

Les Médecins Maîtres-Toile

[Accueil](#) ▶ [Publications médicales](#) ▶ Place des diphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses de cancer de prostate

Publié le : 15 février 2005

 **Imprimer cet article**

Auteur :
Pierre Fargeot



Place des diphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses de cancer de prostate

Revue générale faite à l'occasion d'un DIU d'Uro-oncologie

Sommaire

- I/ Rappel physiopathologique
- II/Prise en charge des métastases osseuses de cancer de prostate
- III/ Place des Biphosphonates dans le traitement des métastases osseuses prostatiques (...)
- IV/ Autres indications des biphosphonates au cours du cancer de la prostate (...)
- CONCLUSION

Place des diphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses de cancer de prostate

Les métastases osseuses représentent 98% des tumeurs malignes de l'os et sont révélatrices une fois sur 10 en urologie. Ce sont les métastases les plus fréquentes rencontrées par l'urologue du fait de la fréquence des cancers de prostate qui s'accompagnent de métastases osseuses dans 30% des cas au diagnostic et on estime que 30 à 50% des patients développeront secondairement de telles lésions. Ces métastases osseuses sont condensantes dans 80% des cas, peu symptomatiques au début, peu génératrices de fractures ou tassements mais par contre elles peuvent provoquer des épidurites, compressions médullaires et infiltrations radiculaires et surtout des douleurs intenses au cours de l'évolution. Elles atteignent volontiers le rachis et le bassin, elles sont peu génératrices d'hypercalcémie mais au contraire volontiers d'hypocalcémie. On peut donc légitimement s'interroger sur l'intérêt des biphosphonates dans ces métastases puisque ces médicaments sont avant tout utilisés pour les hypercalcémies et les lyses osseuses.

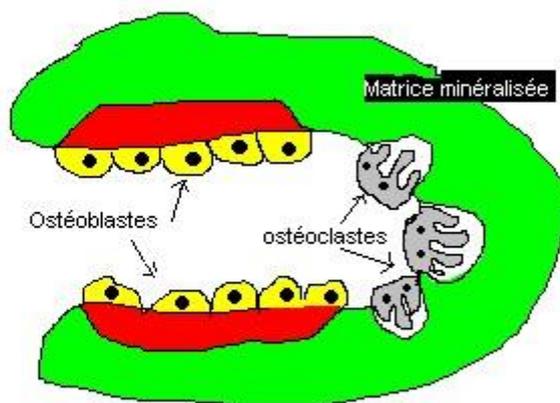
On estime classiquement que ces métastases sont secondaires à un envahissement des ganglions pelviens par le cancer de prostate ainsi que des plexus veineux péri vertébraux ce qui rend compte de la fréquence des atteintes pelviennes et rachidiennes. Toutefois on sait maintenant qu'une cellule cancéreuse par elle-même n'est pas capable de détruire l'os. C'est la sécrétion de différents facteurs qui aboutit à une ostéolyse puis dans certains cas une ostéocondensation.

Comme dans certains cancers du sein il existe aussi un « homing » des cellules cancéreuses prostatiques pour l'os où elles trouvent un environnement favorable à leur développement. Les grands progrès dans la connaissance physiopathologiques de ces lésions osseuses au cours des 20 dernières années viennent de la compréhension du fonctionnement de l'os et des études sur le myélome ainsi que des métastases osseuses de cancer du sein.

I/ Rappel physiopathologique :

La BMU Basic Multicellular Unit composée d'ostéoclastes qui détruisent la matrice minéralisée de l'os, d'ostéoblastes qui fabriquent un tissu ostéoïde

