

La Place Des Biphosphonates Dans Les Métastases Osseuses :

KriteAli, Abid Hatim, EL IDRISSE MOHAMMED, EL Ibrahim Abdelhalim,
El Mrini Abdelmajid.

Service de Chirurgie Traumato-Orthopédie B4 CHU HASSAN II FES MAROC.

Date of Submission: 19-02-2020

Date of Acceptance: 03-03-2020

I. Introduction

L'os est le principal site métastatique de nombreux cancers, dits ostéophiles, en particulier, le sein et la prostate. Responsable d'ostéolyse maligne, avec comme conséquence principale, l'augmentation du risque de fracture, d'hypercalcémie et de douleur osseuse augmentant le risque de morbidité et de mortalité.

Les métastases osseuses ostéolytiques sont dues à une stimulation des cellules ostéolytiques dont la fonction est une résorption osseuse, par contre ceux qui sont condensantes sont secondaires à une activation des cellules ostéoblastiques.

Il a été montré en 1997, que l'activité des Bisphosphonates ne se limitait pas à leur simple action sur les cellules osseuses, mais également sur les cellules tumorales. Cette efficacité anti-tumorale est attribuable à leur capacité d'inhiber les différentes étapes d'ostéolyse maligne (invasion tumorale, adhésion cellulaire à la matrice osseuse, induction de l'apoptose des cellules tumorales). Donc une action aussi bien directe qu'indirecte sur le processus tumoral.

En pratique clinique, cette connaissance physiopathologique a permis de montrer à travers les différents essais cliniques, la place des Bisphosphonates dans la prévention des métastases osseuses. La prévention de la survenue des complications de l'ostéolyse maligne, ainsi que de traiter certaines complications que leur sont liées (1, 2,3).

Par rapport aux autres traitements du cancer, la fréquence et la gravité des événements indésirables liés aux traitements par les Bisphosphonates l'emporte presque toujours sur les risques.

Nous aborderons dans cet article la place des Bisphosphonates dans les métastases osseuses, à travers une recherche exhaustive de la littérature.

II. Physiopathologie Des Métastases Osseuses

A. INCIDENCE :

Il est possible de noter des tendances concernant le type de métastase osseuse pour une localisation cancéreuse primitive donnée, le Tableau I résume l'incidence des métastases osseuses en fonction de la tumeur primitive.

- *Remodelage osseux normal :*

Il est défini par un équilibre entre une perte osseuse au niveau des lacunes de résorption d'os ancien par l'intermédiaire des ostéoclastes et la formation d'un nouvel os au même site grâce aux cellules ostéoblastiques d'une part et certains facteurs hormonaux (BMP, TGFβ, IGF) d'autre part.

Ainsi les cellules ostéoblastiques activent les ostéoclastes par l'intermédiaire du système RANKL, inhibé par l'ostéoprotégérine (figure 1).

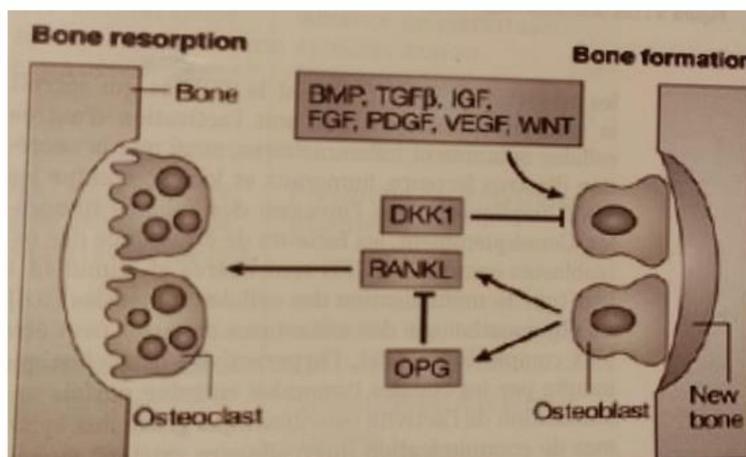


Figure 1 : remodelage osseux normal (5)

TUMEUR PRIMITIVE OSTEOPHILE	INCIDENCE METASTASES OSSEUSES (%)
Sein	73%
Prostate	68%
Thyroïde	42%
Poumon	36%
Rein	35%
Mélanome	15%
Vessie	40
Tube digestif, Autres	5%

Tableau I : Incidence des métastases osseuses en fonction de la tumeur primitive (4)

B. Processus de métastases osseuses :

Une métastase ostéolytique induit un déséquilibre du remodelage osseux en faveur d'une forte résorption, à l'origine de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancers solides.

