létrozole and exemes- tane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 104: 87-91