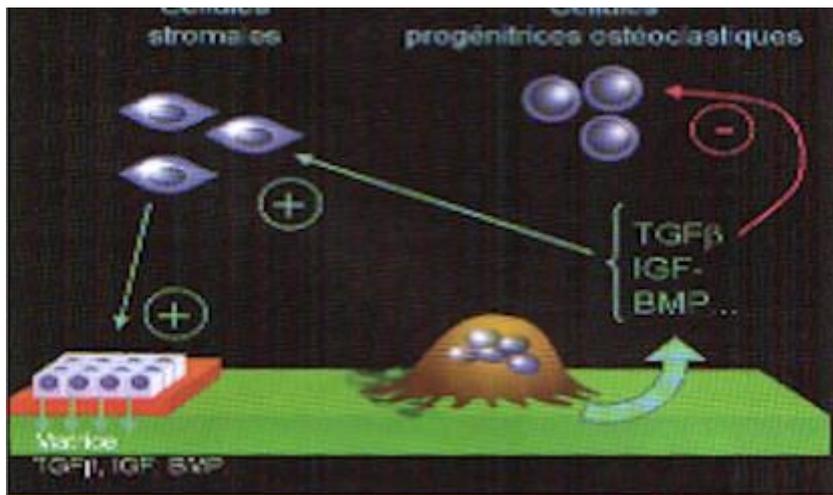
Il existe physiologiquement un équilibre permanent entre la résorption osseuse assurée par les ostéoclastes et la fabrication du tissu ostéoïde assuré par les ostéoblastes. Cette unité fonctionnelle est soumise à de multiples influences : mécaniques exercées par les muscles, nutritionnelles avec les apports calciques, protéiques et vitaminiques, génétiques (une altération d'un gène comme col-1 aboutit à l'ostéogenèse imparfaite), hormonaux (PTH, Calcitonine, oestrogènes, androgènes, thyroxine, cortisol) et enfin du micro environnement avec en particulier la moelle osseuse où interviennent de nombreuses cytokines. L'ostéoclaste provient des CFU-GM cellule souche de la lignée granuleuse et macrophage alors que l'ostéoblaste provient des CFU-F cellule souche des fibroblastes. La survenue d'une cellule cancéreuse dans cette unité va provoquer de nombreux dysfonctionnements.



BMU Basic Multicellular Unit: équilibre entre formation et résorption osseuse
Influences diverses: mécaniques, nutritionnelles (Ca Vit D) génétiques, hormonales et du micro-environnement (moelle osseuse et éventuelle cellule cancéreuse)

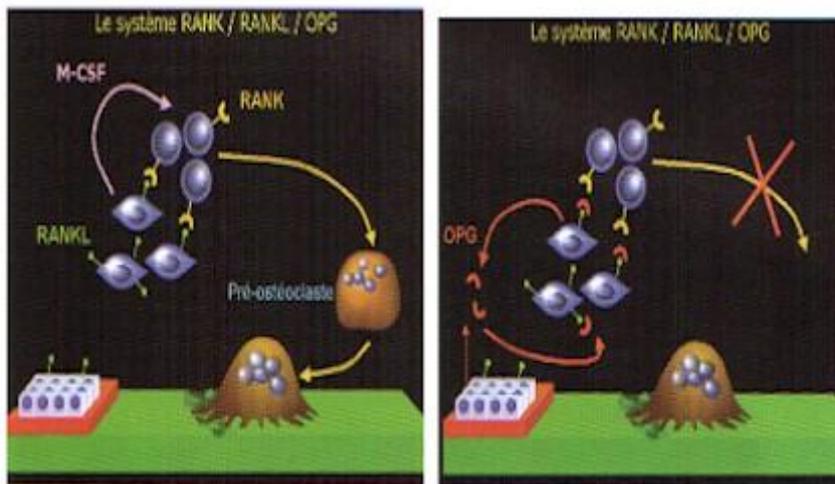
unité fonctionnelle

Les ostéoblastes utilisent des facteurs de croissance : TGF β , IGF-I et la BMP (Bone morphogenic protein) ; à l'inverse les ostéoclastes libèrent de nombreux enzymes protéolytiques qui relibèrent les facteurs de croissance ci dessus.