Les cellules tumorales secrètent en effet de nombreux facteurs de croissance actifs sur les ostéoclastes, principalement TGF, ce qui accroît la résorption osseuse. Il s'en suit l'activation d'autres cellules notamment inflammatoires, ainsi que la sécrétion d'autres facteurs humoraux et locaux, comme les MMP impliquées dans l'invasion des cellules tumorales.

En fonction du rapport d'importance des phénomènes de résorption et de formation osseuse, les métastases pourront être de deux TYPES :

-la résorption et la formation osseuse se font au même endroit, mais la résorption est supérieure à la formation : il s'agit de métastases osseuses ostéolytiques (6)

-la résorption et la formation osseuse ne se font pas au même endroit, la formation osseuse étant prépondérante, souvent en situation ectopique : il s'agit de métastases osseuses ostécondensantes (figure 2) (7).

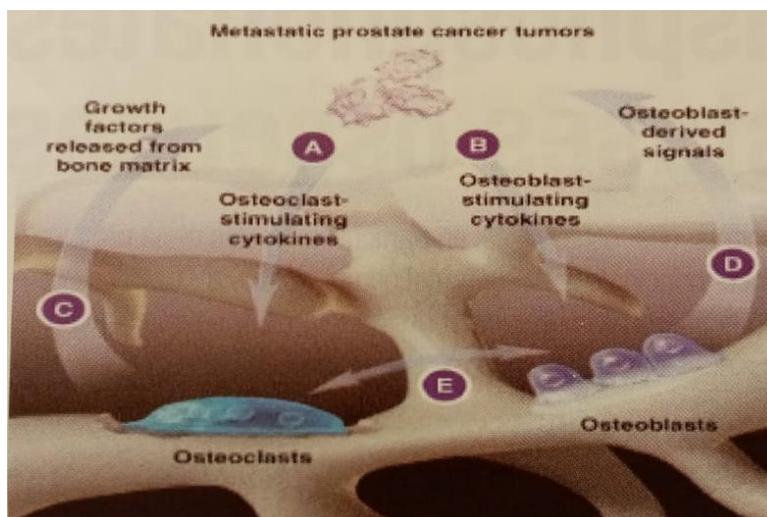


Figure 2 : physiopathologie schématisée des métastases osseuses ostécondensantes.

C. Conséquence de métastases osseuses :

Les métastases osseuses sont une source d'augmentation de complications aussi bien osseuses qu'extra osseuses, responsables de morbidité à type de fractures pathologiques, hypercalcémie, compression médullaire ; nécessitant un recours à la radiothérapie osseuse et à la chirurgie. Par conséquent une réduction de la qualité de la vie, de la survie, et une perte de l'autonomie (9).

III. La prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des métastases osseuses fait appel à trois volets thérapeutiques :

- le traitement étiologique anti-tumoral par l'hormonothérapie ou la chimiothérapie.
- L'AC anti-Rankl (Denosumab)
- Les Biphosphonates (figure 3)

