



HAL
open science

Métastases osseuses : physiopathologie, prise en charge thérapeutique et clinique

Farah El Habhab

► **To cite this version:**

Farah El Habhab. Métastases osseuses : physiopathologie, prise en charge thérapeutique et clinique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03078445

HAL Id: dumas-03078445

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03078445>

Submitted on 16 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
DE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 Septembre 2019

Par Farah EL HABHAB

**Métastases osseuses : Physiopathologie, prise en charge
thérapeutique et clinique**

Président du Jury :

M. le Professeur Michel BRAZIER

Directeur de Thèse :

M. le Professeur Said KAMEL

Membres du Jury :

Mme le Docteur Sonia SELLAK

Mme le Docteur Lisa MONDET

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Remerciements

A monsieur le Professeur **Michel Brazier**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance

A monsieur le Professeur **Said Kamel**, pour avoir accepté la direction de cette thèse et m'avoir aidée à la démarrer. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A madame le Docteur **Sonia Sellak**, une amie avant tout, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accompagné et rassuré. Merci pour ta gentillesse et ton soutien.

A madame le Docteur **Lisa Mondet**, merci de m'avoir accompagné durant mon stage, merci pour ton écoute et merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A **mes parents** qui ont toujours cru en moi, m'ont toujours laissé faire mes choix. Merci pour votre patience, votre bienveillance et votre soutien inconditionnel. Vous seuls savez combien les marches qui mène à l'aboutissement de ce travail furent difficiles. Merci pour votre amour.

A **ma famille**, qui m'a soutenu, et cru en moi depuis le début.

A « **mes copains de pharma** » sans lesquels ces 6 années n'auraient pas été aussi folles. Merci pour les bons moments passés ensemble.

A **toi**, mon anti-stress qui m'accompagne depuis maintenant presque deux ans, merci pour ta présence, ton soutien. Le meilleur reste à venir. A nos futurs projets.

A **Redwan**, sans qui cette thèse n'aurait jamais eu lieu. Tu m'accompagnes chaque jour de ma vie.

A tous ceux que j'ai cités sur cette page et tous ceux que j'ai oubliés, un grand merci.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	12
1. LE TISSU OSSEUX.....	14
1.1 STRUCTURE DE L'OS	14
1.2 COMPOSITION DE L'OS	16
1.2.1 La matrice extracellulaire.....	16
1.2.1.1 La matrice organique.....	17
1.2.1.2 La matrice inorganique.....	17
1.2.2 Les cellules osseuses.....	17
1.2.2.1 Les ostéoclastes.....	18
1.2.2.2 Les ostéoblastes.....	19
1.2.2.3 Les cellules bordantes	20
1.2.2.4 Les ostéocytes	20
1.3 LE REMODELAGE OSSEUX	21
2. LES METASTASES OSSEUSES	24
2.1 CLASSIFICATION DES CANCERS	24
2.2 DEFINITION.....	27
2.3 ÉPIDEMIOLOGIE	27
2.3.1 Cancer et mortalité.....	27
2.3.2 Les métastases osseuses	29
2.3.3 Métastases osseuses et cancer du sein	31
2.3.4 Métastases osseuses et cancer de la prostate.....	32
2.4 DIAGNOSTIC	33
2.4.1 Bilan clinique.....	33
2.4.2 Imagerie.....	33
2.4.2.1 La scintigraphie osseuse	33
2.4.2.2 Radiographie.....	34

2.4.2.3	La tomodensitométrie.....	35
2.4.2.4	Imagerie par résonance magnétique.....	36
2.4.2.5	Tomographie par émission de positons.....	37
2.4.3	Diagnostic histologique	38
2.4.3.1	Marqueurs biologiques du remodelage osseux.....	38
2.5	PHYSIOPATHOLOGIES DES METASTASES OSSEUSES	41
2.5.1	Colonisation de la moelle osseuse par les cellules métastatiques.....	41
2.5.2	Niche pré- métastatique	43
2.5.3	Recrutement de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse.....	43
2.5.4	Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse	44
2.5.4.1	Les protéines de la matrice extracellulaire	44
2.5.4.2	Les enzymes de la matrice extracellulaire.....	45
2.5.4.3	Les protéases.....	45
2.5.5	Rôle du récepteur sensible au calcium.....	45
2.6	METASTASES OSTEOLYTIQUES.....	46
2.6.1	Les facteurs de la résorption osseuse.....	47
2.6.2	Les inhibiteurs de la formation osseuse.....	47
2.7	METASTASES OSTEOCONDENSANTES	48
2.7.1	L'endothéline.....	49
2.7.2	BMP	49
2.7.3	L'OPG.....	49
2.8	METASTASES MIXTES.....	49
2.9	MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	50
2.9.1	Compression neurologique.....	50
2.9.2	Fractures	50
2.9.3	Hypercalcémie.....	51
2.9.4	Douleurs	51
3.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	51
3.1	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX : LES INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE.....	52
3.1.1	Les biphosphonates.....	52

3.1.1.1	Mécanisme d'action	52
3.1.1.2	Posologie et mode d'administration.....	53
3.1.1.3	Effets indésirables	54
3.1.2	Le Dénozumab.....	55
3.1.2.1	Mécanisme d'action	55
3.1.2.2	Posologie et mode d'administration.....	55
3.1.2.3	Effets Indésirables.....	55
3.1.3	Biphosphonates versus Dénozumab	56
3.1.3.1	Dans le cancer du Sein	56
3.1.3.2	Dans le cancer de la prostate	57
3.2	NOUVELLES PERSPECTIVES	58
3.2.1	Anticorps anti Jag1	58
3.2.2	Anticorps anti-sclérostine	59
3.2.2.1	Le Romosozumab	61
3.3	TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....	62
3.3.1	La chirurgie orthopédique.....	62
3.3.2	La radiothérapie.....	63
3.3.3	La radiologie interventionnelle	64
	CONCLUSION	71
	ANNEXES	72
	BIBLIOGRAPHIE.....	75

Liste des abréviations

MEC	Matrice extra cellulaire
MCSF	Macrophage colony stimulating
RANKL	Receptor activation of nuclear factor kappa β ligand
TNF α	Facteur de nécrose tumoral α
RANK	Receptor Activator of NF-kB
NF- $\kappa\beta$	Nuclear factor-kappa B
NFATc-1	Nuclear factor of activated T cells 1
OPG	Ostéoprotégrine
TGF- β	Facteur de nécrose tumoral β
BMU	Unité multicellulaire de base
LRP5/6	LDL receptor related protein
GSK	Glycogène synthase kinase 3 β
TLF/LEF	T-cell factor/lymphoid enhancer factor
SRE	Skeletal-related event
GPRD	General Practice Research Database
IRM	Imagerie par résonance
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
18F-FDG	18F- fluorodésoxyglucose
PiNP	Propeptide du collagène N-terminal
PiCP	Propeptide du collagène C-terminal
TRAcP5b	Tartra-resistant acid phosphatase 5b
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A
PLGF	Placenta growth factor
CXC	Cysteine-résidu aléatoire – cysteine
CC	Cysteine-cystein
TNC	Tenascine C
LOX	Lysyloxydase
MMP	Metalloprotéase
PTHrp	Parathyroid hormone related protein
IGF	Insulin-like growth factor

BMPs	Bone morphogenetic protein
LPA	Acide phospholipidique
DKK1	Dickkopf-1
ET	Endotheline
AMM	Autorisation de mise sur le marché
FPP	Farnesyl diphosphonate
Jag	Jagged 1
ROS	Oxygène réactif
CTGF	Facteur de croissance du tissu conjonctif
²²³ Ra	Radium 223
²²³ RACl	Dichlorure de Radium
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Liste des tableaux et figures

Figure 1 Schéma d'un os long.....	15
Figure 2 Composition de l'os	16
Figure 3 Différenciation en ostéoclaste(6)	19
Figure 4 Évolution de l'ostéoblaste(8).....	20
Figure 5 Activation de la voie Wnt/ β -caténine dans l'ostéoblaste(5).....	22
Figure 6 Le processus de remodelage osseux(9).....	24
Figure 7 Score de Gleason(11).....	25
Figure 8 Incidence et mortalité par cancer de la prostate (1990- 2015) (15).....	28
Figure 9 Incidence et mortalité par cancer du sein(16)	28
Figure 10 Distribution des métastases(17)	29
Figure 11 Incidence cumulée des métastases osseuses	30
Figure 12 Organigramme de l'étude de cohorte sur le cancer du sein(19).....	31
Figure 13 Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches (24)	34
Figure 14 radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal chez une patient atteinte d'une carcinome des poumons (23)	35
Figure 15 Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique(23)	36
Figure 16 (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau(23)	37
Figure 17 Image axiale d'un TEP chez une patiente atteinte de cancer du sein, foyer d'activité accrue dans le fémur droit(23).....	38
Figure 18 Exemple de cascade métastatique(29)	42
Figure 19 Activité de DKK1(42)	48
Figure 20 Molécules ayant une AMM dans le traitement des métastases osseuses(48)	53
Figure 21 Mécanisme d'action de 15D11(59).....	59
Figure 22 Présentation schématique de la voie de signalisation canonique Wnt et de l'effet de la sclérostine sur les cellules osseuses(62).....	60
Figure 23 Pourcentage des variations de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche par rapport au valeurs initiales à 24mois (M) chez les femmes ménopausées	

atteinte d'ostéoporose. 1, alendronate (ALN) ; 2, acide zolédronique (ZOL) ; 3, dénosumab (DMab) ; 4, tériparatide (TPTD) ; 5, dénosumab plus tériparatide ; 6, romosozumab 12M puis Alendronate 12M ; 7, romosozumab 12M puis dénosumab 12M (66).....	62
Figure 24 Score de Mirels (67)	63
Figure 25 Techniques de radiologie interventionnelle	65
Figure 26 Vertébroplastie	66
Figure 27 Patients de l'étude ALSYMPCA(72).....	69
Figure 28 Courbe de survie globale Kaplan-Meier(73)	70

Introduction

Les métastases résultent d'un processus au cours duquel les cellules cancéreuses quittent la tumeur primitive pour former des tumeurs secondaires dans d'autres organes et sites anatomiques avec une affinité sélective.

Le squelette ou plus exactement l'os est l'un des sites le plus propice aux métastases issues de tumeurs primaires malignes, dont l'incidence atteint 65-90% dans le cancer de la prostate et 65-75% dans le cancer du sein(1). Les cancers métastatiques sont responsables des principales morbidités et mortalités (2).

La dissémination de cellules cancéreuses de la tumeur primitive vers d'autres organes suit une succession d'étapes bien définies, faisant intervenir un nombre important de molécules.

Les métastases osseuses pouvant être de différents types, ostéocondensantes, ostéolytiques ou mixtes, elles sont souvent synonymes de douleurs osseuses sévères et chroniques, de fractures pathologiques, de compression de la moelle épinière ainsi que d'hypercalcémie. Elles constituent une menace pour le bien-être et la qualité de vie des patients. En particulier, les événements entraînant une exacerbation de la douleur sont souvent regroupés sous le terme « événements symptomatiques du squelette ». D'où l'importance d'un diagnostic précoce. En effet, au vu des progrès thérapeutiques de ces dernières années, un diagnostic rapide permet d'avoir une survie médiane plus longue de 12 à 53 mois dans le cancer de la prostate et de 19 à 25 mois dans le cancer du sein (1).

La mise en place d'un traitement adapté permet, une meilleure prise en charge, une diminution de ces complications osseuses, retarde leur apparition ainsi qu'une augmentation de la survie des patients.

Actuellement, plusieurs approches thérapeutiques ont été développées pour le traitement des patients présentant des métastases. Parmi l'arsenal thérapeutique, on retrouve les biphosphonates ou encore le Dénosumab, que l'on peut délivrer à l'officine. D'autres approches thérapeutiques interventionnelles existent pour la prise en charge des patients, et peuvent être utilisées seules ou combinées à d'autres méthodes. La somme de ces techniques de prise en charge est principalement à visée palliative.

Malgré des progrès importants dans la compréhension des mécanismes de mise en place des métastases osseuses, elles restent considérées comme incurables.

Dans une première partie sera abordée la description du tissu osseux, sa structure et sa composition. La seconde partie abordera la physiopathologie des métastases osseuses, ainsi que les différentes complications osseuses qu'elles engendrent.

Nous verrons aussi les différentes modalités de diagnostic. Enfin, dans une dernière partie, la prise en charge thérapeutique des métastases osseuses sera détaillée, aussi bien les traitements médicamenteux que non médicamenteux et les perspectives thérapeutiques.

1. Le Tissu osseux

1.1 Structure de l'os

Le tissu osseux est un tissu conjonctif, ayant différents rôles dont un, mécanique assurant la protection des organes internes mais aussi un rôle métabolique caractérisé par la présence de minéraux, permettant ainsi de maintenir l'équilibre phosphocalcique. Il permet les mouvements du corps, et joue aussi un rôle de soutien pour les organes. De récentes études ont suggéré que le tissu osseux pouvait jouer un rôle supplémentaire dans le système endocrinien, dans la fertilité, le métabolisme du glucose ou encore dans la régulation de l'appétit (3)(4).

Pour assurer ces différentes fonctions, le squelette comprend différents types d'os. On retrouve :

- Les os longs, constitués de la diaphyse qui représente le corps de l'os et des épiphyses qui correspondent aux extrémités. Dans cette catégorie on retrouve le tibia, l'humérus, le cubitus.
- Les os courts, sont de taille régulière en largeur et en épaisseur, ils correspondent aux os du carpe, ou du tarse.
- Les os plats, pour lesquels l'épaisseur n'est pas importante. On y retrouve les os du crâne, le sternum.
- Et enfin les os irréguliers que sont les vertèbres ou les os iliaques.

L'organisme comprend deux types d'os distincts :

- L'os cortical ou compact représentant 90 % du stock osseux. Il est retrouvé essentiellement au niveau des diaphyses et est composé d'ostéons cylindriques alignés comportant un canal central appelé « canal de Havers », reliés entre eux par des canaux perpendiculaires dits « canaux de Volkmann ». Ces ostéons sont composés de fibres de collagène, qui confère une résistance osseuse aux forces de torsion subies par l'os.

- L'os trabéculaire ou spongieux, se trouve situé au niveau des métaphyses et épiphyses des os longs mais aussi à l'intérieur des os plats et courts. Sa composition est moins dense voir friable que celle de l'os cortical. En effet, il ne comprend pas d'ostéons mais essentiellement des éléments sanguins ou encore des cellules conjonctives adipocytaires. On retrouve aussi des travées anastomosées, qui forment un réseau tridimensionnel permettant à la moelle osseuse de s'agencer dans les alvéoles. Ces alvéoles évoluent avec l'âge, et voient leur nombre diminuer, ce qui conditionne la résistance mécanique de l'os trabéculaire. Celui-ci ne représente que 10 % du squelette adulte.

De plus l'os en lui-même est composé d'une membrane le recouvrant qui assurera un rôle de protection que l'on appelle périoste, et d'une couche de tissu tapissant la face interne de l'os, l'endoste.

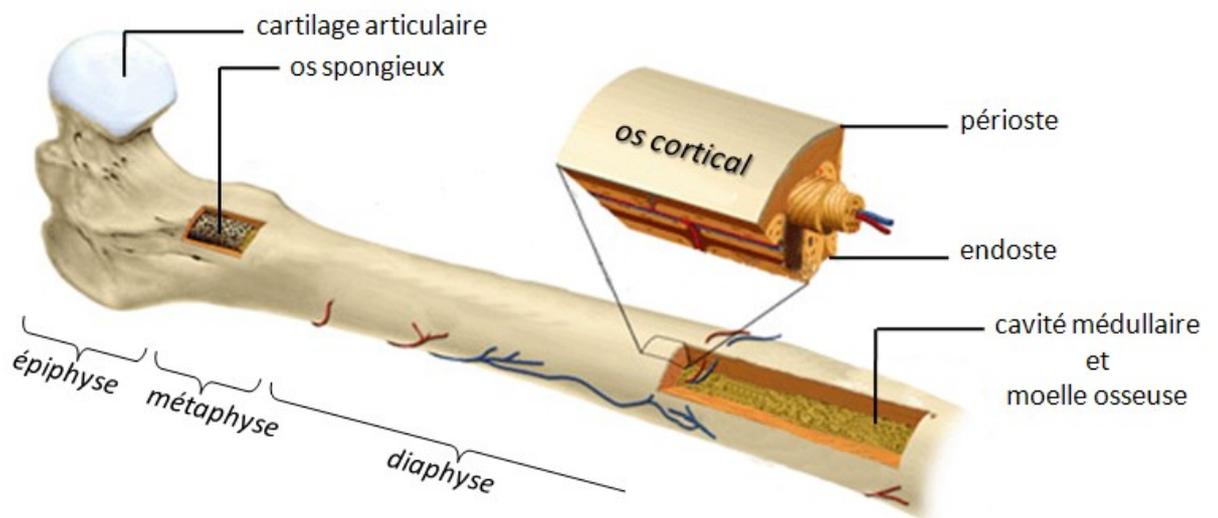


Figure 1 Schéma d'un os long

Il faut savoir que le tissu osseux est constamment soumis à des activités de formation et de résorption osseuse réalisées par différents constituants dont la matrice extracellulaire (MEC) mais aussi de nombreuses cellules (5).

1.2 Composition de l'os

Le tissu osseux est composé d'une part, de cellules et d'autre part de matrice extracellulaire qui comprend différents éléments tels que des fibres de collagène, ou encore de substances sécrétées par les cellules.

Cellules	- Remodelage osseux, synthèse de protéines		<ul style="list-style-type: none"> - Ostéoclastes - Ostéoblastes - Cellules bordantes - Ostéocytes
Matrice extracellulaire	Matrice organique	Protéines fibreuses	Collagène Type I Fibronectine
		Protéines non fibreuses	Protéoglycanes, Glycosaminoglycane Ostéocalcine Ostéopontine Ostéonectine Lipides
	Matrice inorganique	Ions	Ca ⁺⁺ , P, Mg ⁺⁺ , Na, S
		Minéraux (hydroxyapatite)	Sel de calcium Sel de phosphore Fluorure

Figure 2 Composition de l'os

Cet ensemble de molécules joue un rôle majeur dans l'équilibre osseux.

1.2.1 La matrice extracellulaire

La matrice osseuse est synthétisée par les ostéoblastes, régulant ainsi sa minéralisation. Elle est composée d'une part d'une fraction organique, constituée de collagène de type I et d'une fraction inorganique constituée de cristaux d'hydroxyapatite de calcium. Le collagène représente quant à lui 90% de la matrice organique.

1.2.1.1 La matrice organique

La matrice extracellulaire organique est composée principalement de fibrilles de collagène de type I qui confèrent à l'os une résistance, mais aussi une élasticité. D'autres protéines contribuent à la minéralisation de l'os dont les glycosaminoglycans, protéoglycane, l'ostéopontine qui permet de relier l'hydroxyapatite aux cellules osseuses.

1.2.1.2 La matrice inorganique

La matrice inorganique, quant à elle, représente la première réserve en minéraux de l'organisme. En effet, celle-ci est constituée à 99% de calcium, mais aussi de phosphore, de magnésium ainsi que de sodium.

Le calcium et le phosphate vont s'associer pour donner différents types de minéraux lors de la minéralisation qui se déroule en deux phases :

- Étape de sécrétion :

La phase de sécrétion va permettre la mise en place de plusieurs couches formant la matrice.

- Étape de minéralisation :

Cette phase va permettre d'acquérir une rigidité et une résistance à l'os et cela par le biais de minéraux.