d'après Chappard - Progrès en Myélogie (2003), 13, suppl 1, 2 -

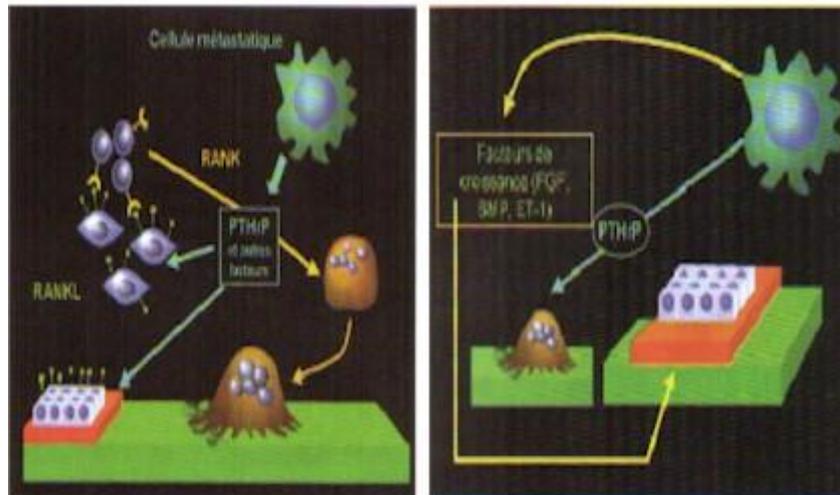
Ces cellules stromales et les ostéoblastes expriment aussi à leur surface des ligands : RANKL et peuvent libérer du M-CSF (Macrophage stimulating factor) alors que les ostéoclastes et leurs précurseurs ont à leur surface le récepteur RANK activateur de NFκB système de transduction. Lorsque RANKL se fixe sur RANK il s'ensuit une activation des précurseurs ostéoclastiques qui vont aboutir à une ostéolyse. Toutefois les ostéoblastes peuvent sécréter une ostéoprotégérine (OPG) qui est soluble et peut servir de ligand à RANKL présent sur la surface de ces mêmes cellules ce qui aboutit à l'arrêt de l'ostéoclastogénèse et donc de l'ostéolyse. L'OPG protège donc l'os de la résorption. Plus récemment il a également été montré que l'OPG pouvait se lier à TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) et supprimer l'apoptose



d'après Chappard - Progrès en Myélogie (2003), 13, suppl 1, 2 -

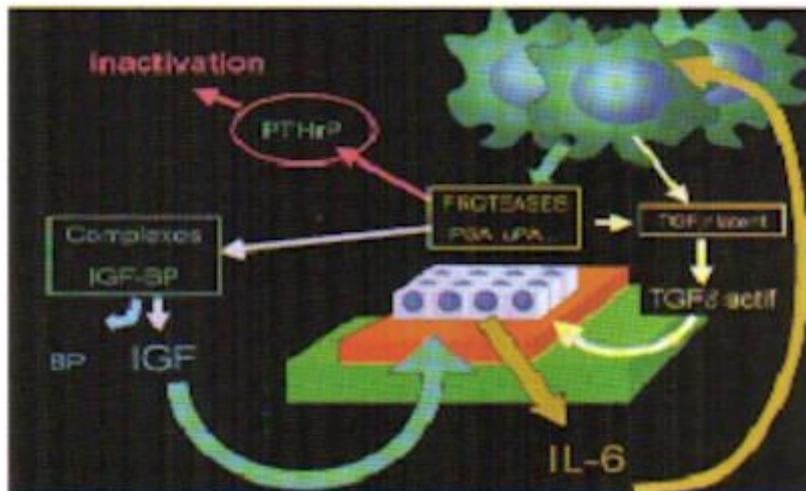
Le mécanisme de l'envahissement se fait par une atteinte initiale de la moelle osseuse par les capillaires sinusoides, passage dans la moelle osseuse et finalement lésion de l'os. Le Homing : Il avait déjà été décrit par Paget « The seed and the soil » la graine et le sol. Alors que dans le myélome le déséquilibre lié à l'atteinte médullaire aboutit à une ostéoclastogénèse dominante, dans le cancer de la prostate c'est l'inverse, la destruction toujours présente est minime et

rapidement contrebalancée par une ostéoblastogénèse aboutissant aux lésions condensantes que



d'après Chappard- Froyles et Urologie (2003) 31, page 124

nous connaissons.