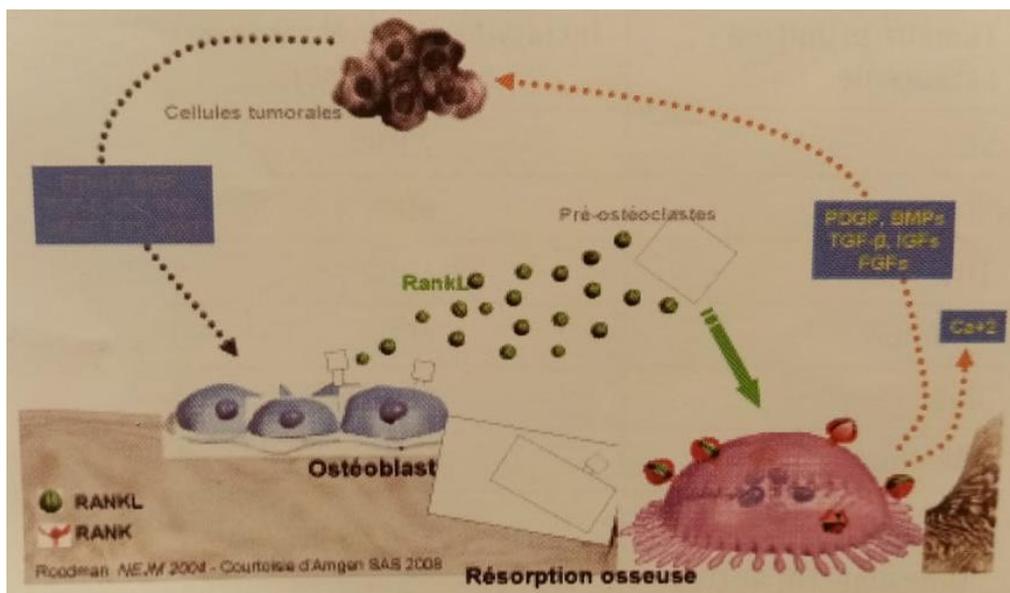


FIGURE 3 : les différents modalités de prise en charge des métastases osseuses.

A. Efficacité des Biphosphonates sur les cellules tumorales :

Différents essais, aussi bien préclinique que cliniques ont montrés l'efficacité des Biphosphonates directement sur les cellules tumorales, par l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la prolifération cellulaire, de la migration, de l'adhésion et l'invasion cellulaire soit indirectement, via l'inhibition des cellules osseuses, immunitaires, endothéliales, ainsi que les facteurs humoraux ou locaux (10).

Les Biphosphonates ont clairement montrés leur efficacité sur les 3 grandes étapes du mécanisme de métastases osseuses, à savoir :

- Prévention de la survenue des métastases osseuses.
- Prévention de la survenue des complications d'ostéolyse maligne.
- Traitement de certaines complications d'ostéolyse maligne.

On va aborder chacun de ces points dans un chapitre à part, à partir de ces points dans un chapitre, à partir des principales études confirmant l'efficacité des bisphosphonates dans les principaux cancers ostéophiles.

Auteurs	N. Patients	Protocole	Indications	Résultats
Kanis et al	133	Clodronate 1600 mg/j (oral) pendant 3 ans /placebo (Etude multicentrique, double aveugle)	Néo du sein sans métastase osseuse	- Réduction du risque de survenu métastase osseuse - Risque de complications osseuses
Powles et al	178	Clodronate 1600mg/j orale/placebo pendant 2ans	Néo sein sans métastases osseuses	2 ans : Réduction du % de métastases osseuses à 50% comparativement au Placebo, maintenue pendant 5ans:P=0.04
Kyriaki et al	40	Etude prospective randomisée: Acide zoleronique 4mg v ersus contrôle/1an	Néo viscéral solide avec ou sans métastase extra osseuse	-Absence de métastases osseuses à un an: 60% versus 10% - A 18 mois: 20 % versus 5 %
With et al	1300	Etude multicentrique, randomisée : Acide zolédronique 4 mg/3-4 sem + Traitement standard versus traitement standard	Néo de la prostate avec haut risque de métastases osseuses	Prévention de métastases osseuses
Gain et al	> 3 000	Ibandronate oral pendant 2ans	Néo du sein	Prévention de métastases osseuses

Tableau II : INCIDENCE DES METASTASES OSSEUSES EN FONCTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE (4)

Biphosphonates		% de réduction du risque des complications osseuses
Acide Zolédronique	4mg IV/3-4 sem	41
Pamidronate	90 mg IV/1mois	23
Ibandronate	6mg IV	18
Ibandronate	oral 50mg/j	14
Clodronate	oral 1600mg/j	8-31

Tableau III : études portant sur les Biphosphonates et prévention de la survenue des métastases osseuses.