En effet, le calcium et l'hydroxyde de phosphate vont pouvoir s'associer pour donner des cristaux d'hydroxyapatite qui vont se fixer sur les fibres de collagène afin de minéraliser l'os.

1.2.2 Les cellules osseuses

Le tissu osseux a une composition variée, notamment des cellules issues de deux lignées distinctes :

- La lignée hématopoïétique monocyttaire, formant les ostéoclastes qui ont un rôle de résorption osseuse et dégradent la MEC

- La lignée mésenchymateuse donne les ostéoblastes permettant la formation de la matrice osseuse. Une fois leur activité terminée, ces cellules vont se transformer en cellules bordantes ou ostéocytes.

1.2.2.1 Les ostéoclastes

Ce sont des cellules présentant de nombreux noyaux, et qui ont pour origine les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, appartenant à la lignée des monocytes-macrophages. Ils sont caractérisés par leur capacité à résorber la matrice osseuse minéralisée, formant ainsi des lacunes.

Leur différenciation est sous le contrôle d'un certain nombre de molécules et notamment de trois facteurs :

- Le Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) qui va intervenir dans la différenciation de l'ostéoclaste à partir de la lignée myéloïde.
- Le Receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand (RANK L), qui a un rôle majeur dans la différenciation des ostéoclastes et qui intervient tardivement. Cette molécule appartient à la famille des facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF- α).
Une fois sécrété RANK L se lie au récepteur RANK se situant à la surface des précurseurs ostéoclastiques, ce qui va activer une voie de signalisation qui comprend différents facteurs tels que NF- κ B, NFATc1 (Nuclear Factor of Activated T-cells 1) ou encore c-fos. Cette activation va induire la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes fonctionnelles.
- L'ostéoprotégérine (OPG), quant à elle, est produite par les ostéoblastes, les lymphocytes B médullaires ou encore les cellules stromales. On la considère comme étant un récepteur dit « leurre ». Sa structure presque similaire au récepteur RANK lui permet de se lier au ligand RANKL et ainsi de bloquer l'interaction RANKL/RANK et donc la différenciation ostéoclastique.

Une fois la différenciation terminée, la phase de résorption a lieu au niveau de lacunes, suite à la libération d'ions hydrogène H^+ relargués par les ostéoclastes. Les ions H^+ vont induire une baisse du pH de la matrice extracellulaire provoquant l'activation des protéases qui vont dégrader la matrice.

Lignée monocytes - macrophages

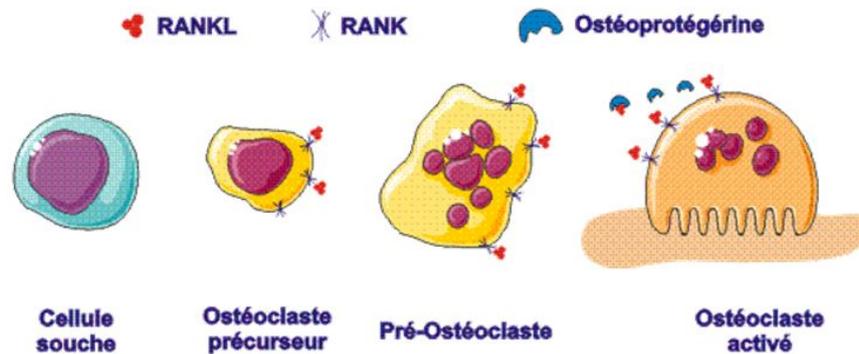


Figure 3 Différenciation en ostéoclaste(6)

1.2.2.2 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes, issus de la lignée mésenchymateuse, sont des cellules ne présentant qu'un seul noyau, se situant à la surface externe et interne du tissu osseux. Les cellules mésenchymateuses se développent et les futurs ostéoblastes vont subir une phase de maturation. Durant cette phase, les ostéoblastes vont libérer différentes molécules dont le collagène de type 1, l'ostéopontine, le TGF-beta ou encore la phosphatase alcaline.

L'ostéoblaste va exprimer des molécules, comme nous avons pu le voir ci-dessus, qui vont réguler l'action des ostéoclastes.

Leur principale caractéristique est de synthétiser la matrice et élaborer les constituants organiques de la MEC.

1.2.2.3 Les cellules bordantes

Une fois mature, l'ostéoblaste s'aplatit à la surface de l'os et se transforme en cellule bordante de façon réversible. Les cellules bordantes forment ainsi une couche inactive et communiquent par le biais de jonction « gap » avec les ostéocytes.

Elles ont pour rôle de réguler la formation et la résorption osseuse. En effet celles-ci empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse.

1.2.2.4 Les ostéocytes

Les ostéocytes sont issus de la différenciation des ostéoblastes, « emmurés » dans la MEC qu'ils synthétisent. Ainsi ils se retrouvent au niveau de lacunes appelées ostéoplastes. Ils vont continuer à minéraliser la matrice et possèdent d'autres fonctions pouvant donner des effets physiologiques différents. Ces ostéocytes sont organisés en réseau de canalicules leur permettant de communiquer entre eux et également avec les ostéoblastes et les cellules bordantes (7).

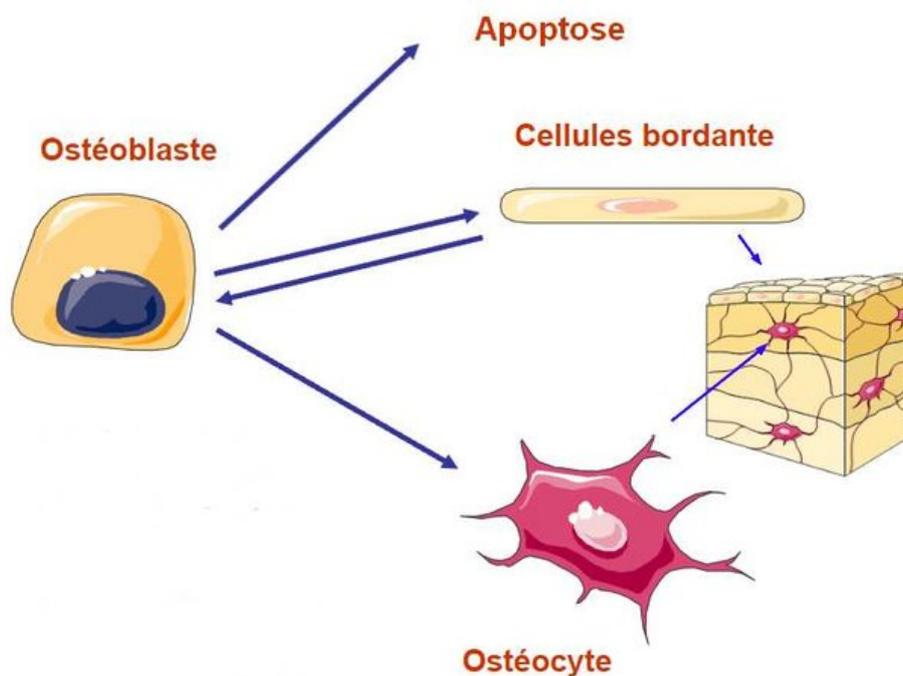


Figure 4 Évolution de l'ostéoblaste(8)

1.3 Le remodelage osseux

Le tissu osseux est en constante évolution et subit constamment un remodelage pour réparer les lésions osseuses et maintenir l'homéostasie. De ce fait, 10% du squelette est renouvelé chaque année.

Le remodelage est réalisé par des unités fonctionnelles appelées BMU : « Unité multicellulaire de base ». Cette unité comprend un ensemble d'ostéoclastes, d'ostéoblastes et d'ostéocytes en activité par cycle de 4 mois. Elles bénéficient en parallèle d'un apport sanguin par l'intermédiaire des capillaires.

L'activation de ces BMU résulte de la formation de lacunes de résorption via les ostéoclastes et suite à la fixation du RANKL sur le récepteur RANK, puis à la formation d'un os nouveau par les ostéoblastes. La différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes dépend de la voie Wnt/ β caténine.

La molécule Wnt, qui est un facteur ubiquitaire, appartient à la famille des glycoprotéines, qui joue un rôle dans un vaste ensemble de processus biologiques dont le développement osseux. Elle agit sur le tissu osseux en s'associant à un ensemble de récepteurs, les récepteurs LRP 5/6 (LDL Receptor related protein) et Frizzled. La liaison de Wnt à ses récepteurs, et à la surface membranaire des ostéoblastes va permettre l'activation de Dishevelled, une protéine qui a pour rôle d'inhiber la glycogène synthase kinase 3 β (GSK). De ce fait, la β -caténine n'est pas dégradée et est transloquée dans le noyau de la cellule. Dans le cytoplasme, elle s'associe à un facteur de transcription le TLF /LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor) permettant la transcription de gènes nécessaires à la différenciation des ostéoblastes par l'intermédiaire de RANK (5).

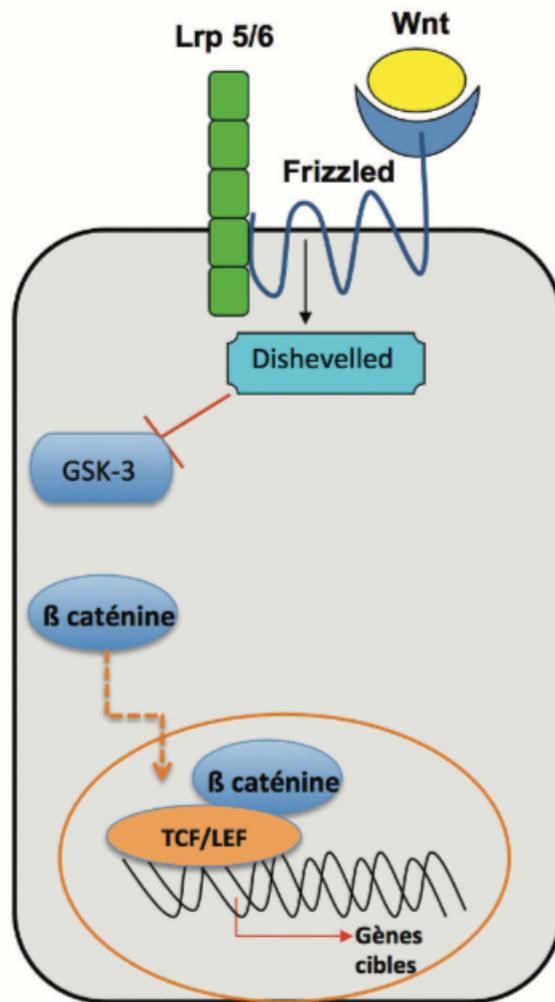


Figure 5 Activation de la voie Wnt/ β -caténine dans l'ostéoblaste(5)

Il existe différents inhibiteurs de cette voie, bloquant ainsi la différenciation des ostéoblastes et donc la formation osseuse. On peut citer la sclerostine, peptide sécrétée par les ostéocytes qui est un régulateur négatif de l'ostéof ormation. Lorsqu'elle se lie à LRP5/6, elle entraîne une inhibition de la voie de signalisation Wnt.

L'association de cet ensemble de cellules et de BMU est l'endroit où aura lieu la résorption osseuse initiée par l'activité des ostéocytes permettant d'aboutir à la première étape de résorption, appelée la phase d'activation. En effet, les ostéocytes détectent différents signaux qui entraînent leurs apoptoses et donc la libération de deux molécules : le RANKL et la sclérostine. La libération du RANKL aboutit à la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes pouvant ainsi dégrader la matrice minérale en acidifiant le microenvironnement.

L'action de ce ligand peut être inhibée par, l'osteoprotéoglycane (OPG) qui piège le RANKL empêchant la formation du complexe RANK/RANKL comme vu précédemment.

S'ensuit une phase de résorption par les ostéoclastes qui dure une douzaine de jours. Les ostéoclastes vont pomper les protons générés par l'anhydrase carbonique II et pourront dissoudre les minéraux osseux. On a ainsi la formation de lacune de « Howship ». Cette étape prend fin lors de leur mort par apoptose.

Puis la phase d'inversion prend place au niveau de la lacune, par l'apparition de cellules donnant par la suite les précurseurs d'ostéoblastes. Lors de cette étape, on a un arrêt progressif de l'activité des ostéoclastes ; on bascule de la résorption à la formation osseuse. Cette phase n'est pas totalement connue. Cependant des études ont montré que des étapes clés se produisaient lors de cette phase. Dans un premier, temps la surface osseuse résorbée est préparée en vue de la déposition de la nouvelle matrice osseuse par les cellules macrophagiques. Il a été montré que la phase de résorption et de formation osseuse était concomitante, lors de cette phase, afin d'éviter toute perte osseuse. Cette formation osseuse est assurée par les ostéoblastes matures (5).

L'étape de formation osseuse peut être divisée en deux parties. Premièrement les ostéoblastes matures qui vont sécréter une matrice riche en collagène de type I ; puis, dans un second temps, les cristaux d'hydroxyapatite vont venir s'intégrer aux fibres de collagène, déjà présentes. Par ailleurs, les ostéoblastes vont libérer des facteurs anti-résorption tels que l'OPG. On comble ainsi la zone résorbée par les ostéoclastes.

Pour finir, une phase de quiescence termine le cycle pendant laquelle les ostéoblastes s'emmurent, et se transforment en ostéocytes emprisonnés dans la matrice ou s'aplatissent et deviennent des cellules bordantes.

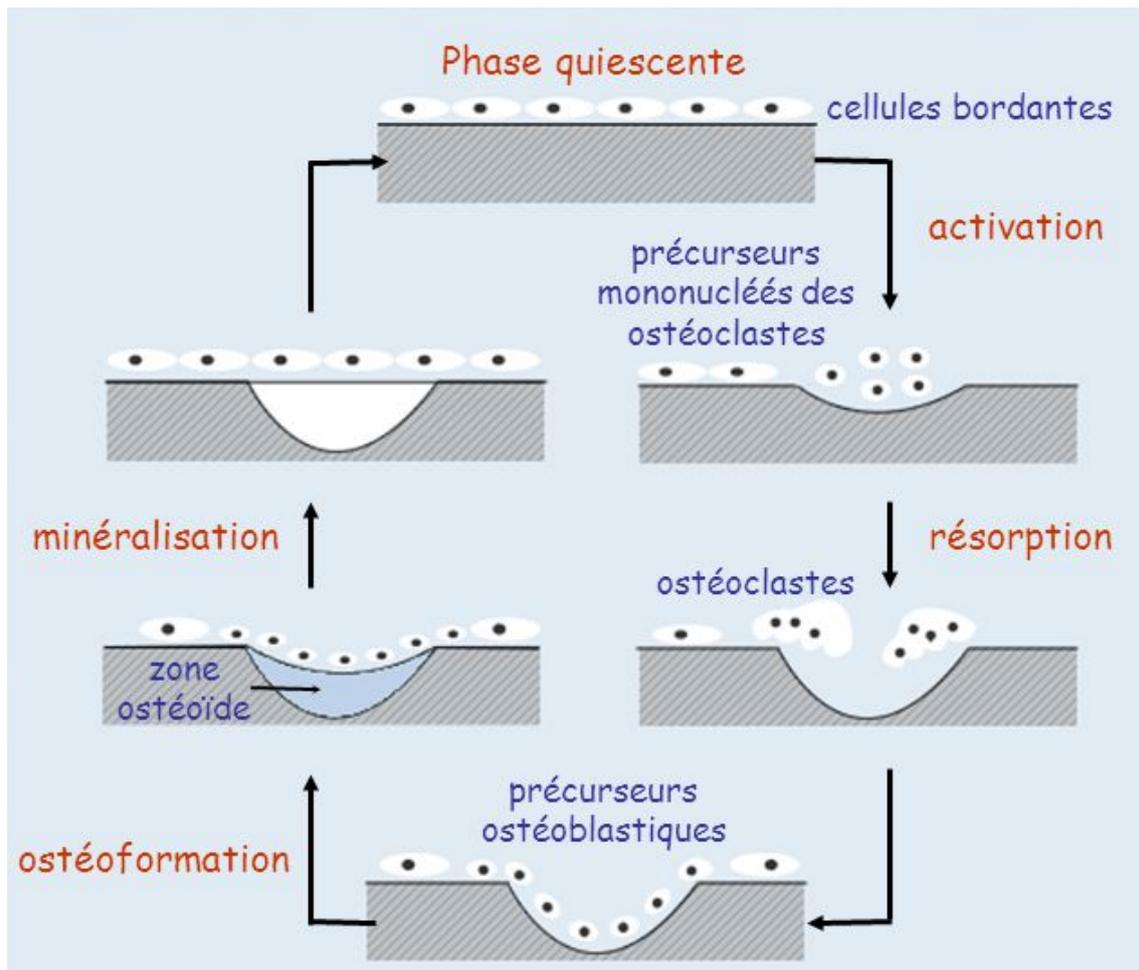


Figure 6 Le processus de remodelage osseux(9)

2. Les métastases osseuses

2.1 Classification des cancers

Suite à un diagnostic de cancer, une classification en plusieurs stade du cancer est réalisée, afin de mieux préciser le pronostic et de déterminer le type de traitement le plus approprié.

Les cancers peuvent être classés selon différents critères. Tout d'abord suivant le grade à l'aide de critères histologiques. Cette classification repose sur l'aspect et l'apparence des cellules cancéreuses ; l'activité mitotique, l'aspect du noyau ou encore l'extension de la nécrose seront étudiés. Ainsi, la vitesse d'évolution et le risque de propagation peuvent être évalués. Selon la tumeur, on aura une définition différente de cette classification.

Il existe le score de Gleason qui peut être cité. Ce score permet d'évaluer l'agressivité d'un cancer de la prostate. Un chiffre lui est attribué allant de 1 à 5 selon le degré d'anomalie de la cellule tumorale par rapport à la cellule normale(10).

