

BISPHOSPHONATES ET OS MALIN

Pr Jean-Jacques Body

Inst. J. Bordet, Université Libre de Bruxelles.

Les métastases osseuses sont responsables d'une morbidité considérable et altèrent souvent de manière dramatique la qualité de vie des patients. De plus, le coût de cette morbidité est énorme, d'autant que la survie de ces patientes est souvent relativement longue. Outre les éventuelles complications liées à l'envahissement médullaire, la douleur et l'impotence fonctionnelle surviennent dans 50 à 75% des cas tandis que des complications graves seront observées chez près de 35% des patientes lorsque le squelette est le premier site métastatique. La destruction osseuse liée à l'infiltration tumorale métastatique est essentiellement médiée par les ostéoclastes dont la formation est stimulée par des produits de sécrétion d'origine tumorale. Les ostéoblastes sont les cellules cibles essentielles pour les cellules tumorales qui leur font sécréter des facteurs augmentant le recrutement et l'activité des ostéoclastes (particulièrement via le facteur "RANKL"), augmentent leur production de cytokines ostéolytiques mais induisent aussi leur apoptose. L'ostéotropisme des cellules tumorales mammaires et prostatiques est expliqué par le concept du "seed and soil". Tandis que les cellules tumorales sécrètent des facteurs ostéolytiques (ex. le PTHrP), les cellules osseuses et la trame osseuse relarguent différents facteurs de croissance et cytokines qui vont stimuler la prolifération des cellules tumorales, particulièrement les IGFs. Le TGF-alpha, un autre facteur de croissance abondant dans la trame osseuse, est relargué et activé lors de la résorption osseuse et il va stimuler la sécrétion de PTHrP par les cellules tumorales mammaires, conduisant à un recrutement encore accru d'ostéoclastes. Les bisphosphonates peuvent interrompre ce cercle vicieux en agissant directement sur les ostéoclastes ainsi que, dans une moindre mesure, en diminuant leur recrutement. D'autre part, plusieurs groupes, dont le nôtre, ont démontré que les bisphosphonates pouvaient directement inhiber la croissance des cellules tumorales mammaires, myélomateuses ou prostatiques par des processus de nécrose et/ou d'apoptose. L'importance clinique de ces observations de laboratoire reste toutefois à être démontrée.

Alors qu'il y a environ 20 ans, l'**hypercalcémie** était une complication le plus souvent inévitablement mortelle du cancer avancé, elle est aujourd'hui aisément traitée par les bisphosphonates, même si le pronostic des patients cancéreux présentant une hypercalcémie reste médiocre car cette complication survient surtout aux stades avancés de la maladie. Le traitement classique de l'hypercalcémie tumorale consistait en l'administration de 90 mg de *pamidronate* (**Aredia**®) qui, dans une population non sélectionnée de patients cancéreux hypercalcémiques, est efficace dans au moins 90% des cas. Il a été récemment démontré que le *zoledronate* (= acide zolédronique, **Zometa**®) était supérieur au pamidronate pour le traitement de l'hypercalcémie modérée à sévère (calcium corrigé > 12 mg/dl après réhydratation). La différence était particulièrement évidente dans le groupe de patients ne présentant pas de métastases osseuses. Le traitement moderne de l'hypercalcémie tumorale est donc 4 mg de zoledronate (**Zometa**®) administré en 15 minutes. L'*ibandronate* (**Bondronat**®) à la dose de 6 mg constitue une alternative dans les pays où le produit est disponible.

Tout comme pour le traitement de l'hypercalcémie, la voie d'administration optimale des bisphosphonates lorsqu'ils sont utilisés pour traiter des **douleurs métastatiques osseuses** reste la voie intraveineuse, en tout cas avec les produits disponibles actuellement. Un effet antalgique cliniquement utile est obtenu chez au moins la moitié des patients recevant des perfusions répétées de pamidronate. L'efficacité antalgique des bisphosphonates en cas de métastases osseuses douloureuses a été démontrée par des études contrôlées contre placebo. La dose de 90 mg de pamidronate ou 4 mg de zoledronate est classiquement recommandée. Toutefois, des données récentes suggèrent que les patients "non-répondeurs" pourraient en fait bénéficier de doses plus élevées. Des schémas thérapeutiques relativement intensifs, tels que 4 x 4 mg d'ibandronate, paraissent être particulièrement efficaces, même chez les patients résistant aux opiacés.

Des essais contrôlés contre placebo ont établi que les bisphosphonates en administration prolongée par voie orale (clodronate, ibandronate) ou par voie intraveineuse (pamidronate, ibandronate, zoledronate) réduisaient la fréquence des complications liées aux métastases osseuses de 25 à 40 % chez des patientes présentant un cancer du sein métastasié au niveau osseux et diminuaient