- 1. Les Biphosphonates et la prévention de survenue des métastases osseuses :
A la lumière des études résumées dans le tableau II, les Biphosphonates se sont montrés efficaces dans la prévention de la survenue de métastases osseuses chez les patients avec cancer ostéophiles au stade non encore métastatique.
Le CLODRONATE administré à la dose de 1600 mg /jour pendant Trois ans, associé aux traitements du cancer primitif, notamment dans le cancer du sein, dans les études multicentriques double aveugle contre placebo, a réduit le risque de survenu de métastases osseuses ainsi que les complications d'ostéolyse maligne.
Kyriaki et al. ont montrés le même effet avec le Zolédronate versus Placebo durant un an du traitement chez 40 patients atteints d'un cancer viscéral solide sans métastases osseuses, 60% des patients n'ont pas eu d'ostéolyse maligne contrairement à 10% au bras Placebo.
Ibandronate oral a prévenu la survenu de métastases osseuse chez plus de 3000 patientes suivies pour cancer du sein, dans l'étude de Gain et al en 2008.

2. Biphosphonates et la prévention de survenue des complications d'ostéolyse maligne :

Les complications d'ostéolyses malignes sont définies par l'augmentation du risque de compression médullaire, de fracture sur os pathologique, l'hypercalcémie, la douleur et le recours à la radiothérapie. Le tableau III, classe les Biphosphonates en fonction du pourcentage de réduction du risque de complications osseuses, selon une méta-analyse réalisée par Costa et al. En 2008.

En dehors de leur efficacité anti cellules tumorales, les Biphosphonates ont prouvés leur action comme inhibiteurs de l'effet des médicaments inducteurs de pertes osseuses chez les patientes suivies pour un cancer du sein et sous chimiothérapie et hormonothérapies, notamment les anti-aromatases,provocateurs de ménopauses

précoces. Les Biphosphonates entraînent une prévention et traitement de CTIBIL (cancer traitement induced Boss Loss).

Les mêmes effets ont été obtenus chez les patients suivis pour un cancer de la prostate, les Biphosphonates les plus performants sont ceux de la troisième génération, notamment l'acide Zolédronique. SAAD et al en 2002, puis en 2004, a montré dans son étude portée chez 643 patients suivis pour cancer de la prostate, l'effet du Zolédronate 4mg en IV toutes les Trois semaines, pendant 15 mois, sur la réduction de la survenue des complications osseuses, ainsi qu'à l'augmentation du délai d'apparition premier évènement osseux (5).

3. Pourcentage des patients ayant eu des événements osseux :

Lee et al. En 2004, ont démontré l'effet des Biphosphonates notamment le Zolédronate 4mg ou 8mg versus Placebo, dans la réduction des complications osseuses et l'augmentation du délai d'apparition du premier évènement osseux chez les patients suivis pour d'autres cancers ostéophiles en dehors du sein et de la prostate (13).

Les résultats obtenus étaient l'absence de complications osseuses (47% dans le Zolédronate versus 38%). Le délai d'apparition du premier évènement osseux était de 236 jours avec les Biphosphonates versus 155 placebos.

Les Biphosphonates permettent ainsi une prise en charge des cancers osseux sans qu'il y a un impact sur la survie globale.

Ils doivent être instauré d'emblée en cas d'ostéolyse maligne, compte tenu de leur effet à retarder le délai d'apparition d'un évènement osseux, diminuant le risque de complications osseuses, avec une amélioration de la qualité de vie. La durée des prescriptions est de 12 à 24 mois, ensuite au cas par cas selon statut osseux (15).

B. LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

- Tumeurs solides avec métastases osseuse : Quand débiter un traitement : dès la première métastase sous réserve d'une espérance de vie de plus de 03 mois.

- Modalités : cancer du sein :

IV mensuel avec Pamidronate, Zoledronate ou Ibandronate.

PO quotidien avec Clodronate (3 ans)

- Modalités cancer de prostate, poumon et autres :

IV mensuel avec Zoledronate.