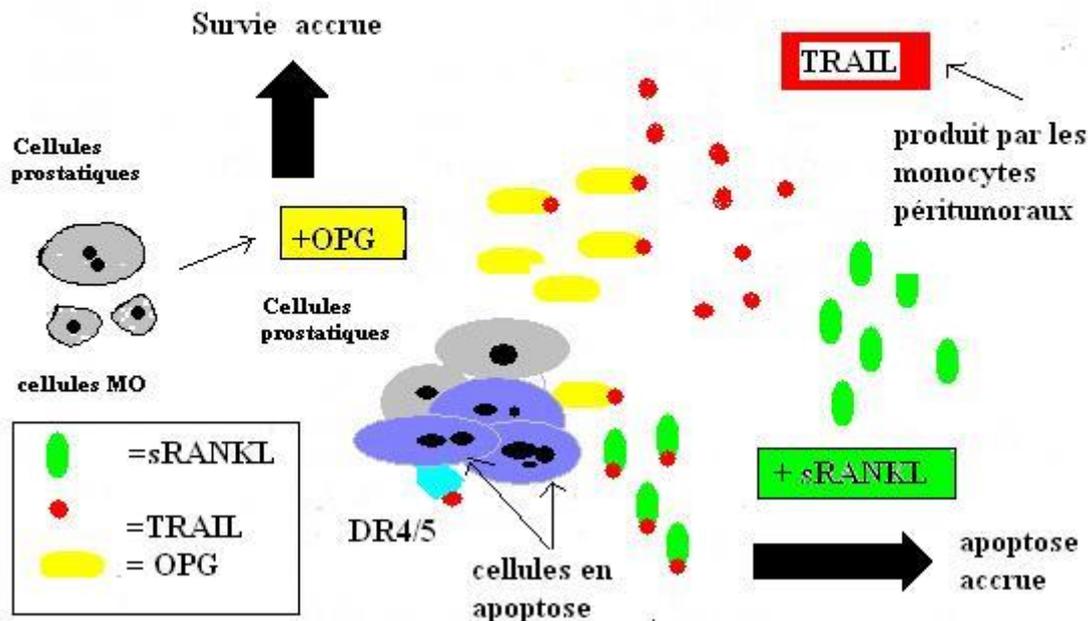


d'après le Chappard- Froyles et Urologie (2003) 31, page 124

En cas d'envahissement métastatique, on sait qu'il y a libération de nombreux facteurs :

- ▶ La PTHrP analogue de la Parathormone
- ▶ Le TNF, l'IL1, l'IL6, le TGF α , des prostaglandines et d'autres comme l'intégrine $\alpha 2 \beta 1$ qui se lie à la fibronectine Dans ces conditions il y a toujours de l'ostéoclastogénèse et donc de la destruction osseuse qui est cependant cachée par l'ostéoblastogénèse réactionnelle et dominante. Parallèlement il y a libération de TGF β qui favorise la croissance tumorale et aggrave donc le cercle vicieux tout en ayant aussi une action ostéoblastique faible. Dans le cancer de prostate on a mis en évidence en outre le rôle de protéase PSA uPA qui peuvent inactiver la PTHrP et donc diminuer l'ostéolyse, il y a aussi une libération d'IGF1 et 2 qui stimule les ostéoblastes.

OPG, TRAIL et sRANKL: interaction compétitive



Quoiqu'il en soit on admet que le primum movens est toujours une activité ostéoclastique qui sera ensuite contrebalancée par l'hyperactivité ostéoblastique. C'est la raison essentielle de l'action des diphosphonates dans ces métastases.

II/Prise en charge des métastases osseuses de cancer de prostate :