Représentation du grade de Gleason

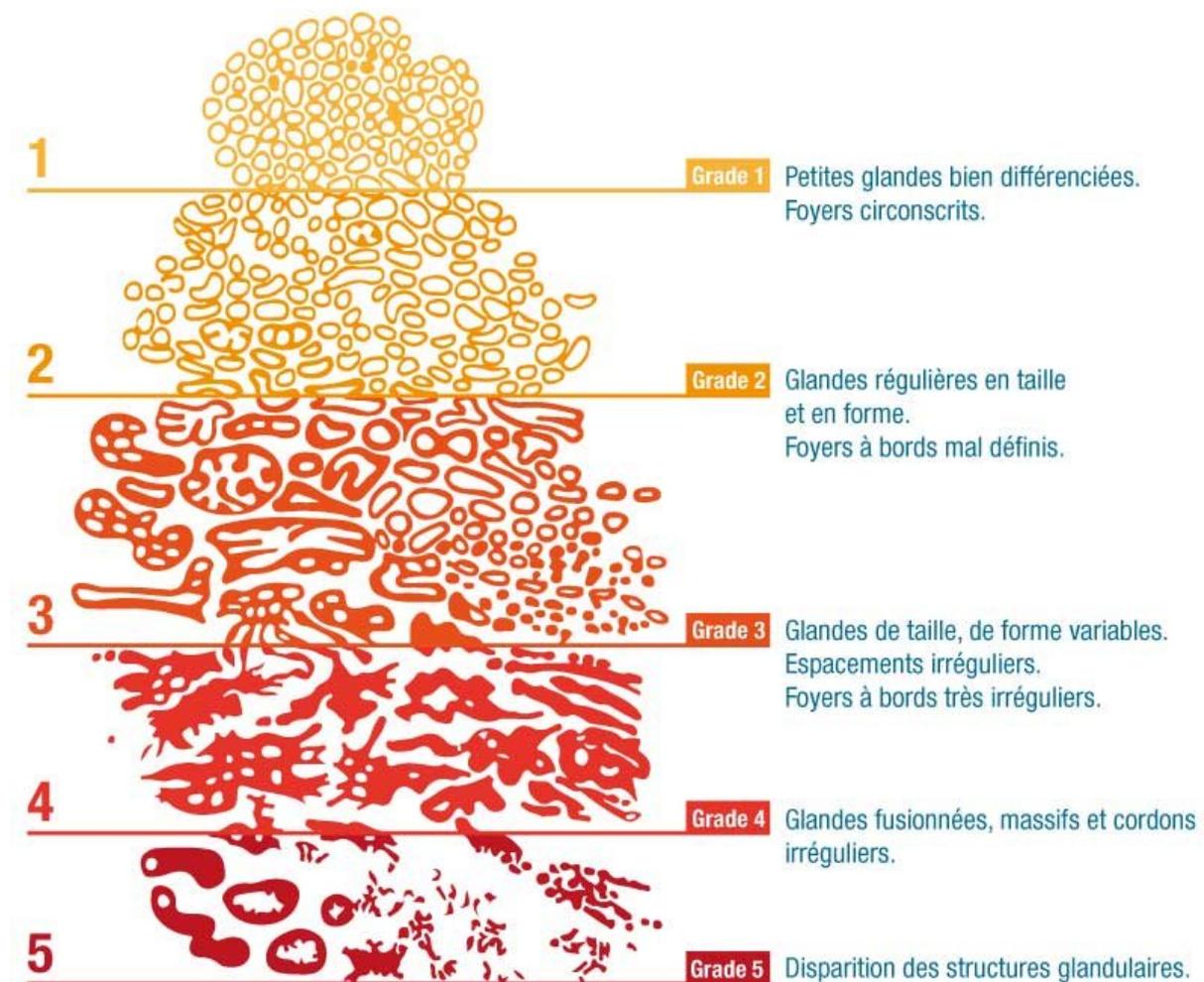


Figure 7 Score de Gleason(11)

Dans un second temps, il existe la classification TNM, « T » pour tumeurs ; qui définit son extension (tumor), « N » pour les ganglions touchés (node), et « M » pour métastases (metastasis), qui permet de déterminer le stade de la tumeur.

Cette classification créée initialement par Pierre Denoix entre 1943 et 1952 donne un langage universel du stade des différents cancers (12). Elle fut mise à jour et révisée par L'International Union Against Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cette classification permet ainsi de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées.

Elle peut être purement clinique (cTNM), après un traitement ou un examen anatomopathologique (pTNM). Elle peut être utilisée lorsqu'il y a récurrence (rTNM). En général, le TNM est utilisé pour avoir une idée du traitement initial ; alors que le pTNM permet de déterminer si un traitement adjuvant post-chirurgical est nécessaire.

La classification se présente sous la forme suivante :

T pour tumeur primaire	
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de preuve de la tumeur primaire
Tis	Cancer précoce qui ne s'est pas propagé aux tissus voisins
T1-T4	Taille et/ou étendue de la tumeur

N pour nodules	
Nx	Les ganglions lymphatiques ne peuvent être évalués
N0	Aucune atteinte régionale des ganglions lymphatiques
N1-N3	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (nombre et étendue)

M pour métastases	
M0	Pas de métastases à distance de la tumeur primitive
M1	Métastases présentes à distance de la tumeur primitive

Tableau 1 Classification TNM

En fonction de cette classification, on pourra déterminer le stade du cancer (I, II, III et IV) qui est propre à chaque cancer (13).

2.2 Définition

Les métastases osseuses sont des complications qui peuvent apparaître à la suite de différents cancers tel que le cancer du sein, de la prostate ou du poumon. Ces cancers sont dits ostéophiles. Ces métastases entraînent des lésions de trois types, ostéolytiques, ostéocondensantes ou encore mixtes, suite à la sécrétion de facteurs issus de cellules tumorales pouvant déréguler le fonctionnement de cellules responsables du remodelage osseux. Par conséquent, les métastases peuvent compromettre le mode de vie du patient mais aussi engager son pronostic vital. D'où l'importance d'un diagnostic précoce, permettant une prise en charge rapide et une diminution des événements osseux indésirables.

2.3 Épidémiologie

2.3.1 Cancer et mortalité

En 2018, le taux de nouveaux cancers était de l'ordre de 382 000 en France ; 204 600 nouveaux cas chez les hommes et 177 400 nouveaux cas chez les femmes (14).

Le taux de mortalité en France métropolitaine par cancer, quant à lui, est estimé à 157 000 en 2018 soit 89 600 chez les hommes et 67 800 chez les femmes (14).

Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la prostate, du poumon, du colon rectum et le cancer du sein.

Le cancer de la prostate se situe en première position dans les cancers les plus fréquents chez l'homme, malgré une diminution du nombre de nouveaux cas depuis quelques années ; également du côté des décès concernant ce cancer.

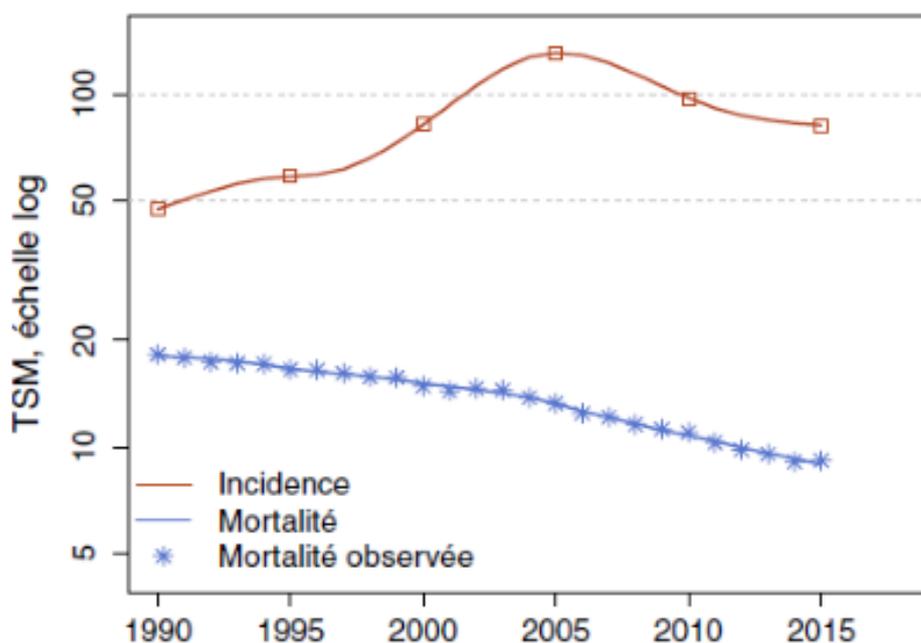
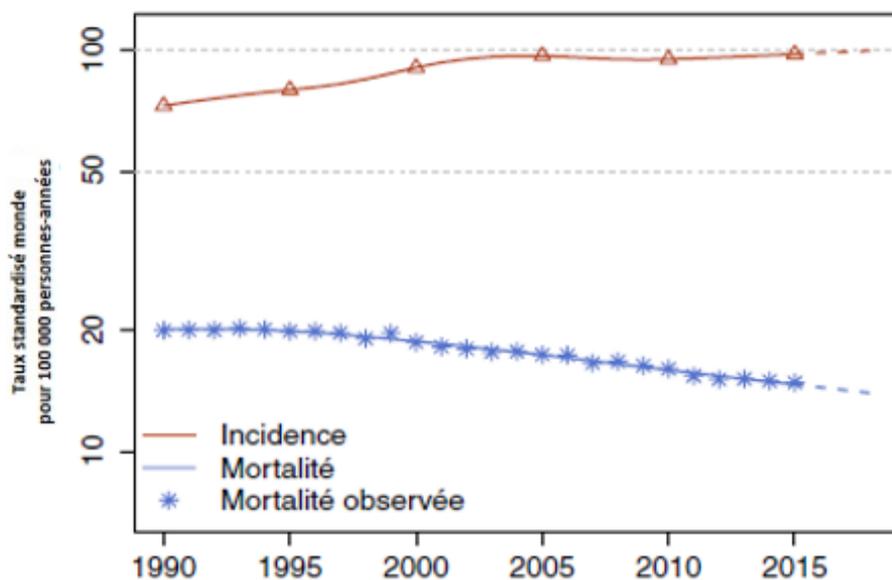


Figure 8 Incidence et mortalité par cancer de la prostate (1990- 2015) (15)

Dans la population féminine le cancer le plus fréquent reste le cancer du sein entrainant le plus grand nombre de décès. On observe tout de même une légère diminution du taux de mortalité ces quelques dernière années.



Source : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 – Tumeurs solides.

Figure 9 Incidence et mortalité par cancer du sein(16)

Il existe une augmentation de nouveaux cas, associée à une diminution de la mortalité qui peut s'expliquer pour certains cancers, par l'évolution des techniques de diagnostique mais aussi de prise en charge.

2.3.2 Les métastases osseuses

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes des métastases. Elles apparaissent le plus souvent à la suite de cancer du sein ou de la prostate (cancers ostéophiles). On les retrouve également lors de cancer du poumon, de la thyroïde ou du rein.

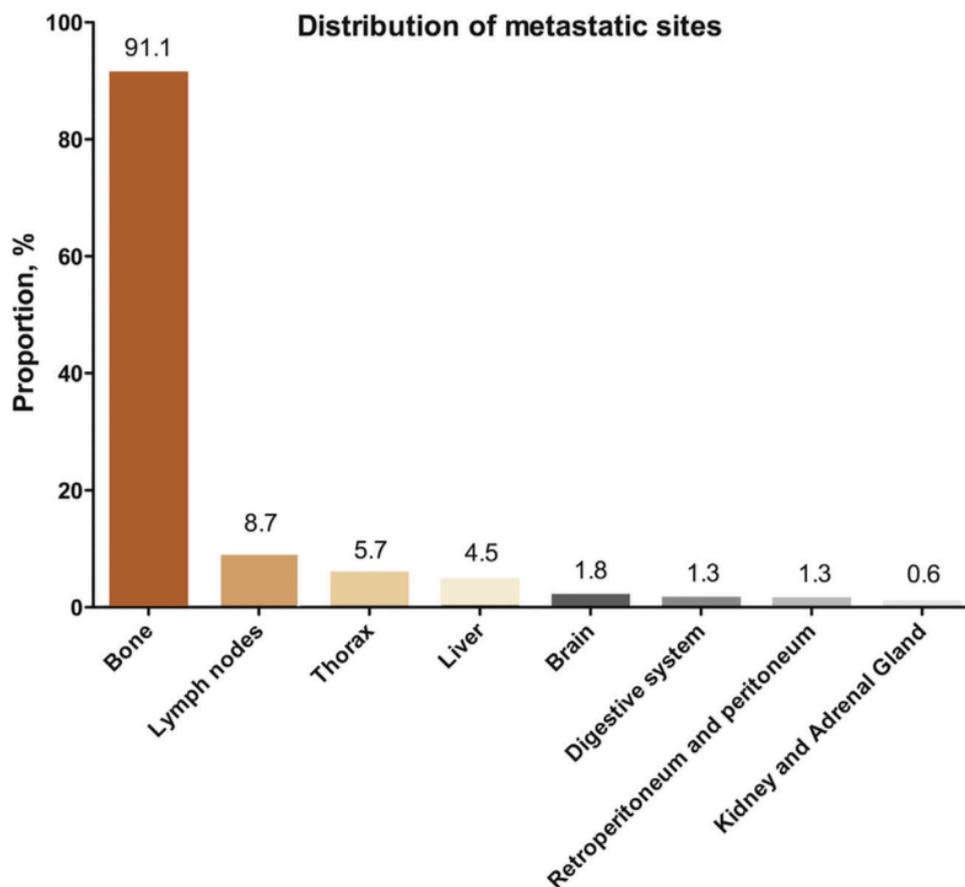


Figure 10 Distribution des métastases(17)

Grâce aux avancées techniques de ces dernières années, il est possible d'évaluer la fréquence d'apparition de celles-ci.

Une étude réalisée de 2004 à 2013, menée par Rohini K. Hernandez et. al (18) a montré l'incidence cumulée des métastases osseuses chez des patients présentant des tumeurs solides. Des dossiers médicaux électroniques de la base OSCER (Oncology Services Comprehensive Electronic Records), située aux États-Unis, ont été utilisés pour identifier les patients. 569 000 patients de 52 centres de cancérologie américains ont été utilisés pour identifier les patients de plus de 18 ans ayant un diagnostic de tumeur solide

Cette étude a estimé l'incidence des métastases osseuses pour toutes les tumeurs solides. Par ailleurs les patients ont pu être suivis jusqu'à 10 ans après leur diagnostic initial de tumeur solide.

Il a été montré que l'incidence cumulée a augmenté de 2,9 % dans les 30 jours après le premier diagnostic de tumeur solide à 8,4 % au cours des 10 années qui ont suivi. La hausse de cette incidence fut plus importante au cours des deux premières années.

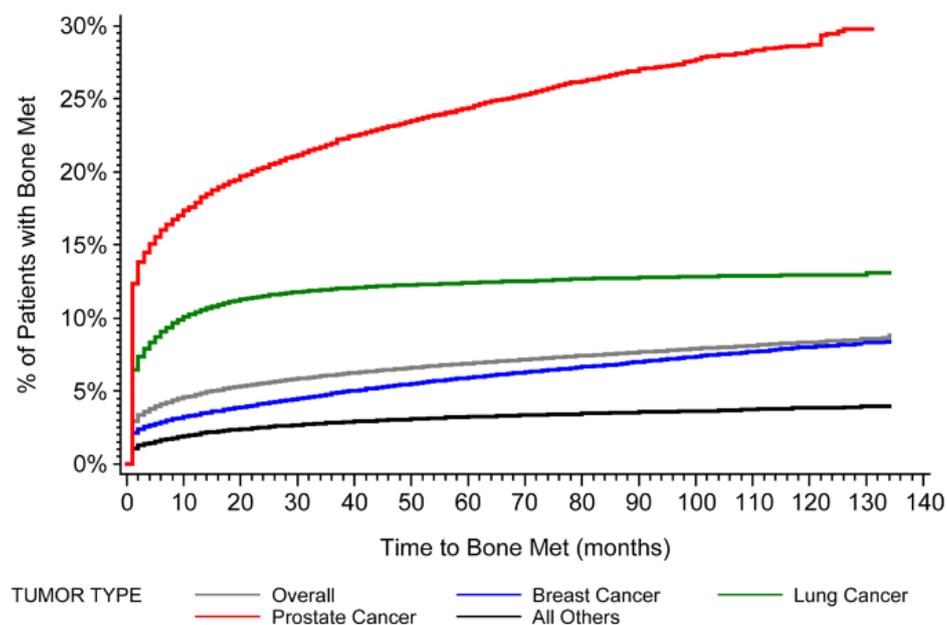


Figure 11 Incidence cumulée des métastases osseuses

On s'aperçoit que la population présentant une tumeur de la prostate a montré une incidence cumulée plus élevée de métastases. De plus il a été constaté que l'incidence des métastases osseuse était plus élevée chez les patients atteint d'un stade avancé lors du diagnostic. Cette tendance s'est poursuivie dans le temps(18).

2.3.3 Métastases osseuses et cancer du sein

Peu d'études existent sur l'incidence des métastases osseuses suite à un cancer du sein. Néanmoins une étude de cohorte danoise réalisée entre 1999 et 2007 par Jensen et al. a permis de révéler quelques données en ce qui concerne l'incidence des métastases osseuses et les complications squelettiques (SRE). Le SRE comprend les complications spécifiques des métastases osseuses ; douleurs, fractures, compression médullaire et hypercalcémie.

En effet, parmi les 35 912 femmes suivies pour un cancer du sein, environ 178 patientes présentaient des métastases osseuses lors du diagnostic et 76 patientes ont été atteintes de SRE (19).

Parmi les 35 690 patientes présentant un cancer du sein sans métastases osseuses, 1 272 en ont développé par la suite et 590 ont présenté un SRE.

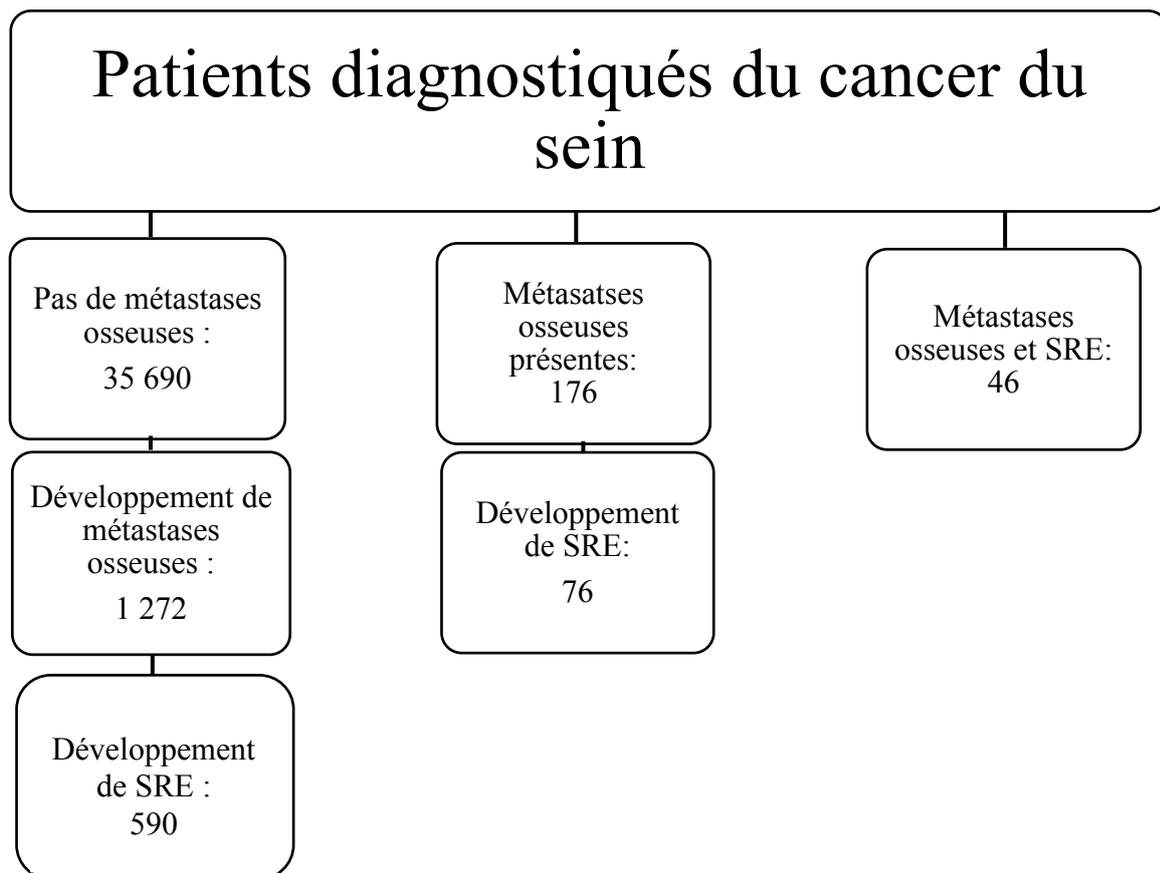


Figure 12 Organigramme de l'étude de cohorte sur le cancer du sein(19)

Une autre étude faisant intervenir des médecins généralistes anglais, - les General Practice Research Database (GPRD) - a mis en évidence, parmi les 13 207 patientes diagnostiquées, 1 244 (2,6%) présentaient un cancer du sein dont 788 avec des métastases (20).