Les indications des Biphosphonates se sont élargis pour intéresser également la douleur osseuse ostéolytique, le délai d'installation de l'effet antalgique est dose dépendant passant de 3 à 4 semaines en dose standard (Acide Zoledronique : 4mg, Pamidronate 90mg) a quelques jours à dose élevées (acide Zoledronique : 8 mg ; Pamidronate 120mg, Ibandronate 6mg en IV). (FIGURE 4)

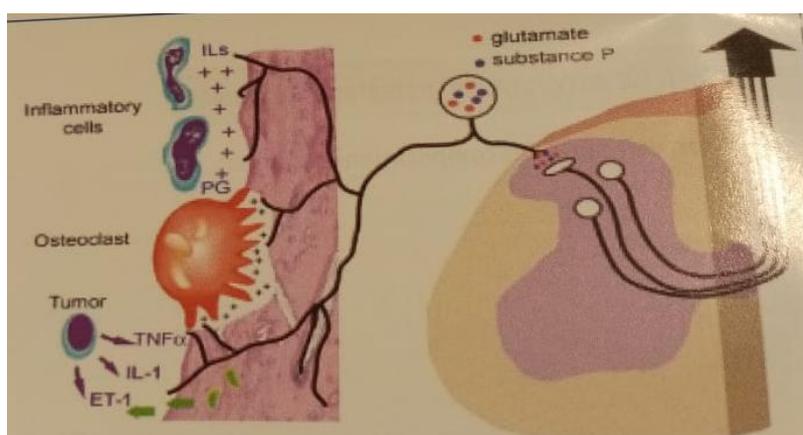


FIGURE 4 : physiologie de la douleur cancéreuse.

La nouvelle génération de Biphosphonate est la plus intéressante tant sur son action antalgique que pour sa moindre toxicité. Plusieurs publications ont prouvées l'efficacité des Biphosphonates sur les douleurs osseuses aussi bien à dose standard qu'élevée.

Le mécanisme de l'hypercalcémie maligne peut être du soit a, une ostéolyse tumorale intense, ou à une hyper résorption diffuse couplée à une réabsorption rénale (syndrome paranéoplasique) ou à une hyper-résorption d'immobilisation.

Les deux Biphosphonates qui ont montrés leurs efficacités sont la Pamidronate et Acide Zolédronique, à travers certaines études, notamment celles résumées dans le tableau 4 (23, 24,25).

Auteurs	Protocole	Résultats
Purohit et al Vinholes et al	2 études randomisées en double aveugle comparant : - Pamidronate IV 90mg - Clodronate oral 1500 mg	Normocalcémie: 90% en 3-4 jours (Pamidronate) - Effet rémanent : 28j avec pamidronate, versus 14j avec clodronate - NTX et CTX plus diminués □ Bras Pamidronate
Body et al	Etude Phase I (20 patients) Zolédronate: 4 mg/15 min	Normocalcémie en 2 jours 93% □ - Effet rémanent chez 7/20: 32-39jours
Major et al	Zolédronate: 4 ou 8mg Versus Pamidronate 90 mg Hypercalcémie Tumorale : - 50% métastases osseuses - PTHrp 25% Nombre de patients : 287	- J4 -J7: Normalisation plus rapide avec zolédronate - J10: Normalisation de la calcémie: 88% (zolédronate) versus 70% (pamidronate) - Effet rémanent : 30-40j (Zolédronate) et 17j (Pamidronate) - Zolédronate 8mg: Normalisation de calcémie c hez 52% des patients réfractaire

TABLEAU 4 : Efficacité du Pamidronate et de l'acide Zolédronique.

Les perspectives thérapeutiques actuelles sont :

- L'utilisation des marqueurs (NTX) pour guider les injections de Zolédronate.
- Le positionnement du Biphosphonate par rapport à l'administration de la chimiothérapie. (26)

IV. Conclusion

Les Biphosphonates jouent un rôle important dans la prise en charge multidisciplinaire des métastases osseuses. Ils représentent la pierre angulaire dans la prévention et le traitement des complications d'ostéolyse maligne. C'est grâce à leur propriété pharmacologique commune que mérite leur rôle d'inhibition de la résorption osseuse, d'où une meilleure compréhension des mécanismes d'action cellulaire et moléculaire, cela permet d'annoncer une nouvelle première dans la prévention des métastases osseuse par un blocage a un stade précoce de la formation métastatique.

Utiliser initialement comme un traitement palliatif, les Biphosphonates constituent une classe thérapeutique a part entière en cancérologie.

BIBLIOGRAPHIE :