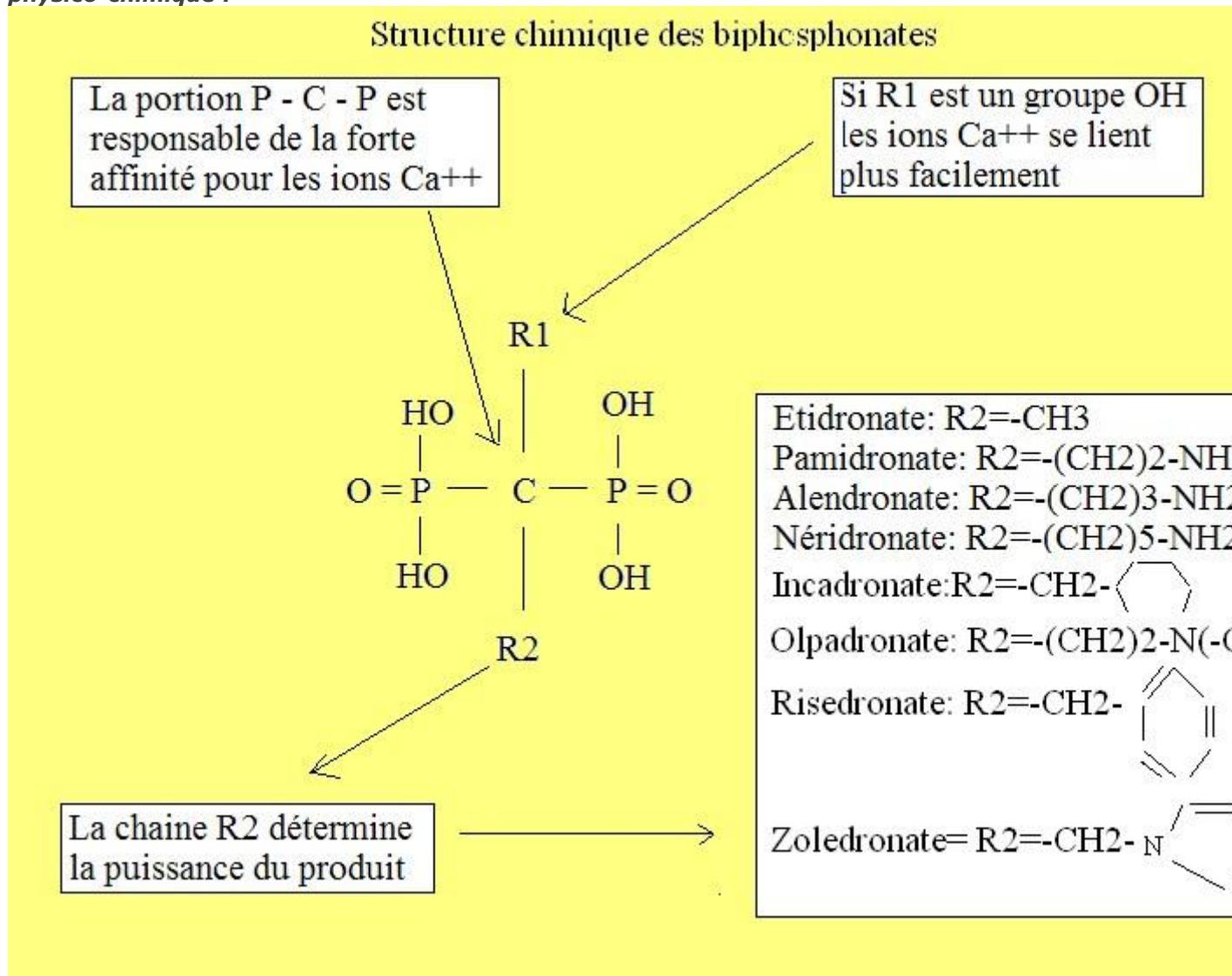
Les métastases osseuses sont présentes à un moment ou à un autre dans 68% des cas. En général il existe une androgénodépendance initiale mais la médiane de survie est de 3 ans.

Hormonothérapie : Une androgénodépendance est souvent observée au début de l'affection justifiant les traitements par castration chirurgicale ou chimique ainsi que les anti-androgènes éventuellement couplés (BAC). Le taux de réponse objective des métastases osseuses est estimé à 18-25% La castration et le BAC ont des effets importants de déperdition osseuse qui peuvent conduire à des problèmes diagnostiques entre tassement métastatique ou porotique. Une androgéno-indépendance survient dans tous les cas dans des délais variés.

Chimiothérapie : Les taux de RO sont passés de 4,5% en 1985 à 8,7% en 1992 L'association Mitoxantrone corticoïde de Tannock a montré une amélioration significative de la qualité de vie et des douleurs versus les corticoïdes Les schémas actuels sont basés sur des associations d'Estracyt avec Velbé ou Taxanes avec des taux de réponse qui avoisinent les 50% pour les taxanes Autres perspectives : * les anti-EGF : Cetuximab, Iressa * Les anticorps monoclonaux : Her2 est présent dans 60% des cas : Herceptin résultats discordants * Les Biphosphonates : diminution des événements osseux et de la morbidité * L'ostéoprotégérine elle inhibe le système RANK RANKL * Les métalloprotéinases : Batismatat et Tétracycline (Doxicycline) * Anti-angiogéniques : VEGF Atrasentan * Radiothérapie antalgique * Antalgiques

III/ Place des Biphosphonates dans le traitement des métastases osseuses prostatiques :

L'implantation d'une cellule métastatique et sa prolifération dans l'os et tout particulièrement la moelle osseuse ne peut aboutir à une ostéolyse ou une ostéocondensation sans passer par la sécrétion de différents facteurs qui stimulent en tout premier les ostéoclastes. Les biphosphonates peuvent inhiber toute l'activité ostéoclastique (formation, migration et activité y compris apoptotique). Ils vont favoriser la formation de tissu osseux et limiter la résorption en stoppant le cercle vicieux qui s'installent lors de l'implantation de cellules métastatiques. **a- structure physico-chimique :**



b- Activité des différents biphosphonates : Classiquement il y a eu trois générations de biphosphonates qui ont une activité croissante sur la résorption osseuse.

Les diphosphonates de 3^e génération voient leur activité multipliée par 1000 ou 2000 par rapport au clodronate initial.