Quant à l'étude de Sathiakumar et al. réalisée de 1999 à 2006 à partir de données d'assurances américaines, elle a permis de mettre en évidence le retentissement des métastases osseuses, et également les effets qui en découlent sur la mortalité. Cette étude a porté sur 98 260 patientes âgées d'au moins 65 ans et ayant présenté un cancer du sein diagnostiqué (21). On retrouve chez ces patientes, 7 189 femmes présentant des métastases osseuses. Parmi ces femmes, 3 319 patientes ont développé des SREs.

En ce qui concerne la mortalité, on observe un taux de mortalité plus important chez les femmes présentant des métastases osseuses, avec ou sans SRE, par rapport aux femmes ne présentant pas de métastases osseuses.

On constate que la présence de métastases osseuses avec SRE ou non a un impact sur l'évolution de la maladie, et pour la survie des patientes.

2.3.4 Métastases osseuses et cancer de la prostate

Chez l'homme, le cancer de la prostate conduit en majorité à des métastases osseuses. Une étude canadienne a été menée entre 1991 et 2009 chez 3 857 patients présentant un cancer de la prostate dont la localisation principale des métastases étaient osseuses (80,2%). D'autres localisations existaient, à savoir les métastases ganglionnaires à 2,8%, les métastases viscérales à 6,1% et les métastases qui sont à la fois viscérales et osseuses à 10,9 %. La localisation des métastases joue un rôle dans la survie du patient comme le montre cette étude. En effet, la survie suite à un cancer de la prostate présentant des métastases ganglionnaire était de 61 mois, 32 mois en cas de métastases osseuses, 26 mois en cas de métastases viscérales et enfin 19 mois en cas de métastases viscérales et osseuses (17).

2.4 Diagnostic

2.4.1 Bilan clinique

Le premier symptôme révélateur d'une métastase osseuse est la douleur . C'est une douleur qui apparait de façon progressive et résistante aux antalgiques de premier stade. On a ainsi un aperçu de l'atteinte fonctionnelle et psychologique du patient. Pour cela, les professionnels de santé font appel à différentes échelles d'évaluation. L'indice de Karnofsky (annexe1) ou encore la performance de status (annexe 2) de l'ECOG permettent par exemple de donner une idée sur le retentissement fonctionnel (22).

2.4.2 Imagerie

L'imagerie va permettre de déterminer la localisation des métastases osseuses ainsi que d'identifier le risque de complications osseuses. Elle sera utilisée notamment lors de biopsie et permettra d'orienter le traitement.

2.4.2.1 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est la méthode la plus largement utilisée pour diagnostiquer les métastases. Rapide d'utilisation, elle permet de visualiser le squelette dans son ensemble.

Le traceur le plus couramment utilisé est le ^{99m}Tc -méthylène diphosphonate ou ^{99m}Tc -MDP, dont l'avantage est de s'accumuler au niveau des zones d'activités ostéoblastiques. De ce fait, il sera utilisé pour détecter les métastases osseuses dans les cancers du sein et de la prostate. Cette méthode sera peu utilisée pour diagnostiquer les tumeurs présentant peu ou pas de réactions ostéoblastiques. Pas d'avantage pour les lésions donnant des destructions osseuses rapides. A l'inverse, lors de lésions lytiques, il peut y avoir des hypofixations donnant lieu à de faux négatifs.

La scintigraphie osseuse peut détecter des lésions osseuses malignes 2 à 18 mois plus tôt que la radiographie. Ce sera la méthode de prédilection avec une sensibilité à un taux compris entre 62 % et 100 % et une spécificité allant de 78% à 100%.

Il se peut que le traceur s'accumule au niveau des zones de renouvellements osseux lors de traumatismes ou infections. Pour pallier ce manque de spécificité, il sera recommandé de corréler les résultats avec des IRM, scanners ou radiographies (23).

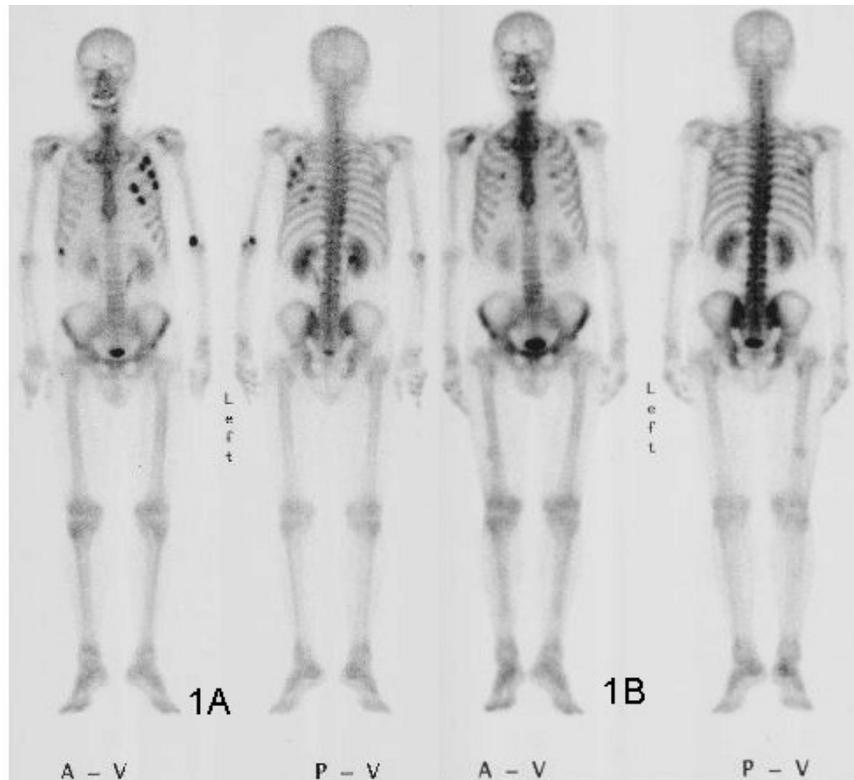


Figure 13 Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches (24)

2.4.2.2 Radiographie

La radiographie va nous permettre une évaluation des zones symptomatiques et confirmer les résultats donnés par d'autres techniques d'imageries. Du fait de sa faible sensibilité, 44% à 50% moins que la scintigraphie, elle ne sera pas utilisée comme technique de dépistage. Il faut avoir une forte destruction osseuse de 30 à 70 % pour pouvoir observer une métastase osseuse sur une radiographie. Par conséquent, c'est une méthode qui sera utilisée plutôt dans le risque fracturaire imminent. Mais ceci n'aura aucun intérêt pour évaluer l'étendue d'une atteinte corticale ou pour un risque de fracture des os trabéculaires. Les radiographies sont recommandées pour les patients présentant des symptômes de douleur ou de sensibilité pouvant être liés à un os en appui par exemple (23).



Figure 14 radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal chez une patient atteinte d'une carcinome des poumons (23)

2.4.2.3 La tomодensitométrie

La tomодensitométrie (TDM) va présenter des détails osseux supérieurs aux autres modalités d'imagerie et des différences de densités permettant une détection des métastases osseuses dans la moelle osseuse avant sa destruction. La sensibilité de cette méthode est comprise entre 71 % et 100 %, soit supérieur à la radiographie et à la scintigraphie. L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne peut visualiser qu'une partie localisée du corps et non un balayage du corps entier. Néanmoins, le scanner peut aussi être utilisé dans l'évaluation d'une réponse tumorale osseuse au traitement, de même que pour la réalisation d'une biopsie guidée par image. Cette technique peut être également utilisée pour identifier une tumeur primitive chez les patients présentant des métastases osseuses (23).

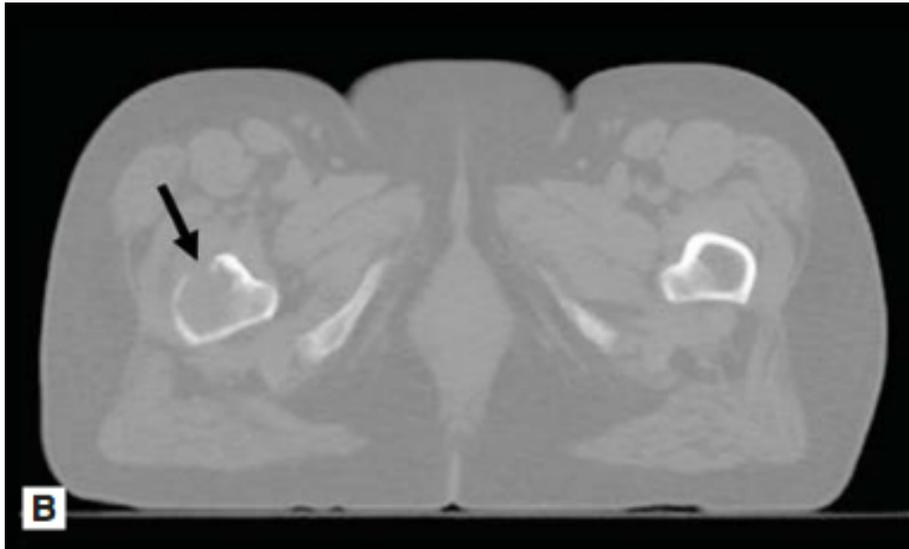


Figure 15 Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique(23)

2.4.2.4 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance ou IRM peut nous fournir des images détaillées de l'os ainsi que de la moelle osseuse. Avec une sensibilité allant de 82% à 100%, cette technique nous permet de détecter les métastases osseuses autant que les anomalies, pouvant avoir lieu dans la moelle osseuse.

Dans une moelle osseuse saine, on a un taux de graisse élevé et de ce fait l'intensité du signal sur les séquences pondérées en T1 est élevée. En présence de métastases osseuses, les lésions apparaissent comme des zones de signal diminuées sur les séquences en T1 ; ceci est un reflet du remplacement des cellules adipeuses de la moelle osseuse par les cellules tumorales. En ce qui concerne les images pondérées en T2 les métastases vont apparaître avec un signal plus élevé que la moelle osseuse normale dû à la forte concentration en eau.

Cette méthode d'imagerie est moins sensible que la tomodensitométrie pour ce qui est de la détection de la destruction des os corticaux, étant donné que cet os présente un signal sombre sur les séquences pondérées en T1 et T2. Cependant, elle présente une efficacité supérieure à la technique de tomodensitométrie pour mettre en évidence les compressions médullaires (23).

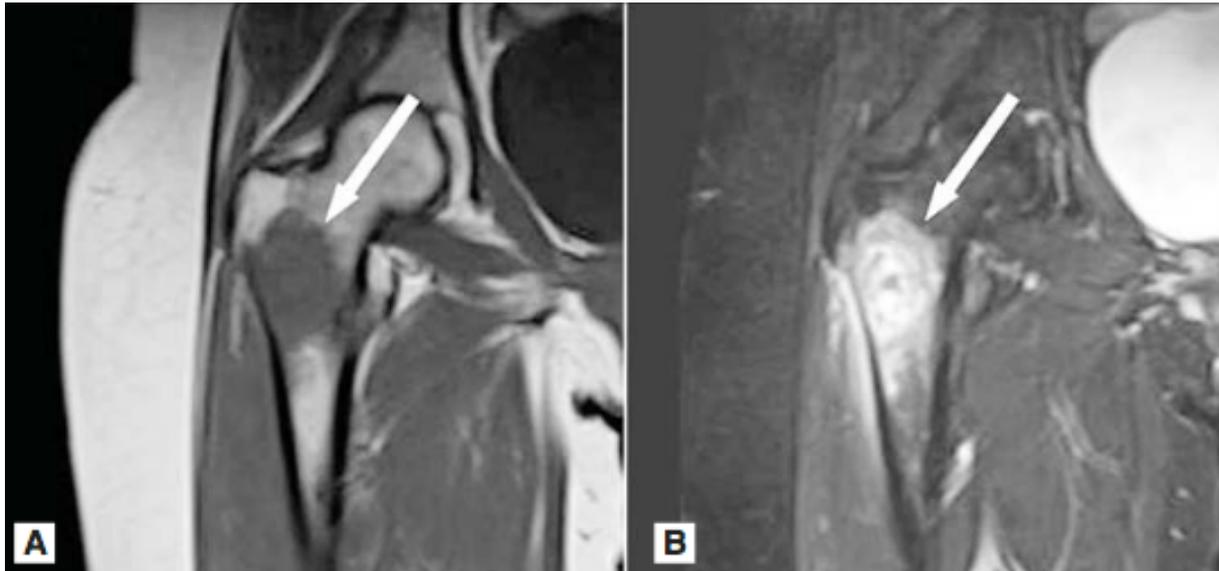


Figure 16 (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau(23)

2.4.2.5 Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) montre de meilleurs résultats que le scanner pour détecter les tumeurs malignes touchant l'os. Cette méthode utilise deux radiopharmaceutiques le 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) et le 18F-fluorure de sodium qui seront injectés par voie intraveineuse. Du fait de sa structure le FDG est un analogue du glucose, qui est piégé par les cellules tumorales. Ces cellules tumorales sont avides de FDG. Leur absorption est un indicateur de l'activité métabolique qui n'est pas propre aux métastases osseuses. Le TEP- FDG peut donc être le pilier de la classification de certaines tumeurs malignes. En outre, le TEP-FDG est plus sensible que la scintigraphie dans la détection de métastases osseuses issues de myélomes ou de carcinomes à cellules rénales du fait de sa sensibilité (93%) et de sa spécificité (95%) dans le cas du cancer des poumons (23).

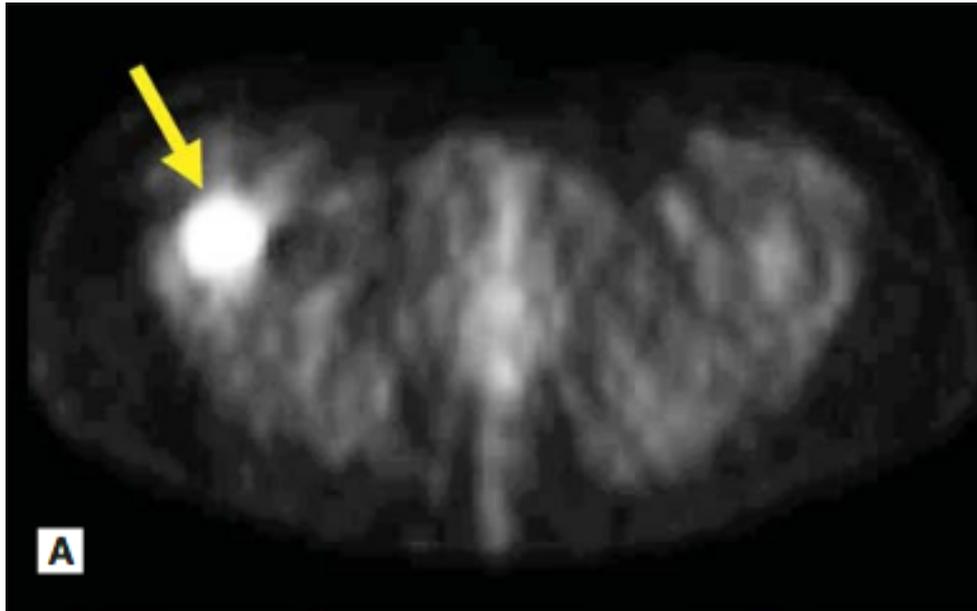


Figure 17 Image axiale d'un TEP chez une patiente atteinte de cancer du sein, foyer d'activité accrue dans le fémur droit(23)

2.4.3 Diagnostic biologique

La présence de métastases osseuses peut aboutir à des interactions entre les différentes molécules présentes initialement dans l'organisme et les molécules sécrétées par la tumeur. De ce fait, les marqueurs biochimiques vont être un outil pour évaluer le risque des événements osseux grâce à leur dosage dans l'urine ou dans le sang, pour le suivi d'un traitement, et dans l'intérêt de la survie des patients.

Toutefois, leur utilisation doit rester dans un cadre auxiliaire.

2.4.3.1 Marqueurs biologiques du remodelage osseux

- Calcémie

Le calcium va être un marqueur de l'activité ostéocalcique. Il sera mis en évidence chez les patients présentant des métastases osseuses et permet ainsi d'évaluer l'étendue de l'atteinte osseuse.

Cependant, le taux de calcium urinaire est considéré comme un indice de l'homéostasie calcique plutôt que de résorption osseuse. Néanmoins, la résorption osseuse entraîne une libération de calcium de la matrice osseuse minéralisée. Dans l'ostéolyse induite par une métastase, la libération de calcium par les ostéoclastes peut être très importante, aboutissant ainsi une hypercalciurie et une hypercalcémie qui conduira au diagnostic de l'atteinte osseuse (25).

- RANK/ RANKL/OPG

Le trio RANK/RANKL/OPG joue un rôle important dans le remodelage osseux. Ainsi, en présence de métastases osseuses, le taux sérique de RANKL et OPG est élevé chez les patient atteint de métastases. En outre, le taux d'OPG est quant à lui corrélé à la présence de métastases osseuses.

- Phosphatase Alcaline osseuse

La phosphatase alcaline est le marqueur biologique de la formation osseuse et plus précisément de l'activité ostéoblastique. Pour le diagnostic de métastases, la phosphatase alcaline totale est utilisée. Elle est détectée de manière importante lors d'atteinte du foie ou des tissus osseux. Une fois l'atteinte hépatique exclue, la phosphatase alcaline donne un aperçu de l'activité des ostéoblastes. Néanmoins l'interprétation de celle-ci est difficile du fait de sa faible spécificité. La phosphatase alcaline osseuse est beaucoup plus spécifique de l'atteinte osseuse que la phosphatase alcaline totale (25). Dans le but d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la mesure de la phosphatase alcaline sérique, des techniques ont permis de différencier les isoenzymes osseuses et hépatiques, permettant un meilleur diagnostic (26).

- Propéptide du collagène

La synthèse des propeptides du collagène N-terminal (PINP) et C-terminal (PICP) est régulée par les ostéoblastes. Lors de la dégradation du collagène, des fragments peptidiques aux extrémités N et C-terminal de différentes tailles sont libérés dans la circulation. Leurs taux élevés dans le sérum ou les urines sont considérés comme un indice de synthèse du collagène et donc de la formation osseuse (25). Dans le diagnostic de ces métastases du carcinome du sein, le PINP semble être plus sensible que le PICP ; mais la sensibilité de ces deux marqueurs est encore trop faible pour faciliter une détection précoce des métastases osseuses (26).

- Ostéocalcine

Ce marqueur est produit par les ostéoblastes et s'installe au niveau de la matrice osseuse. On le retrouve en grande quantité dans l'os. Retrouvé dans le sérum, elle reflète l'activité des ostéoblastes. Cependant, sa concentration peut varier en fonction de certaines pathologies de l'âge, du sexe, ou encore de la fonction rénale. De ce fait, cet outil n'a pas montré de réel intérêt dans le diagnostic des atteintes osseuses(25).

- L'hydroxyproline

L'hydroxyproline est issue de l'hydroxylation post-traductionnelle de la proline. Cette molécule est libérée lors de la résorption osseuse puis éliminée dans les urines. L'hydroxyproline urinaire est généralement considérée comme un indice de résorption osseuse bien que des quantités importantes de l'hydroxyproline urinaire soient issues de la dégradation du collagène nouvellement synthétisé. Pour cette raison, elle est considérée comme un indice peu spécifique de la résorption osseuse et remplacée par d'autres marqueurs (25).