significativement la proportion de patientes présentant une complication osseuse sévère. Le schéma classique d'administration du pamidronate consistait en des perfusions mensuelles de 90 mg en sus de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie chez des patientes présentant au moins une métastase ostéolytique. Le pamidronate est actuellement progressivement remplacé par le zolédronate dont l'administration est plus aisée (4 mg en 15 minutes) et dont l'efficacité est supérieure, particulièrement en cas de traitement prolongé. Les résultats obtenus avec le pamidronate ou le zolédronate sont plus impressionnants que ceux obtenus dans les études utilisant le clodronate oral. Toutefois, des résultats récemment obtenus avec l'ibandronate oral paraissent être aussi bons mais nous manquons d'études comparatives directes. Le choix entre les deux voies d'administration dépend de circonstances individuelles et, par exemple, la voie orale sera préférée pour beaucoup de patientes sous traitement hormonal lorsque la maladie osseuse n'est pas d'évolution rapide et lorsque les bisphosphonates sont débutés précocément au cours de l'évolution de la maladie métastatique osseuse, ce qui est sans doute une attitude à recommander actuellement même si le rapport coût/bénéfice d'une telle intervention précoce est loin d'être démontré. Les bisphosphonates les plus puissants comme l'ibandronate et le zolédronate, ont maintenant été testés dans des études à grande échelle contre placebo pour l'ibandronate et contre le pamidronate pour le zolédronate. Si, globalement, les résultats ne paraissent que légèrement supérieurs à ceux obtenus par le pamidronate, la facilité d'utilisation de ces nouveaux produits, particulièrement le zolédronate (4 mg en 15 minutes tous les mois), permet d'améliorer la qualité de vie du patient, de "désengorger" les unités d'hôpital de jour de par la réduction du temps de perfusion, ce qui devrait conduire à une amélioration du rapport coût/bénéfice de ces traitements prolongés. Le zolédronate pourrait être d'efficacité nettement meilleure que le pamidronate chez les patientes présentant une maladie osseuse agressive. Une toxicité rénale occasionnelle impose toutefois un suivi régulier de la fonction rénale. L'ibandronate ne paraît être pas être néphrotoxique et sa forme orale apportera une alternative particulièrement intéressante lorsqu'elle sera disponible.

Des essais cliniques contrôlés ont démontré une efficacité remarquable tant du clodronate que du pamidronate chez les patients myélomateux et, comme l'ostéolyse joue un rôle clé dans la progression de la maladie myélomateuse, il est maintenant admis par tous les experts qu'il convient de débiter un traitement par bisphosphonates dès le diagnostic de myélome aux stades II et III. A nouveau, l'efficacité de la voie intraveineuse paraît supérieure à celle de la voie orale, surtout en termes de rapidité d'obtention de résultats cliniquement significatifs. Le zolédronate est aussi efficace que le pamidronate pour le traitement du myélome multiple avec l'avantage d'un traitement simplifié (perfusions mensuelles de 4 mg en 15 minutes).

Pour le cancer prostatique métastasié, le zolédronate est le premier bisphosphonate à avoir démontré dans une étude contrôlée contre placebo une efficacité cliniquement significative alors que cela n'avait pas été le cas dans une étude précédente testant l'efficacité du pamidronate. Cette différence d'efficacité pourrait être due à la puissance plus grande du zolédronate, au fait que la maladie était plus avancée dans l'étude pamidronate, au nombre plus grand de patients inclus dans l'étude zolédronate, et peut-être aussi au fait que le zolédronate a "in vitro" une activité anti-tumorale assez remarquable.

La prévention du développement des métastases osseuses est une indication potentiellement majeure des bisphosphonates. Si les résultats restent encore controversés, l'étude la plus importante (plus de 1000 patientes) a démontré que l'administration de clodronate permettait de réduire significativement l'incidence des métastases osseuses et même d'augmenter la survie des patientes. Toutefois, il sera essentiel de sélectionner les patientes à risque élevé de développer des métastases osseuses avant de recommander un usage préventif général des bisphosphonates. Les facteurs pronostiques classiques, comme la taille tumorale, l'envahissement axillaire, la présence de récepteurs hormonaux mais aussi l'expression par les cellules tumorales de facteurs ostéotropes ou ostéolytiques pourraient être particulièrement utiles à ce propos. L'utilisation des bisphosphonates en tant que traitement adjuvant du cancer du sein doit donc encore être considérée comme expérimentale et des études avec des bisphosphonates plus puissants sont en cours. Toutefois, un traitement préventif par des bisphosphonates aura également l'avantage de réduire le risque d'ostéoporose post-ménopausique dans une population de patientes pour lesquelles le traitement hormonal substitutif n'est pas recommandé.

En **résumé**, les bisphosphonates constituent un progrès thérapeutique majeur dans le traitement de support des patients présentant un cancer métastasié au niveau osseux. Ils constituent le traitement standard de l'hypercalcémie tumorale, exercent une activité analgésique cliniquement significative et réduisent jusqu'à 40-50% le taux des complications osseuses liées à l'ostéolyse tumorale, et cela

sans doute quel que soit le type de cancer. L'introduction récente du zolédronate permet de simplifier considérablement le traitement de ces patients et d'étendre le champ d'utilisation des bisphosphonates. Les développements comprendront notamment l'introduction de bisphosphonates puissants disponibles par voie orale, une meilleure tolérance rénale, une meilleure adaptation du traitement pour chaque patient ainsi que l'usage des bisphosphonates en tant que traitement adjuvant dans le but de prévenir l'apparition des métastases osseuses.

mise à jour : 8 février 2005