- Molécule de pontage du collagène de type I

La pyridinoline (PYD) et desoxypyridinoline (DPD) sont des molécules de pontage du collagène de type 1 utilisées comme marqueurs de la résorption osseuse. Elles sont liées à l'activité des ostéoclastes et sont libérées lors de la résorption osseuse. Alors que la pyridinoline est largement répandue dans les tissus corporels, la desoxypyridinoline ne se trouve que dans le collagène et la dentine. Les deux molécules sont libérées lors de la dégradation du collagène. Leur élimination urinaire est étroitement liée à la résorption osseuse. Leurs taux sont donc corrélés à la présence de métastases osseuses (25).

- TRAcP5b

Tartrate-resistant acid phosphatase 5b ou TRAcP5b est une molécule appartenant à la famille des isoenzymes de la phosphatase acide situé dans l'os, la prostate, les plaquettes, les érythrocytes ou encore dans la rate. L'isoforme TRAcP5b est spécifique aux ostéoclastes. Son activité sérique est corrélée aux métastases induites par le cancer du sein (25).

- Télopéptide C-terminal et N-terminal du collagène de type I

Lors de la dégradation du collagène de type I, des fragments peptidiques aux extrémités N-terminales et C-terminales sont libérés dans la circulation. Ils se trouvent être des marqueurs sensibles de la résorption osseuse.

2.5 Physiopathologies des métastases osseuses

Le mécanisme de mise en place des métastases osseuses comprend différentes étapes souvent appelées la « cascade métastatique ». En effet, la première phase consiste en la translocation de la cellule cancéreuse issue d'une tumeur primitive vers un organe distant lui permettant un meilleur apport, tandis que la seconde phase comprend la capacité de la cellule à pouvoir se développer au sein de cet organe (27). La tumeur primaire devient invasive et métastase (du grec *metastasis* : déplacement) d'autres organes.

Au niveau clinique, les métastases incarnent l'aspect terminal de la maladie. Malgré les avancées thérapeutiques ou chirurgicales, les métastases restent résistantes aux thérapies conventionnelles.

2.5.1 Colonisation de la moelle osseuse par les cellules métastatiques

Les cellules métastatiques issues d'une tumeur primitive ont la faculté de pouvoir se déplacer et coloniser un organe distant à la suite d'une succession d'étapes -la « cascade métastatique »-. Celle-ci comprend : dans un premier temps, le détachement des cellules tumorales de la tumeur primitive et la pénétration dans le tissu sain environnant. Tout ceci grâce à leur capacité à se déplacer, leur capacité de diffusion, et à l'envahissement des vaisseaux lymphatiques ou sanguins nommés phénomènes d'intravasation.

Suite à cela, les cellules doivent sortir de la circulation, processus que l'on appelle l'extravasation pour ensuite coloniser un nouvel organe où elles pourront se développer et ainsi donner une tumeur secondaire définie comme métastase. Les cellules ayant colonisé l'organe distant peuvent rester dormantes durant des mois, voire des années avant de se développer en tumeur secondaire (28).

En effet celles-ci, considérées comme micro-métastases, vont rester inactives sans proliférer avant de reprendre leur croissance pour donner par la suite des métastases.

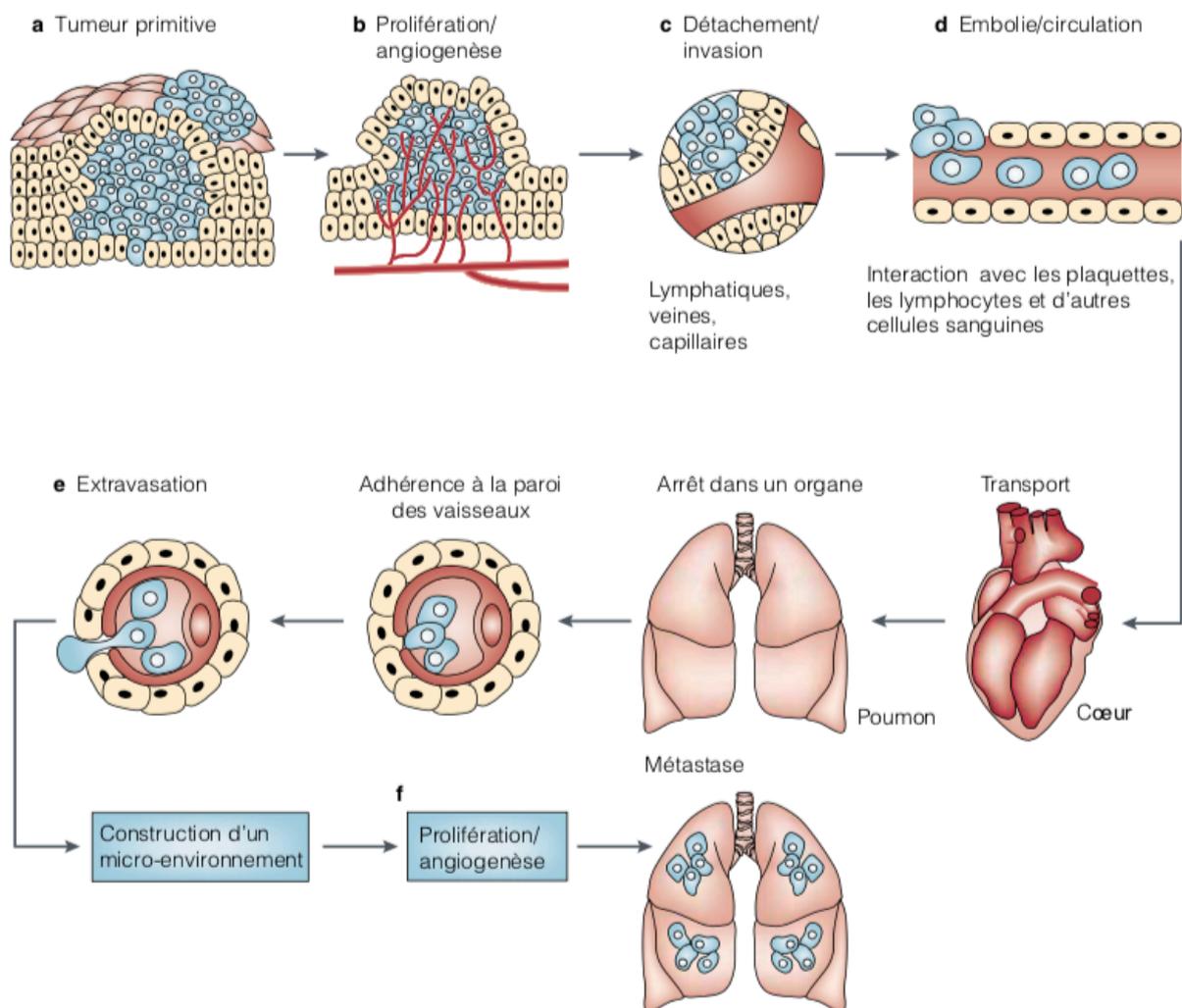


Figure 18 Exemple de cascade métastatique(29)

Les cellules tumorales colonisent certains organes selon la théorie de la « graine et du sol » de Stephen Paget. Cette théorie postule que les cellules tumorales considérées comme graines possédant des propriétés d'adressage vers les tissus osseux, ne peuvent se développer que dans un environnement favorable, qui correspond au sol. En effet, il faut une certaine adéquation entre la cellule et son environnement pour qu'elles puissent par la suite donner une métastase.

Cette théorie fut validée par de nombreuses études et aide aujourd'hui à la compréhension du phénomène métastatique.

2.5.2 Niche pré- métastatique

Pour le développement des métastases osseuses, il est nécessaire pour leur croissance d'avoir un environnement favorable. Un certain nombre d'éléments nutritifs sont nécessaires aux cellules métastatiques pour se développer dans l'os. Celui-ci est la résultante d'un certain nombre de molécules entrant en jeu, sécrétées par la tumeur primaire.

Un ensemble de molécules, ou plus exactement de facteurs, -le vascular endothelial growth factor-A (VEGF A) ou encore le placental growth factor (PLGF) -, par le biais de la moelle osseuse, à l'aide de cellules mésenchymateuses et cellules endothéliales, vont permettre la constitution de la matrice extracellulaire, de la niche et de ses vaisseaux (30).

2.5.3 Recrutement de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse

Suite à la mise en place de la niche pré-métastatique, les cellules cancéreuses vont pouvoir migrer vers l'organe cible secondaire. Pour cela, les cellules vont libérer des exosomes, vésicules pouvant transporter des composants cellulaires de la tumeur dont ils sont issues. Ces exosomes ont les mêmes cibles que les cellules tumorales primitives car ils expriment à leur surface des récepteurs membranaires, les intégrines qui vont occasionner la fixation aux cellules de tel ou tel organe.

Une fois dans l'organe cible, les exosomes vont pouvoir intégrer les cellules de l'organe hôte (31).

Pour que les cellules tumorales puissent par la suite migrer dans la moelle osseuse, elles nécessitent la présence de différentes molécules telles que les chimiokines, ou encore le RANKL (31). Les chimiokines sont des protéines considérées comme des médiateurs de la famille des cytokines chimiotactiques, qui entraînent la migration des leucocytes au niveau d'un site inflammatoire (32). Il en existe de différents types, les chimiokines composées d'une séquence CXC (cystéine-résidu aléatoire-cystéine) ou encore les chimiokines CC (cystéine-cystéine). Certaines d'entre elles vont favoriser le déplacement de cellules métastatiques vers le tissu osseux par le biais d'un gradient.

Parmi les chimiokines CXC, la chimiokine à motif CXC-12, -également appelée facteur 1 dérivé du stroma (SDF-1)- produite, par les cellules stromales de la moelle osseuse et les ostéoblastes, est une molécule clé dans la migration des cellules cancéreuses. En effet les cellules tumorales expriment le récepteur de la chimiokine CXC-12, le récepteur chimiokine CXC de type 4 (CXCR-4) entraînant ainsi la migration des cellules tumorales au niveau de la moelle osseuse via des propriétés chimiotactiques. De ce fait, la neutralisation du récepteur CXCR-4 entraîne une diminution de la formation de métastases (33).

Une autre molécule entre dans le recrutement des cellules métastatiques dans la moelle osseuse, le receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand appelé RANK L. Cette protéine appartenant à la superfamille des tumor necrosis factor (TNF), est exprimée à la surface des ostéoblastes et va pouvoir interagir avec les récepteurs membranaires des ostéoclastes permettant ainsi la résorption osseuse.

Ce facteur, suite à la formation des métastases osseuses, peut être libéré sous forme soluble par le biais des métalloprotéases matricielles ou membranaires par une action protéolytique. Sous cette forme soluble le RANK L va attirer les cellules tumorales présentant le récepteur RANK et permettre ainsi le recrutement de cellules cancéreuses.

2.5.4 Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse

2.5.4.1 Les protéines de la matrice extracellulaire

Différents composants de la matrice extracellulaire vont jouer un rôle important dans la niche pré-métastatique notamment dans la survie des cellules tumorales. On retrouve parmi elles, la ténascine C (TNC), une glycoprotéine ou encore la périostine qui est une protéine d'adhésion. Celles-ci vont être sécrétées et leur production sera induite par les cellules tumorales de la niche pré-métastatique (34). Lorsque les cellules tumorales vont s'ancrer à ses différentes protéines, l'activation de différentes voies de signalisation va avoir lieu permettant ainsi la survie des cellules tumorales (34).

2.5.4.2 Les enzymes de la matrice extracellulaire

Les Lysyloxydases LOX et LOXL1-4 sont des enzymes de la matrice extracellulaire qui vont catalyser la liaison de l'élastine et des fibres de collagène dans le tissu conjonctif. Outre leur rôle structurel, elles vont avoir un rôle dans le développement des métastases osseuses (35). En effet, par leur action de clivage, elles vont entraîner la rigidification de la matrice extracellulaire, ce qui va permettre par la suite aux cellules cancéreuses de s'ancrer solidement aux tissus cible.

De plus, des études ont montré que la surexpression de LOX entraîne la formation de lésions ostéolytiques dans certains cancers en stimulant la production d'ostéoclastes (36).

2.5.4.3 Les protéases

Après avoir colonisé la moelle osseuse, les cellules tumorales peuvent voir leur croissance s'activer au moyen de métalloprotéase (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13) ou encore de sérines protéases (urokinase) qui vont, par la suite, dégrader des composants, tels que les protéines de la matrice extracellulaire, et donner un environnement favorable pour les cellules tumorales.

De plus, la molécule RANKL jouerait un autre rôle dans la migration des cellules cancéreuses qui exprimeraient RANK et stimulerait ainsi l'invasion tumorale. En effet RANKL inhibe l'expression de la maspîne, protéine qui induit l'inhibition endogène des sérines protéases qui peuvent être sécrétées par les cellules cancéreuses. Ainsi on aura un blocage de l'effet de la maspîne et on favorisera l'invasion des cellules cancéreuses (37).

2.5.5 Rôle du récepteur sensible au calcium

Les cancers du sein ou de la prostate ont tendance à métastaser dans l'os. Cette affinité accrue pour l'os, pourrait être due à des facteurs chimio-attractants libérés lors de la résorption osseuse, facilitant ainsi la mise en place de métastases osseuses. Parmi ces facteurs, on retrouve le calcium qui est l'un des facteurs libérés lors de l'ostéolyse. Celui-ci agit par le biais de son récepteur, le récepteur sensible au calcium (CaSR) qui va favoriser la migration des cellules cancéreuses au niveau de l'os dans le cancer du sein.

Ce récepteur sous forme d'homodimère fait partie de la famille des récepteurs couplés à la protéine G. Son rôle physiologique principal est de contrôler l'homéostasie du calcium en régulant la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. Cependant il pourrait jouer un rôle important dans la promotion du cercle vicieux des métastases osseuses. En effet Saidak Z et. al a étudié quatre lignées cellulaires du cancer du sein ayant différents potentiels à métastaser. Il a été démontré que les cellules ayant une forte capacité métastatique sont celles qui expriment le plus fortement le récepteur sensible au calcium. Parallèlement l'inhibition de l'expression du récepteur CaSR, en utilisant un ARN interférant le CaSR-siARN, a donné lieu à une diminution de la migration de cellules cancéreuses (38).

Par ailleurs, une seconde étude in vitro a montré que l'augmentation de CaSR a entraîné la sécrétion de l'épiréguline. Cette dernière est une protéine ligand de type EGF qui joue un rôle dans l'expression de l'OPG. En effet, la surexpression de CaSR dans les cancers du sein va entraîner une augmentation du potentiel métastatique des cellules cancéreuses liée à une diminution de l'OPG régulé par l'épiréguline (39).

2.6 Métastases ostéolytiques

Il existe différents types de métastases osseuses que l'on peut retrouver chez les patients atteints de cancer. Celles-ci peuvent être ostéolytiques, c'est-à-dire qu'elles vont avoir tendance à dégrader l'os et donner par la suite des douleurs osseuses, des fractures. Et d'autres vont être ostéocondensantes, favorisant ainsi une formation osseuse.

En ce qui concerne les métastases osseuses ostéolytiques, de nombreux cancers en sont la cause. En effet, on retrouve le cancer bronchique, rénale, ou encore thyroïdien, mais celui qui a été le plus étudié est le cancer du sein.

Ainsi les cellules osseuses présentes au niveau du tissu osseux vont stimuler les ostéoclastes et inhiber les ostéoblastes. Ce qui va engendrer un déséquilibre du remodelage osseux.

2.6.1 Les facteurs de la résorption osseuse

Au cours de la formation de métastases osseuses, les cellules cancéreuses vont sécréter différents facteurs qui vont entraîner la perturbation du remodelage osseux. Parmi ces facteurs, on retrouve la Parathyroid hormone related protein (PTHrP), qui est un peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne. Cette protéine a 70% d'homologie structurelle avec la parathormone (hormone thyroïdienne) ce qui va lui permettre de se fixer au récepteur de celle-ci le PTH1R. Ce récepteur est présent à la surface des ostéoblastes. Une fois celui-ci fixé, on va avoir une stimulation de l'expression du RANKL ainsi qu'une fixation sur son récepteur RANK présent à la surface des précurseurs des ostéoclastes leur permettant ainsi un développement et une différenciation en ostéoclaste (40).

D'autre part, l'ostéoprotégrine (OPG) qui, en se liant au RANKL inhibe la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclaste, va voir son action inhibée par la PTHrP.

Une fois les ostéoclastes formés, on va avoir une résorption osseuse ainsi qu'une libération de facteurs de croissance tels que insulin-like growth factor-1 et 2 (IGF-1 et IGF-2), le Bone morphogenetic protein (BMPS) ou encore le transforming growth factor (TGF β). Pour ce dernier, des études ont montré que sa présence avait un rôle dans la croissance tumorale des cellules présentant un récepteur TGF β et entraînant par la suite une augmentation de la PTHrP (40).

Parallèlement, les cellules tumorales vont activer les plaquettes sanguines au niveau de la métastase osseuse et entraîner la libération de l'acide phospholipidique (LPA). Cette protéine aurait un rôle de croissance des cellules tumorales, mais aussi une action sur les ostéoclastes permettant leur activité et entraînant une résorption osseuse plus importante (41).

2.6.2 Les inhibiteurs de la formation osseuse

Enfin, une autre molécule entrerait dans l'inhibition de la formation osseuse en inhibant l'action des ostéoblastes. Cette molécule est la protéine soluble dickkopf-1 (DKK-1). Par son action, elle agit au niveau de la cascade de signalisation Wnt qui, en condition normale, permet la différenciation des ostéoblastes.

La liaison de DKK-1 avec LRP 5 va bloquer la voie de signalisation de Wnt en provoquant ainsi l'endocytose du complexe DKK-1/LRP 5 et en empêchant de cette manière l'accumulation de la β -caténine.

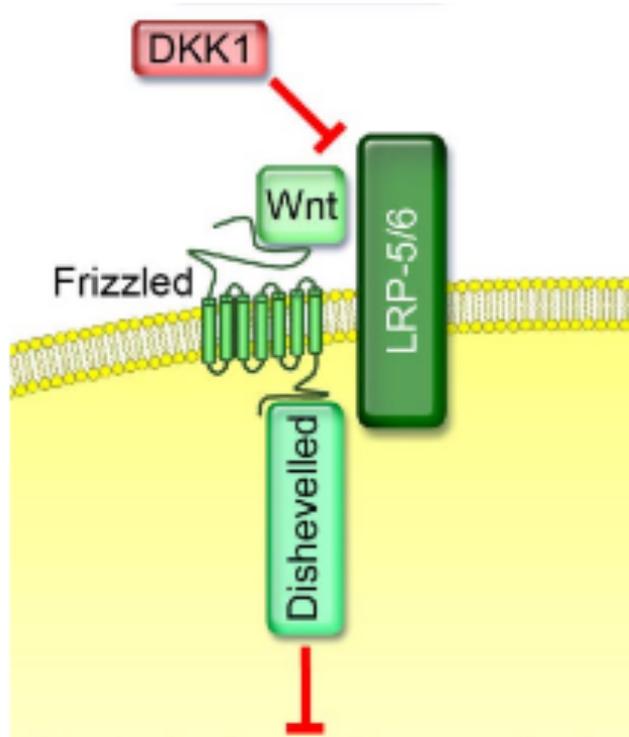


Figure 19 Activité de DKK1(42)

En effet, DKK-1 est un facteur clé dans la régulation biologique osseuse. L'utilisation d'un anticorps anti-DKK-1 doit être considérée comme une option thérapeutique pour augmenter la formation osseuse (43).

2.7 Métastases ostéocondensantes

Certains cancers vont avoir tendance à donner des métastases ostéocondensantes en favorisant une formation osseuse. A l'inverse des métastases ostéolytiques, on aura ici une résorption osseuse inhibée. C'est le cas des métastases d'origine prostatique.

Les cellules tumorales vont sécréter de nombreux facteurs pro-ostéoblastiques qui vont perturber le remodelage osseux normal. Les ostéoblastes une fois activés, sécrètent différents facteurs utilisés par les cellules tumorales pour leur survie et leur croissance. D'autre part, la tumeur va elle aussi sécréter des facteurs pro-ostéoblastiques perpétuant le cercle vicieux.

2.7.1 L'endothéline

L'endothéline est issue des cellules endothéliales vasculaires et est le peptide le plus connu dans la formation osseuse des cancers métastatiques ostéocondensants tels que le cancer de la prostate (40). L'ET-1 va avoir un rôle dans la stimulation des ostéoblastes en se fixant à ces récepteurs ET_A et ET_B présents à la surface des cellules ostéoblastiques. Par ailleurs, ils vont pouvoir se fixer sur ces mêmes récepteurs, retrouvés à la surface des ostéoclastes, pour inhiber leur action de résorption osseuse.

2.7.2 BMP

Les bone morphogenetic proteins (BMP) font partie de la famille du TGF β , jouant un rôle dans la régulation de cellules souches adultes. Il existe différents sous-types qui participent à la formation des métastases ; parmi eux les BMP 2, BMP 6 et BMP 7, du fait de leur activité proliférative et ostéo-inductive.

Enfin, le blocage de l'effet des BMP par la molécule noggin, un antagoniste endogène des BMP, entraîne une diminution de la formation des lésions ostéoblastiques (44)

2.7.3 L'OPG

D'autre part, l'OPG joue aussi un rôle dans la formation des métastases osseuses ostéocondensantes. En effet, chez les patients atteints de cancer de la prostate, on retrouve un taux assez élevé d'OPG circulant. Agissant ainsi cette molécule va déclencher la survie des cellules cancéreuses mais va aussi inhiber l'ostéoclastogénèse et favoriser l'ostéocondensation (40).

2.8 Métastases mixtes

Lors de métastases osseuses mixtes, les cellules tumorales vont avoir tendance à sécréter des facteurs stimulant la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse. Ce qui est le cas du cancer du sein. Ces mécanismes vont agir de manière concomitante entraînant ainsi une dérégulation du remodelage osseux.

2.9 Manifestations cliniques

Les métastases osseuses peuvent être détectées suite à différents symptômes. Ou le contraire lorsqu'elles sont asymptomatiques. Dans ce dernier cas , seul un dosage de certains facteurs ou encore une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut confirmer la présence de métastases osseuses (45) .

Pour les formes symptomatiques, on retrouve la plupart du temps quatre types de symptômes regroupés sous le terme de SRE, comprenant les compressions neurologiques, les fractures, les douleurs osseuses, et l'hypercalcémie.

2.9.1 Compression neurologique

La compression médullaire est le symptôme le plus compliqué, vu sa sévérité. En effet, elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient entraînant des séquelles neurologiques ainsi que la perte de certaines capacités (paralysie, parésie, déficit sensitif). De ce fait, elle impose une prise en charge d'urgence.

Celle-ci sera diagnostiquée par IRM ou encore tomodensitométrie et pourra être traitée par corticothérapie, radiothérapie externe ou encore par chirurgie (46) .

2.9.2 Fractures

La seconde conséquence des métastases osseuses est le risque de fracture. Ce qui est souvent dû au caractère ostéolytique de la métastase. Toutefois, malgré une détermination par radiographie scanner ou encore IRM, il est souvent compliqué de déterminer si ce sont des fractures métastatiques, du fait de leur similarité avec les fractures ostéoporotiques quand elles apparaissent de manière spontanée ou suite à une chute. Ce qui peut entraîner une difficulté dans le diagnostic (46).

2.9.3 Hypercalcémie

L'hypercalcémie reste un révélateur d'atteinte osseuse, du fait de son installation rapide. Elle est souvent due à une résorption osseuse importante, lié à des facteurs humoraux altérant ainsi la régulation du calcium. Parmi ces facteurs, on retrouve la protéine reliée à l'hormone parathyroïdienne. Cette protéine va augmenter le calcium à l'aide de récepteurs spécifiques provoquant une résorption osseuse ostéoclastique (47).

Suite à la découverte d'une hypercalcémie, un interrogatoire est entrepris ainsi que la recherche de douleurs osseuses pouvant évoquer la présence d'une métastase osseuse(46).

2.9.4 Douleurs

La douleur est le symptôme ressenti le plus souvent par le patient atteint de métastases osseuses. Ces douleurs sont dues à l'innervation de l'os par un maillage de neurones sensoriels et aussi sympathiques. Ces douleurs vont être intensément ressenties par le patient, d'une force qui peut varier, de même que leur localisation. Elles peuvent être accentuées par la position mobile ou au cours d'un effort. Ces douleurs sont généralement ressenties au niveau du dos, au niveau des côtes ou encore au niveau des hanches, et de surcroît de douleurs pelviennes. Elles sont caractérisées par le fait d'être résistantes aux antalgiques (46). Ces douleurs vont être constantes au repos et augmentées lors de mouvements.

3. Prise en charge thérapeutique

Les métastases osseuses entraînent un ensemble de complications, altérant le mode de vie des patients, allant jusqu'à engager le pronostic vital. Les métastases à proprement parler sont incurables à ce jour. La prise en charge consistera à pallier les événements osseux et limiter les effets secondaires. Pour ce faire, des traitements sont mis en place pour agir sur la formation osseuse et réduire la résorption osseuse.

3.1 Traitements médicamenteux : les inhibiteurs de la résorption osseuse

La survenue de métastases osseuses donne le plus souvent des complications entraînant une détérioration de la qualité de vie des patients (fractures, douleurs, hypocalcémie).

La prise en charge précoce des métastases va permettre d'améliorer le pronostic vital et préserver la qualité de vie de chaque patient. Plus la prise en charge des métastases est précoce plus le pronostic vital sera amélioré et la qualité de vie des patients préservée.

Il existe différentes méthodes thérapeutiques. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations précises sur chacun des moyens thérapeutiques. Cette prise en charge nécessite une décision pluridisciplinaire.

Parmi ces moyens thérapeutiques, on retrouve en première ligne les inhibiteurs de la résorption osseuse qui sont une avancée thérapeutique importante chez les patients ayant des métastases. Ces inhibiteurs ont pour but de diminuer ou ralentir l'apparition d'événements osseux.

3.1.1 Les biphosphonates

Les biphosphonates font partie des traitements de première ligne contre les métastases. Du fait de leur affinité pour l'hydroxyapatite, les biphosphonates vont agir préférentiellement sur le tissu osseux. A travers leur action, ils vont entraîner une inhibition de la résorption osseuse.

Dans le cas d'une prise en charge de métastases, on utilisera la voie intraveineuse, plus favorable. De ce fait, différentes molécules ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France chez les patients présentant des métastases osseuses.

3.1.1.1 Mécanisme d'action

Les molécules utilisées dans le traitement des métastases osseuses sont les aminobiphosphonates qui vont agir sur la voie du mévalonate, qu'on retrouvera dans la voie de synthèse du cholestérol, par le biais du farnésyl diphosphonate (FPP) qui sera inhibé. Le FPP aurait alors un rôle dans le bon fonctionnement des ostéoclastes.

Les biphosphonates vont induire une désorganisation du cytosquelette des ostéoclaste. Ainsi en inhibant le FPP, on inhibe l'action des ostéoclastes et donc la résorption osseuse.

Une fois l'os résorbé, les biphosphonates vont être libérés et totalement éliminés par la voie rénale, ce qui explique certains de leurs effets indésirables. (48)

	Métastases osseuses	
	Hypercalcémie	Complications osseuses
<i>Pamidronate</i>		
Aredia®	+	+
Générique	+	+
<i>Ibandronate</i>		
Bondronat®	+ (NR)	+ (Cancer du sein)
<i>Acide zolédronique</i>		
Zométa® (4 mg)	+	+

Figure 20 Molécules ayant une AMM dans le traitement des métastases osseuses(48)

Une étude randomisée, réalisée par Wong en 2012 a mis en évidence l'efficacité du pamidronate, de l'ibandronate ainsi que de l'acide zolédronique chez une population de patientes présentant un cancer du sein métastaté.

Cette étude a comparé les biphosphonates oraux ou intraveineux avec un placebo et a montré une baisse de l'apparition des événements osseux de 15% de la part des biphosphonates.

Cette étude a révélé une efficacité supérieure de l'acide zolédronique par rapport aux autres molécules. Ce dernier produit une diminution des événements osseux de 20 à 30% (49) (50).

Les biphosphonates auront ainsi un impact sur la qualité de vie et sur le délai d'apparition des événements osseux, sans incidence sur la survie des patients.

3.1.1.2 Posologie et mode d'administration

Les biphosphonates peuvent être utilisés par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) mais la voie intraveineuse est plus adapté pour la prise en charge des métastases.

Molécules	Posologie	Mode d'administration
Pamidronate	90 mg/2 h toutes les 4 semaines	Intraveineuse, diluée avant utilisation dans une solution exempte de calcium. Sous surveillance d'un médecin.
Ibandronate (Bonviva™)	6mg/15 min toutes les 3 à 4 semaines	Intraveineuse, diluée avant utilisation Sous surveillance d'un médecin
Acide zolédronique (Zometa™)	4mg/15 min toutes les 3 à 4 semaines	Intraveineuse

Tableau 2 Posologies des biphosphonates

3.1.1.3 Effets indésirables

Les biphosphonates ne sont pas dénués d'effets indésirables. Par voie IV, on peut voir apparaître une réaction aigüe telle qu'un syndrome pseudo grippal, qui se traduit par une fièvre, des nausées, des douleurs osseuses et des maux de tête. Ces réactions peuvent durer quelques jours mais ne nécessitent pas de traitement particulier.

D'autres effets plus importants sont rapportés, tels que l'ostéonécrose de la mâchoire. Le premier cas fut décrit par Marx en 2003. Sa physiopathologie n'est pas encore totalement définie. Elle survient en cas de défaut de cicatrisation d'une plaie, entraînant une exposition de l'os. Les biphosphonates augmenteraient le risque infectieux du fait de leur action ; en effet, l'ostéolyse aurait une action protectrice contre les infections. On a aussi une diminution de la cicatrisation des muqueuses par les biphosphonates.

Les facteurs de risque varient en fonction de la dose injectée ainsi que de la durée des traitements (51).

La toxicité rénale est aussi l'un des effets indésirables relatifs aux biphosphonates. Une adaptation posologique doit être alors réalisée selon les patients, ainsi que de la clairance rénale.

Certains effets indésirables sont pour la plupart des cas liés à la molécule plutôt qu'à la classe de biphosphonates.

3.1.2 Le Dénosumab

Comme nous l'avons vu précédemment, les molécules RANK, RANKL et OPG jouent un rôle important dans l'ostéolyse osseuse. Il a fallu développer une molécule capable de briser ce cercle vicieux pour enfin inhiber la résorption osseuse. Cette molécule est le Dénosumab, un anticorps anti-RANKL monoclonal humanisé.

3.1.2.1 Mécanisme d'action

Le Dénosumab va se lier, par sa forte affinité, au RANKL, empêchant ainsi la formation des ostéoclastes (52). En effet, le dénosumab inhibe la fixation du RANKL sur le RANK, de par sa liaison. Il empêche la maturation, la survie et il entraîne l'apoptose des ostéoclastes (53).

3.1.2.2 Posologie et mode d'administration

Le Dénosumab (XGEVA™) est administré par voie sous cutanée (bras, cuisse ou abdomen) à une dose de 120 mg et est injecté toutes les quatre semaines.

Une supplémentation est nécessaire de 400 Unités internationales de vitamine D et 500 mg de calcium chez tous les patients.

Il n'y a pas besoin d'adaptation de la posologie chez les insuffisant rénaux du fait de l'élimination du Dénosumab.

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes tels que les oncologues, oncologues ou rhumatologues. C'est un médicament de liste 1 qui ne se restreint pas au milieu hospitalier. En effet il peut être délivré en officine, où le rôle du pharmacien sera primordial dans l'accompagnement du patient.

3.1.2.3 Effets Indésirables

L'hypocalcémie est un effet indésirable pouvant survenir plus précisément chez des patients présentant une insuffisance rénale. Le Dénosumab peut altérer le métabolisme phosphocalcique pouvant donner par la suite une hypocalcémie. Un bilan phosphocalcique doit être réalisé systématiquement chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Tout comme les biphosphonates, le DénoSumab entraîne un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Il inhibe l'ostéolyse qui joue un rôle de défense des infections osseuses de surface ouvrant une porte d'entrée aux molécules infectieuses.

Pour prévenir cet effet indésirable, l'ANSM a mis en place des recommandations telles que : dans un premier temps, un examen buccodentaire et des soins en cas de nécessité, qui seront mis en place avant l'instauration du traitement. Et pour les personnes suivant un traitement par DénoSumab ou encore par biphosphonates, il est impératif d'éviter les interventions invasives pouvant induire un temps de cicatrisation important (54).

Enfin, le traitement ne doit pas être initié dans les cas suivants :

- Quand les patients souffrent d'affection dentaire ou de la mâchoire
- Quand ils présentent une cicatrisation longue ou non complète après un acte chirurgicale

3.1.3 Biphosphonates versus DénoSumab

3.1.3.1 Dans le cancer du Sein

Une étude a permis de comparer l'efficacité du DénoSumab avec l'acide zolédronique dans le cancer du sein en présence de métastases osseuses, menée par Stopeck, d'Avril 2006 à Décembre 2007. Cette étude est classée phase III, randomisée à double insu chez des patientes de plus de 18 ans, présentant un cancer du sein.

1020 patientes ont reçu de l'acide zolédronique contre 1026 qui ont reçu du DénoSumab.

Les patientes ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30ml/min étaient exclues du fait de la néphrotoxicité induite par les biphosphonates et en l'occurrence ici par l'acide zolédronique.

La population de cette étude fut divisée en deux avec un groupe recevant 120 mg en injection de DénoSumab ou une perfusion intraveineuse de placebo et le second groupe recevait soit une perfusion intraveineuse d'acide zolédronique de 4mg ou une injection sous cutanée de placebo.

Les résultats ont montré que le Dénosumab, retardait l'apparition de SRE de 23% par rapport à l'acide zolédronique. Il permet de prévenir aussi les SRE chez les patients atteints de cancers du sein métastasé.

En ce qui concerne les effets indésirables, et plus exactement celui de la néphrotoxicité, l'étude a montré que le risque était plus important sous traitement par biphosphonates et on a constaté en parallèle une diminution plus importante de la clairance de la créatinine.

En étant éliminé, le Dénosumab présente moins de risque de néphrotoxicité et peut être une alternative thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance rénale ou encore chez les patients sous traitement par chimiothérapie néphrotoxique (55).

Le Dénosumab n'a pas été inférieur à l'acide zolédronique en termes de prévention dans cette étude et a même montré une efficacité supérieure à celui-ci. Car un « premier évènement osseux » est apparu, chez 372 patientes sur 1020 dans le groupe de l'acide zolédronique, contre 315 patientes sur 1026 dans le groupe sous Dénosumab.

Quant à la survie et à l'évolution de la maladie, les résultats sont assez similaires dans les deux groupes (56).

3.1.3.2 Dans le cancer de la prostate

Une seconde étude randomisée, a été menée auprès de patients présentant un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses. Lors de cette étude qui a duré 41 mois, 950 patients ont reçu du Dénosumab et 951 patients ont reçu de l'acide zolédronique.

Encore une fois dans cette étude, le Dénosumab n'a pas été inférieur à l'acide zolédronique et a montré une efficacité supérieure dans l'apparition des « premiers événements osseux » avec une moyenne de délai d'apparition de 20,7 mois pour le dénosumab et 17,1 mois pour l'acide zolédronique (57).

Néanmoins, suite à quatre études de phase III conduites en double aveugle chez des patients présentant des tumeurs solides ainsi qu'une atteinte osseuse, des cas de second cancer primitif ont été relevés de manière plus fréquente chez les patients sous Dénosumab que chez les patients traités par de l'acide zolédronique.

En effet, sur 3691 patients suivis lors de cette étude sous Dénosumab, 54 ont vu se développer un nouveau cancer contre 33 patients sur 3688 traités par de l'acide zolédronique.

Une lettre aux professionnels de santé fut rédigé par l'ANSM (58).

3.2 Nouvelles perspectives

3.2.1 Anticorps anti Jag1

Des études ont été réalisées, mettant en évidence le rôle de la molécule Jagged 1. Cette molécule dérive de la tumeur dans le cancer du sein. Une fois en contact avec les cellules tumorales, les ostéoblastes vont entraîner l'expression de Jagged 1 et va favoriser le développement des métastases osseuses.

La molécule active la voie de signalisation Notch dans les ostéoblastes, entraînant la libération de l'interleukine 6 ainsi que des facteurs de croissance du tissu conjonctif CTGF qui permettent le développement de la tumeur. Suite à cette activation, l'expression de gène anti-apoptotique augmente et l'expression des gènes pré-apoptotique diminue donnant ainsi une chimiorésistance. Parallèlement, Jagged 1 va stimuler l'ostéoclastogénèse et donc la dégradation osseuse.

De ce fait, on voit apparaître la libération de facteurs de croissance tels que TGF- β , un inducteur de l'expression de Jagged 1 dans les cellules tumorales. On se retrouve ainsi dans un cercle vicieux.

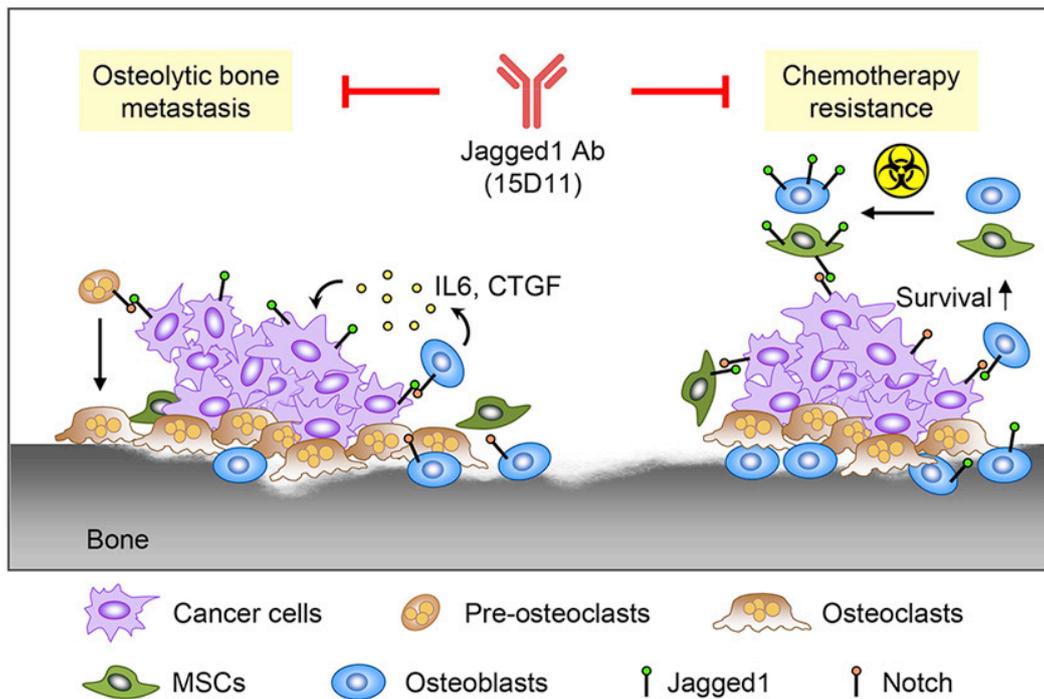


Figure 21 Mécanisme d'action de 15D11(59)

Une étude a mis en évidence un anticorps humanisé appelé 15D11, capable de bloquer l'action de Jagged 1.

Au cours de ces travaux, cet anticorps a montré une réelle efficacité en inhibant le développement des métastases osseuses lorsqu'il était inoculé à titre préventif, avant que la tumeur ne s'installe. L'avantage de cette molécule est d'inhiber seulement l'activité pathologique des ostéoclastes plutôt que d'inhiber totalement l'activité de ces cellules.

On a observé alors une augmentation de l'efficacité de la molécule 15D11 lorsque celle-ci fut associée à une chimiothérapie comprenant du paclitaxel chez les souris (60). Le paclitaxel étant un agent anti-microtubule utilisé dans différents cancers dont le cancer du sein (61).

3.2.2 Anticorps anti-sclérostine

La sclérostine est une glycoprotéine issue du gène SOST exprimé par les ostéocytes et chondrocytes articulaires. Lorsqu'elle se lie au complexe LRP5/6, elle empêche la fixation du ligand Wnt et ainsi la formation osseuse ostéoblastique comme il est cité précédemment.

Des études impliquant la sclérostine ont conduit à l'idée qu'elle pouvait être une cible potentielle dans le traitement de l'ostéoporose et pourrait être une alternative dans la prise en charge des métastases. Il a été démontré que l'inhibition de la sclérostine augmentait la formation ostéoblastique et améliorait la résistance des os.

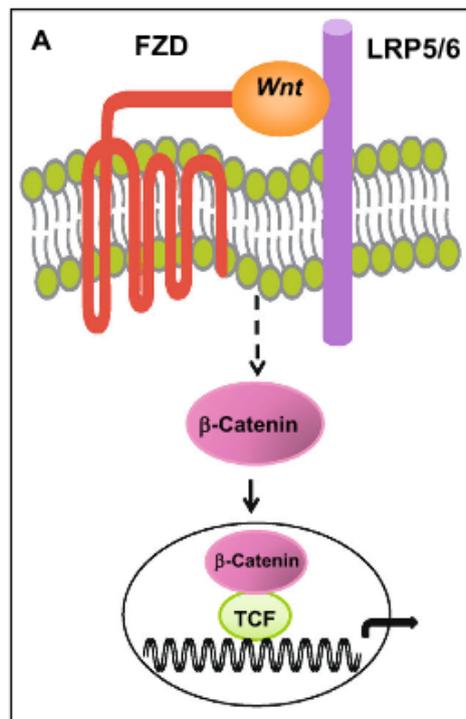


Figure 22 Présentation schématique de la voie de signalisation canonique Wnt et de l'effet de la sclérostine sur les cellules osseuses(62)

La sclérostine étant un important régulateur de la formation osseuse, il est donc possible qu'une régulation négative de la sclérostine avec des anticorps anti-sclérostine puisse constituer un traitement envisageable dans les métastases. Un anticorps, le romosozumab, est en cours de développement clinique et est le seul à avoir atteint les études cliniques de phase III pour le traitement, dans un premier temps, de l'ostéoporose (63).

Une étude chez la souris a montré que la suppression de SOST augmentait la solidité ainsi que la formation de la masse osseuse.

L'étude de Menghai Zhu et.al a permis d'évaluer le niveau d'expression de la sclérostine circulant dans le tissu tumoral dans le cancer du sein métastatique et d'explorer son association avec les résultats cliniques et les caractéristiques de la tumeur ; y compris la présence d'une maladie de l'os lytique (64).

Cette étude a mis en évidence une augmentation du taux de sclérostine dans le plasma, chez les patientes atteintes de cancer du sein avec métastases par rapport au patientes atteintes de cancer localisé. La sclérostine supprimée a empêché les lésions ostéolytiques issues des métastases. D'autre part, le traitement par des anticorps anti-sclérostine prolonge la survie des souris dans l'étude. Ainsi ce traitement peut prévenir les lésions ostéolytiques et prévenir le développement du cancer du sein métastatique (64).

3.2.2.1 Le Romosozumab

Le romosozumab (Evenity™) est un anticorps monoclonal humanisé contre la sclérostine qui est en cours de développement par l'AMGEN (Applied Molecular Genetics) et par UCB pour le traitement de l'ostéoporose. Le romosozumab va se lier à la sclérostine et inhiber son activité conduisant ainsi à une formation osseuse et un gain de densité minérale. Actuellement approuvé au Japon, il fait l'objet d'un examen réglementaire pour l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose masculine en Europe, au Canada et aux USA. La posologie approuvée au Japon est de 210 mg administré par voie sous-cutanée en deux fois, au niveau des cuisses, de l'abdomen, ou sur la partie supérieure du bras et ce, une fois par mois pendant 12 mois (Annexe 3 AMGEN romosozumab).

Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une hypocalcémie.

Dans l'étude de phase III (Frame), il a été démontré que le romosozumab diminuait le risque de nouvelles fractures vertébrales de 73% par rapport au placebo chez les patientes ménopausées présentant une ostéoporose. A la fin des 24 mois d'étude de phase III, l'incidence cumulée des nouvelles fractures vertébrales était de 0,6% chez les patientes initialement traitées par le romosozumab contre 2,5% dans la cohorte placebo. Concernant les fractures non vertébrales, à 24 mois l'incidence était de 2,7% dans le groupe romosozumab contre 3,6% dans le groupe placebo (65).

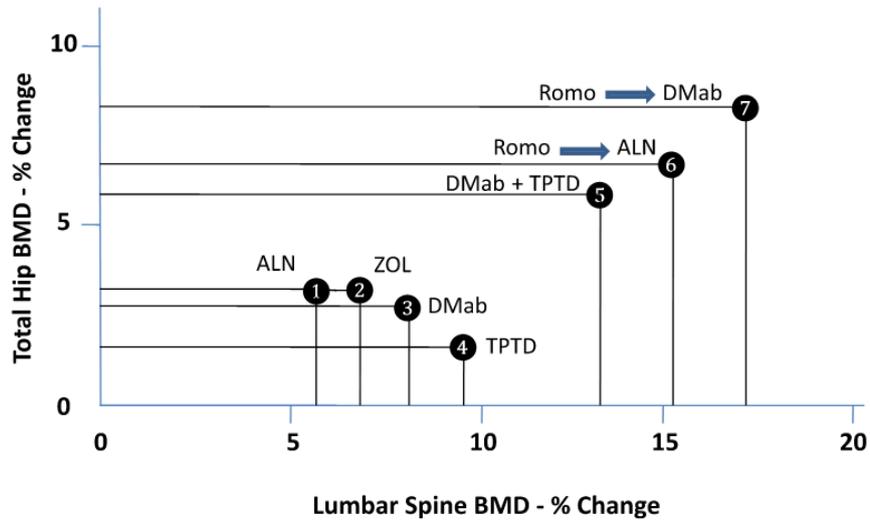


Figure 23 Pourcentage des variations de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche par rapport au valeurs initiales à 24mois (M) chez les femmes ménopausées atteinte d'ostéoporose. 1, alendronate (ALN); 2, acide zolédronique (ZOL); 3, dénosumab (DMab); 4, tériparatide (TPTD); 5, dénosumab plus tériparatide; 6, romosozumab 12M puis Alendronate 12M; 7, romosozumab 12M puis dénosumab 12M (66)

Dans la phase III (BRIDGE) il a été montré que le traitement romosozumab a augmenté la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale et de la hanche par rapport au placebo chez les hommes atteints d'ostéoporose. Le but de cette étude était de déterminer si le bénéfice de fracture observé chez la femme dans l'étude FRAME était étendu aux hommes.

La densité minérale de la colonne lombaire et de la hanche totale a augmenté de 12,1% et 2,5% par rapport au début du traitement après 12 mois de traitement par romosozumab contre une augmentation de 1,2 % et de 0,5% par traitement placebo (65).

Dans l'attente des résultats des essais cliniques en cours, le traitement anti-sclérostine chez les patients atteint de métastases osseuses pourrait être considéré.

3.3 Traitements non médicamenteux

3.3.1 La chirurgie orthopédique

On se tourne vers la chirurgie lors de complications sévères tels que fractures ou risque de fractures, ou encore de déficit neurologique.

On peut y avoir recours en préventif ou curatif lorsque la métastase est isolée ou encore à visée de diagnostic biologique. On réduit ainsi la douleur, on apporte une stabilisation osseuse et cela pour rétablir la mobilité du patient.

L'intervention chirurgicale ne peut être réalisée qu'après discussion pluridisciplinaire. Elle dépend de la localisation de celle-ci, de l'évolution de la maladie et de l'aspect de la fracture.

Pour estimer le risque de fracture des métastases osseuses et d'orienter la décision de prise en charge, il existe le score de Mirels.

Score	Site	Douleur	Lésion	Taille
1	Membre supérieur	Légère	Condensante	< 1/3
2	Membre inférieur	Modérée	Mixte	1/3-2/3
3	Fémur proximal	Handicapante	Lytique	> 2/3

Figure 24 Score de Mirels (67)

La somme des points attribuée donne un score entre 4 et 12 :

- Score \leq à 7 : observation, radiothérapie
- Score à 8 : discussion pluridisciplinaire, étude au cas par cas
- Score \geq à 8 : Risque de fracture important, une stabilisation prophylactique est recommandée

S'il s'agit d'un os long et que la métastase est dite menaçante, une stabilisation prophylactique sera nécessaire.

Pour les os rachidiens, la prise en charge dépend de l'espérance de vie qui doit être supérieur à 3 mois mais aussi d'un certain nombre d'autres caractéristiques, telles qu'un déficit neurologique suite à une compression de structure neurologique.

Si l'on prend l'exemple de la compression médullaire, la chirurgie comprendra une décompression médullaire puis une stabilisation du rachis.

3.3.2 La radiothérapie

La radiothérapie est à privilégier lors de compression médullaire ou en post-opératoire, pour une prise en charge de la douleur et pour limiter le risque de fracture, favorisant ainsi une amélioration de la qualité de vie du patient.

Elle peut être combinée ou exclusive et peut comprendre différents fractionnements et la technique peut différer d'un endroit à un autre, bidimensionnel, conformationnelle ou encore stéréotaxique. Il existe différents types d'irradiation dont trois des plus utilisés dits classiques :

- 30 Grey en dix fractions
- 20 Grey en cinq fractions
- 8 Grey en une séance (68).

Dans un premier temps, un effet antalgique sera recherché et trouvé dans 70% des cas suite à une irradiation palliative, même si les mécanismes précis de cet effet restent inconnus. Cet effet antalgique peut apparaître au bout de 48h et jusqu'à 1 mois passant par une phase de recrudescence de la douleur qui sera transitoire. Ce que l'on sait, c'est que cela n'est pas dose dépendant à l'irradiation ; des doses faibles donnent un effet antalgique rapide.

Une évaluation de la douleur doit être réalisée afin de traiter par irradiation le patient. Pour ce faire, cette évaluation prend en compte la douleur ressentie par le patient qui en détermine le niveau à l'aide d'une échelle validée. On prend en compte la douleur moyenne mesurée sur 3 jours ainsi que le taux de morphine donné par jour ou d'antalgique équivalent.

Suite à une irradiation, on évalue la réponse antalgique à 1, 2 et 3 mois. Le besoin d'une seconde irradiation ne peut être effective qu'à partir de 4 semaines (69).

La radiothérapie va aussi avoir un effet de consolidation au niveau de l'os. Celle-ci permet ainsi de prévenir le risque fracturaire.

Dans une étude menée en 1992 par Weber. W, il a été montré une reminéralisation qui apparaît dès le premier mois et qui atteint son maximal au bout de 3 mois suite à une radiothérapie.

3.3.3 La radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle va comprendre la cimentoplastie, la vertebroplastie, la radiofréquence ou encore la cryothérapie.

La décision de la technique utilisée sera prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaire, tout comme pour la radiothérapie, chaque technique ayant sa propre indication.

Classe	Agent utilisé	Voie d'abord	Dénomination
Destruction tumorale	Chimique	Percutanée mini-invasive	Alcoolisation
	Thermique	Percutanée mini-invasive	Laser Radiofréquence Micro-ondes Cryothérapie
			Non invasive
		Destruction non thermique	Percutanée mini-invasive
	Dévascularisation	Cathétérisation vasculaire	Embolisation
	Chimiothérapie		Chimioembolisation Membre isolé perfusé
Consolidation osseuse	Ciment acrylique	Percutanée mini-invasive	Vertébroplastie Cyphoplastie Cimentoplastie
	Matériel d'ostéosynthèse	Percutanée mini-invasive	Ostéosynthèse radioguidée

Figure 25 Techniques de radiologie interventionnelle

On peut classer la radiologie interventionnelle en deux grandes familles :

- Technique percutanée
- Technique endovasculaire

Nous allons voir dans un premier temps, les techniques percutanées. Elles comprennent, la cimentoplastie et la vertébroplastie, la radiofréquence, ou encore la cryoablation.

- *La vertébroplastie*

Le principe de la vertébroplastie est d'injecter du ciment chirurgical au sein de la vertèbre pour la consolider de manière spécifique ; le tout sous contrôle radiologique. Cette technique traite de cette façon plusieurs vertèbres en même temps.

Le but de la vertébroplastie est l'obtention d'un effet antalgique et de stabiliser l'os.

Ce traitement est réalisé lors de récurrence de la douleur, suite à une radiothérapie ou lorsque l'on se trouve face à une métastase osseuse vertébrale non traitée (70).

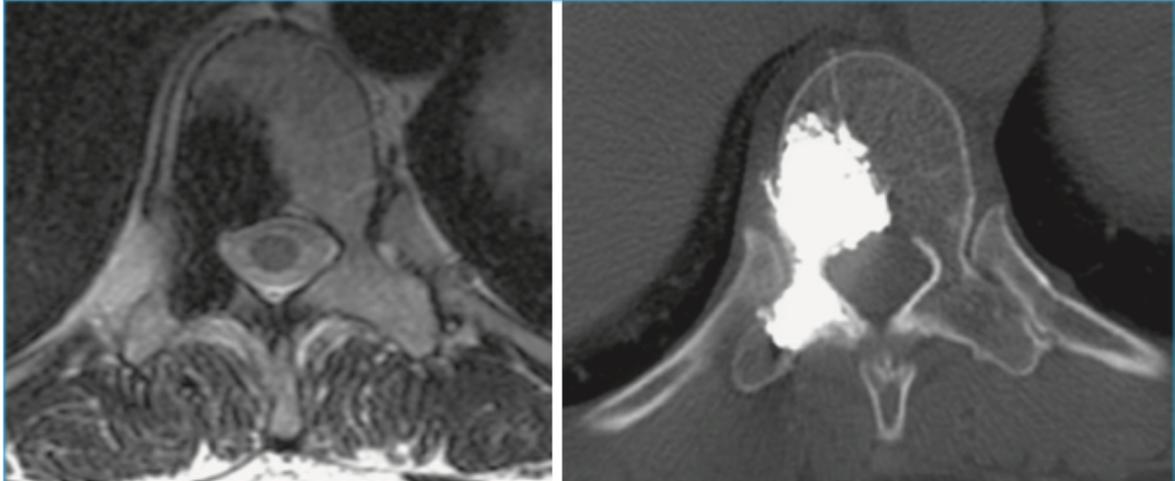


Figure 26 Vertébroplastie

- *La cimentoplastie*

Autre méthode, la cimentoplastie, qui est une variante de la vertebroplastie pour les os longs. Cependant, celle-ci est déconseillée sur les diaphyses car elles sont soumises à des mouvements de torsions du fait de la non résistance du ciment acrylique injecté dans ce cas (70).

- *Alcoolisation*

Le but de cette technique est d'agir directement sur la métastase osseuse en lui injectant sous scanner de l'alcool à 98%. Ce procédé permet alors une nécrose de la métastase qui va soulager le patient de façon immédiate. Mais l'effet antalgique ne va durer que quelque mois contrairement à d'autres techniques (70).

- *La radiofréquence*

Concernant la radiofréquence, il s'agit, à l'origine d'une technique destinée à traité les tumeurs hépatiques. Elle fut élargie aux lésions osseuses. Elle met en jeu une source de chaleur capable de produire une chaleur allant de 60 à 100°C. Ce procédé permet une altération des protéines et entraîne une nécrose (70) .

De ce fait, on détruit la tumeur mais elle n'a aucun effet sur la stabilisation osseuse. Néanmoins, cette technique n'est pas sans danger, plus précisément dans le cas où l'on se trouve à proximité de terminaisons nerveuse. Effectivement, elle peut donner suite à des complications nerveuses ; c'est pourquoi son utilisation au niveau des vertèbres sera limitée voir déconseillée (70).

- *La cryoablation*

Contrairement à la radiofréquence, la cryothérapie fait appel à des basses températures de l'ordre de -20° à l'aide du gaz argon. La cryoablation s'effectue en deux phase, dont une première phase de refroidissement puis une seconde phase de réchauffement, à l'aide d'Helium ; on peut ajouter une troisième phase de refroidissement qui permet d'avoir de meilleurs résultats (70).

- *Ultrasons focalisés*

Cette technique a l'avantage de ne pas être invasive et de traiter en profondeur la tumeur. Des ondes ultrasonores vont être produites puis focalisées en un seul endroit produisant ainsi une énergie thermique qui détruit le tissu cible. La douleur est ainsi contrôlée.

- *Embolisation endovasculaire*

Au cours de ce procédé, nous allons agir directement au contact des artères qui nourrissent la tumeur. Les substances injectées, peuvent être des microparticules calibrées ou des substances liquides telles que de l'alcool absolu ou encore de la colle biologique. Pour les substances liquides, il va falloir les injecter au sein de la tumeur pour ne pas nécroser les tissus sains aux alentours de celle-ci. Cette dernière technique faisant usage de substance liquide sera donc moins utilisée du fait du risque de nécrose qu'elle peut entraîner (70).

- *Radium-223*

Une nouvelle avancée médicale fut introduite ces dernières années : le Radium-223 (^{223}Ra). Une thérapie par radionucléide utilisée dans le traitement des métastases osseuses. La forme dichlorure de radium ($^{223}\text{RaCl}_2$) est considérée comme un mimétique du calcium qui s'associe aux particules d'hydroxyapatites, au niveau des métastases osseuses et qui a une demi-vie de 8,2 jours.

C'est un traitement hautement sélectif du fait de sa composition émettant des rayonnements alpha permettant un traitement des tissus cible et n'entraînant pas de dommages au niveau des cellules ni des tissus sains environnants (71). En effet, les rayonnements alpha vont avoir une distance de parcours faible et une irradiation des tissus sains plus faibles. Cette particularité le différencie des autres radionucléides utilisés dans le traitement des métastases osseuses. Ainsi, il va induire une lésion des doubles brins irréversibles dans l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Commercialisé sous le nom de Xofigo, le dichlorure de radium a obtenu une autorisation de mise sur le marché en novembre 2013 dans le cancer de la prostate résistant à la castration et ayant des métastases osseuses.

En ce qui concerne son schéma thérapeutique, celui-ci peut être réalisé en ambulatoire sous la surveillance de professionnels de santé qualifiés. On peut aller jusqu'à 6 injections espacées d'un mois de 55 kBq/kg (72).

Il n'y a pas de contre-indication particulière mais le traitement doit être mis en place de manière prudente, il faut s'assurer de l'absence de toute anémie, de neutropénie ou encore de thrombopénie avant l'injection. Il faut aussi traiter toute compression médullaire ainsi que les fractures avant de débiter le traitement.

L'étude Alphasradin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA), a révélé l'efficacité du dichlorure de Radium ainsi que des améliorations apportées au niveau de l'espérance de vie. Le délai d'apparition des premiers événements osseux s'en trouve reporté, chez les patients atteints de métastases osseuses dans le cancer de la prostate.

C'est une étude de phase III versus placebo, randomisée, à double insu pendant 12 mois. Au total, 921 patients ont participé à cette étude, 614 ont reçu le traitement au Radium 223 et 307 ont reçu le placebo.

XOFIGO semble être une alternative thérapeutique chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration, ayant des métastases osseuses. Il doit être utilisé en monothérapie.

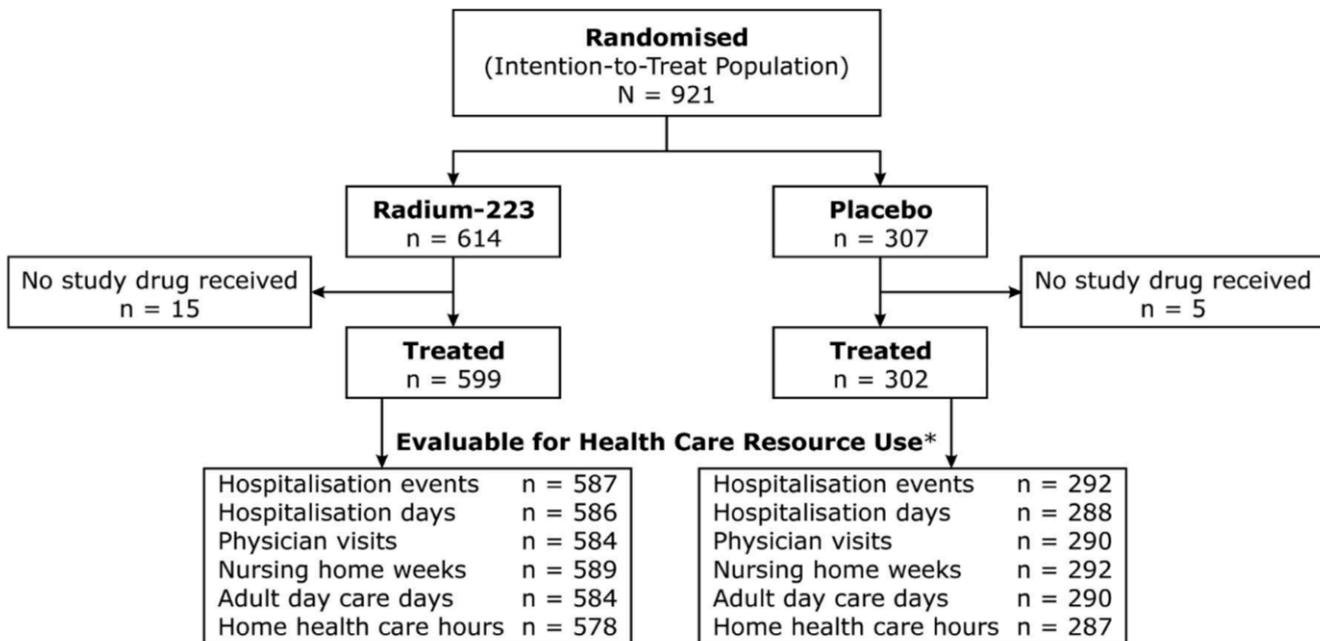


Figure 27 Patients de l'étude ALSYMPCA(73)

A l'issue de cette étude la survie globale était plus longue chez les patients ayant reçu le radium 223 de 14 mois contre 11,2 mois dans le groupe du placebo.

Le délai de survenue de premiers évènements osseux est plus long dans le groupe du Radium 13,5 mois contre 8,4 mois.

Paramètres de l'évaluation	Xofigo	Placebo
Analyse actualisée	N= 614	N=307
Nombre de décès (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Patients censurés (%)	281 (45,8%)	112 (36,5%)
Survie globale médiane (mois)	14,9 (13,0 à 16,1)	11,3 (10,4 à 12,8)

Tableau 1 Résultats de l'étude ALSYMPCA(74)

Suite à la prise de Xofigo, on s'aperçoit qu'il existe une augmentation de la survie globale, notamment avec l'utilisation de l'estimateur produit-limite Kaplan-Meier qui nous donne une estimation de la survie globale en fonction de données de durée de vie.

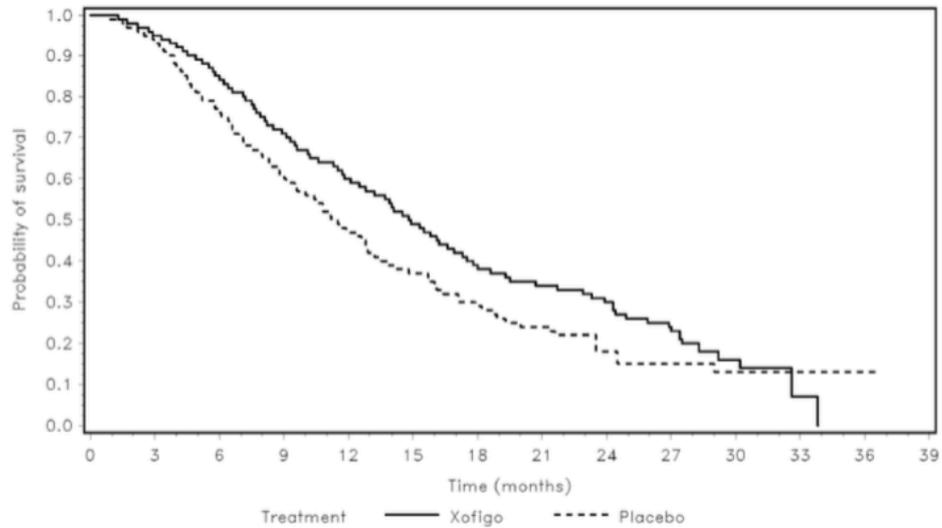


Figure 28 Courbe de survie globale Kaplan-Meier(74)

S'agissant de la qualité de vie, l'étude n'a pas montré de grande amélioration dans les deux groupes. Néanmoins, il a été mis en évidence que la dégradation de la qualité de vie fut plus lente dans le groupe ayant reçu le Xofigo. Le Xofigo entrainerait un soulagement au niveau des douleurs.

Cependant, l'étude ERA-223 de phase III multicentrique randomisée réalisée sur 806 patients, recevant le Xofigo, l'acétate d'abiratérone, -inhibiteur androgénique- et de la prédnisone/prédnisolone, a montré une augmentation du risque de fracture (28,6% contre 11,4%) et de décès (30,7 mois contre 33,3 mois de survie global) sous cette association (75). C'est pourquoi il est recommandé de l'utiliser en monothérapie.

Conclusion

D'importants progrès ont été réalisés au cours de ces vingt dernières années afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des métastases osseuses.

Elles sont souvent synonymes de stade terminal pour de nombreux cancers. La prise en charge nécessite une évaluation pluridisciplinaire afin d'amener un diagnostic précoce et un traitement adéquat.

La prise en charge comprenant les biphosphonates ou encore le dénosumab permet de limiter l'évolution des métastases, mais ne l'arrête pas définitivement. On permet ainsi une augmentation de l'espérance de vie et un retardement dans l'apparition des métastases.

L'approfondissement des traitements connus ainsi que le développement de nouvelles molécules ou techniques percutanées, élargis de façon considérable les traitements proposés aux patients. Néanmoins, cette prise en charge reste palliative et il a été constaté qu'il existe encore de nombreuses lacunes dans la compréhension du mécanisme de mise en place des métastases osseuses mais aussi dans le développement de nouveaux traitements.

De nouvelles recherches sont indispensables pour la découverte de nouveaux agents thérapeutiques et une meilleure optimisation de la prise en charge des métastases osseuses.

Actuellement le métier de pharmacien d'officine est en pleine évolution, et s'intègre davantage dans le parcours de soin des patients. De nouvelles missions ont été accordées aux pharmaciens en matière d'accompagnement du patient tout au long de sa maladie. Notamment la mise en place de bilan de médication en oncologie, qui a permis un meilleur encadrement des malades et une meilleure compréhension dans leur traitement. Tout ceci dans le but d'éviter au mieux la iatrogénie médicamenteuse, de garantir un bon usage des médicaments et s'assurer de l'observance des patients.

Avec la mise en place de traitements ambulatoires, tels que le DénoSumab ou encore l'acide zolédronique, les pharmaciens ont un rôle clé lors de la délivrance des médicaments et restent un interlocuteur idéal pour les patients.

De ce fait le pharmacien nécessite d'actualiser régulièrement ses connaissances afin de garder une place essentielle à l'interface entre médecins et patients.

Annexes

Annexe 1

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 2

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Bibliographie

1. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options. *J Bone Oncol* [Internet]. avr 2019 [cité 24 mars 2019];15. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212137418302586>
2. Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the Origin of Cancer Metastasis. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(1-2):43-73.
3. Oldknow KJ, MacRae VE, Farquharson C. Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *J Endocrinol*. 1 avr 2015;225(1):R1-19.
4. Mosialou I, Shikhel S, Liu J-M, Maurizi A, Luo N, He Z, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature*. mars 2017;543(7645):385-90.
5. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique [Internet]. 2012 [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: http://www.academia.edu/25164244/Le_remodelage_osseux_normal_et_pathologique
6. Physiologie du remodelage osseux Physiopathologie de l'ostéoporose - ppt télécharger [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/10406188/>
7. Martin_Claire.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: http://thesesups.uns-tlse.fr/513/1/Martin_Claire.pdf
8. (16) (PDF) Thèse de Doctorat [Internet]. ResearchGate. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/236165070_These_de_Doctorat/figures?lo=1
9. La régulation hormonale de l'équilibre phospho-calcique (2) - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3319035/>
10. Définition score de Gleason [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/score-de-Gleason>
11. L'anatomopathologie [Internet]. Prostanet. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://prostanet.com/cancer-prostate/le-diagnostic/l-anatomopathologie/>
12. cours.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/cours.pdf
13. AJCC - What is Cancer Staging? [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/references-tools/pages/what-is-cancer-staging.aspx>
14. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 13 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

15. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 13 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
16. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 13 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
17. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. août 2015;68(2):325-34.
18. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2018 [cité 1 oct 2018];18(1). Disponible sur: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3922-0>
19. Cvitkovic F, Mouret-Fourme E. Epidemiology and clinical features of bone metastases. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2013;(11):1073–1081.
20. Hagberg KW, Taylor A, Hernandez RK, Jick S. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: Results of a multi-database linkage study using the general practice research database. *Cancer Epidemiol*. juin 2013;37(3):240-6.
21. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2012;131(1):231-8.
22. La Combe B, Gaillard S, Bennis S, Chouaid C. Prise en charge des métastases rachidiennes de cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir*. juin 2013;30(6):480-9.
23. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control*. avr 2012;19(2):102-12.
24. Mado K, Ishii Y, Mazaki T, Ushio M, Masuda H, Takayama T. A case of bone metastasis of colon cancer that markedly responded to S-1/CPT-11 combination chemotherapy and became curable by resection. *World J Surg Oncol*. 2006;4:3.
25. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Markers of Bone Remodeling in Metastatic Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2003;88(11):5059-75.
26. Fontana A, Delmas PD. Markers of bone turnover in bone metastases. *Cancer*. 15 juin 2000;88(S12):2952-60.
27. Chaffer CL, Weinberg RA. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 25 mars

2011;331(6024):1559-64.

28. Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*. sept 2014;14(9):611-22.

29. Méjean A, Le Bret T. La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts. *Prog En Urol*. nov 2008;18:S156-66.

30. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2013;(11):1083–1091.

31. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):107-14.

32. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*. juill 2004;4(7):540-50.

33. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. *J Oral Biosci*. juin 2019;61(2):95-8.

34. Oskarsson T, Batlle E, Massagué J. Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways. *Cell Stem Cell*. mars 2014;14(3):306-21.

35. Barker HE, Cox TR, Erler JT. The rationale for targeting the LOX family in cancer. *Nat Rev Cancer*. août 2012;12(8):540-52.

36. Reynaud C, Ferreras L, Di Mauro P, Kan C, Croset M, Bonnelye E, et al. Lysyl Oxidase Is a Strong Determinant of Tumor Cell Colonization in Bone. *Cancer Res*. 15 janv 2017;77:268-78.

37. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. janv 2009;11(1):10-5.

38. Saidak Z, Boudot C, Abdoune R, Petit L, Brazier M, Mentaverri R, et al. Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor. *Exp Cell Res*. 15 juill 2009;315(12):2072-80.

39. Boudot C, Hénaut L, Thiem U, Geraci S, Galante M, Saldanha P, et al. Overexpression of a functional calcium-sensing receptor dramatically increases osteolytic potential of MDA-MB-231 cells in a mouse model of bone metastasis through epiregulin-mediated osteoprotegerin downregulation. *Oncotarget* [Internet]. 22 août 2017 [cité 24 août 2019];8(34). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/16999>

40. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. mars 2015;17(3):69-74.

41. Boucharaba A, Serre C-M, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet J-C, Guglielmi J, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases

in breast cancer. *J Clin Invest*. 15 déc 2004;114(12):1714-25.

42. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang Y-W, Rosol TJ, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 15 janv 2009;113(3):517-25.

43. Huang Y, Liu L, Liu A. Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases. *Life Sci*. sept 2018;209:249-54.

44. Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(Suppl 1):S5.

45. Cvitkovic F, Mouret-Fourme E. Epidemiology and clinical features of bone metastases. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2013;(11):1073–1081.

46. Marcelli C. Conduite à tenir devant une métastase osseuse révélatrice. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):115-9.

47. Seccareccia D. L'hypercalcémie liée au cancer. *Can Fam Physician*. mars 2010;56(3):e90-2.

48. Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):167-73.

49. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30 oct 2017 [cité 27 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003474.pub4>

50. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30 oct 2017 [cité 27 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003474.pub4>

51. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2015;102(12):1010-9.

52. Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):167-73.

53. Hildebrand GK, Kasi A. Denosumab. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535388/>

54. Atrogénie médicamenteuse dans l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). *J Pédiatrie*

Puériculture. mai 2015;28(2):106-7.

55. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 10 déc 2010;28(35):5132-9.
56. fr-pdf-022.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.amgen.fr/~media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-fr/downloads/fr-pdf-022.ashx?la=fr-FR>
57. xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf
58. XGEVA (denosumab) ▼ - Risque de second cancer primitif - Lettre aux professionnels de santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/XGEVA-denosumab-Risque-de-second-cancer-primitif-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
59. Zheng H, Bae Y, Kasimir-bauer S, Tang R, Chen J, Ren G, et al. Therapeutic Antibody Targeting Tumor- and Osteoblastic Niche-Derived Jagged1 Sensitizes Bone Metastasis to Chemotherapy. *Cancer Cell*. 11 déc 2017;32(6):731-747.e6.
60. Mohammad KS, Guise TA. Breaking Down Barriers to Chemoresistance: Role of Chemotherapy-Induced Osteoblastic Jagged1. *Cancer Cell*. déc 2017;32(6):717-8.
61. VIDAL - Paclitaxel [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4403/paclitaxel/>
62. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin Inhibition in the Management of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. avr 2016;98(4):370-80.
63. Sharifi M, Ereifej L, Lewiecki EM. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord*. juin 2015;16(2):149-56.
64. Zhu M, Liu C, Li S, Zhang S, Yao Q, Song Q. Sclerostin induced tumor growth, bone metastasis and osteolysis in breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. déc 2017 [cité 1 mai 2019];7(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-11913-7>
65. Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs*. mars 2019;79(4):471-6.
66. Romosozumab for the treatment of osteoporosis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2405525518300062?token=552E74467A79E4F5FB>

1AD0EF30906869603CA56BD6CDE6D0AB9E373EAD644B987A90D5945BF04E811BDA
5BE4EF354A58

67. Bonetto R, Tallet A, Mélot A, Calderon B, Barlesi F. Prise en charge des métastases osseuses. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2017;104(6):585-92.
68. Le Fèvre C, Menoux I, Pin Y, Antoni D, Thiéry A, Noël G. Coût de la radiothérapie des métastases osseuses en France : étude rétrospective monocentrique. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2019;23(1):1-9.
69. Thureau S, Supiot S, Vieillard M-H, Lagrange J-L. Radiothérapie pratique des métastases osseuses : indications et techniques. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):155-9.
70. Laredo J-D, Chiras J. Radiologie interventionnelle dans les métastases osseuses. 2018;18.
71. Moreira HMR, Guerra Liberal FDC, O'Sullivan JM, McMahon SJ, Prise KM. Mechanistic Modeling of Radium-223 Treatment of Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol*. avr 2019;103(5):1221-30.
72. xofigo-pm-fr.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.bayer.ca/omr/online/xofigo-pm-fr.pdf>
73. Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer*. janv 2017;71:1-6.
74. XOFIGO_Radium_223_FR.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: http://www.pca411.com/wp-content/themes/pca411/assets/pdf/XOFIGO_Radium_223_FR.pdf
75. xofigo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_fr.pdf

EL HABHAB Farah

Métastases osseuses : Physiopathologie, prise en charge thérapeutique et clinique.

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2019

Résumé : L'apparition de métastases osseuses est souvent synonyme de stade tardif dans les cancers. Du fait de leur gravité elles sont un problème de santé publique majeur puisqu'elles engendrent une détérioration de la qualité de vie des patients. Elles ont pour conséquence douleurs osseuses, fragilisation de l'os, et compression médullaire. Pouvant être ostéocondensante, ostéolytique, ou encore mixtes, elles altèrent de façon considérable le mode de vie de chaque patient. Leur survenue fait appel à un ensemble d'étapes spécifique au tissu osseux. Différents traitements ont été mis en place pour leur faire face, notamment des inhibiteurs de la résorption osseuse tels que les biphosphonates, ou le dénosumab qui constituent aujourd'hui les traitements recommandés du fait de leur efficacité. D'autres techniques percutanées ont vu le jour ouvrant des perspectives dans le traitement palliatif des métastases osseuses. Toutefois de nouveaux traitements émergent, citons l'anticorps anti-jag 1 qui permettra une prise en charge optimale des métastases.

Mots clés : métastases osseuses, biphosphonate, dénosumab, ostéoclastes, ostéoblastes

Abstract : The appearance of bone metastases is often synonymous with late stage cancer. Because of their seriousness they are a major public health problem since they cause a deterioration of the quality of life of the patients. They result in bone pain, weakening of the bone, and medullary compression. Being able to be osteocondensant, osteolytic, or mixed, they alter in a considerable way the way of life of each patient. Their occurrence involves a set of steps specific to bone tissue. Various treatments have been put in place to cope with them, including bone resorption inhibitors such as bisphosphonates, or denosumab, which are today the recommended treatments because of their effectiveness. Other percutaneous techniques have emerged opening perspectives in the palliative treatment of bone metastases. However new treatments emerge, let us quote the anti-jag 1 antibody which will allow an optimal management of the metastases.

Key words: bone metastases, bisphosphonate, denosumab, osteoclasts, osteoblasts