Les ostéoclastes internalisent les biphosphonates par endocytose. Selon le type il peut y avoir apoptose ou modification fonctionnelle de l'ostéoclaste : Les biphosphonates sans groupe amine ou imine en R2 (étidronate, clodronate, tiludronate) se substituent à l'ATP et provoquent l'apoptose par un produit cytotoxique pour l'ostéoclaste. Les aminobiphosphonates (pamidronate, risedronate, ibandronate, alendronate et acide zoledronique) interfèrent dans la voie du mévalonate et inhibent les prénylations des protéines qui interviennent dans la signalisation ; il y a alors une inhibition fonctionnelle des ostéoclastes.

Génération	DCI	Puissance relative sur la résorption osseuse
1 ^o génération	Acide Etidronique	1
	Acide Clodronique	10
	Acide Tiludronique	10
2 ^o génération	Acide Pamidronique	100
	Acide Alendronique	1000
3 ^o génération	Acide Ibandronique	10 000
	Acide Risédronique	10 000
	Acide Zolédronique	20 000

Types de diphosphonates

c- Traitement des métastases osseuses : La première étude de biphosphonates dans les métastases osseuses de cancer de prostate avait été faite par Elomaa en 1992 après l'obtention de résultats positifs dans le cancer du sein. Cet auteur notait un avantage au Clodronate sur la douleur (38% versus 19% pour le placebo). Ces résultats ne furent pas confirmés en 2001 par Dearnley. Par contre l'acide Zolédronique, à la dose de 4mg en perfusion courte de 15mn, a donné des résultats significatifs dans les métastases osseuses de cancer prostatique : Garfield sur une série randomisée versus placebo de 422 patients porteurs de cancers métastatiques très avancés a montré une diminution significative des événements osseux (fracture, compression médullaire, radiothérapie antalgique ou préventive de tassement fracture, chirurgie osseuse ou hypercalcémie) de 44% à 33% (25%) et un retard de survenue de ces événements de 6 mois.

IV/ Autres indications des biphosphonates au cours du cancer de la prostate :

A) La perte osseuse au cours du traitement hormonal : Une perte de masse osseuse existe chez l'homme en cas d'hypogonadisme et surtout en cas de castration chirurgicale ou médicale par les agonistes LhRh. Alors que chez la femme cette perte osseuse s'accélère à la ménopause, elle est linéaire chez l'homme mais aggravée par la castration. Ces ostéoporoses masculines rendent l'os fragile et on estime que sur 9 ans 48% des orchidectomisés font des fractures. Le risque de fracture du col est multiplié par 5 chez l'hypogonadique. L'ostéodensitométrie et le dosage de nouveaux marqueurs peuvent être utiles : pyridoline et dérivé du collagène CTX et NTX. L'Alendronate a reçu son AMM dans cette indication d'ostéoporose masculine. Un effet protecteur de la déminéralisation induite par les agonistes a été retrouvé pour le Pamidronate. Le Zoledronate associé au calcium et vitamine D est actuellement à l'étude dans cette indication.

B) Autre mode d'action possible des biphosphonates : Il semble actuellement que les biphosphonates puissent agir aussi par d'autres mécanismes que l'inhibition des ostéoclastes. Diel et al avaient rapporté à l'ASCO en 1998 une diminution des nouvelles métastases tant osseuses que viscérales chez les patientes traitées pour cancer du sein avec le clodronate en adjuvant. Il y avait également un effet positif sur la survie. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude de

Saarto qui trouvait même des résultats inverses en 2001. Actuellement plusieurs études sont en cours pour tenter d'élucider un éventuel effet direct des biphosphonates sur les cellules cancéreuses. Plusieurs mécanismes peuvent être incriminés : - 1 *Un effet sur le relargage de facteurs de croissance du cancer* : Au cours de la résorption osseuse induite par les cellules tumorales les biphosphonates par inhibition des ostéoclastes, diminuent le relargage de TGF β , IGF I qui sont des nutriments essentiels pour les cellules tumorales, il s'ensuit une réduction des facteurs stimulant les ostéoclastes. - 2 *Un effet sur l'adhésion, l'invasion et la viabilité des cellules tumorales* : Les biphosphonates aminés pourraient inhiber l'adhésion puis la prolifération et la maturation des ostéoclastes mais aussi des cellules tumorales. - 3 *Un effet pro-apoptotique sur les cellules cancéreuses* : Les biphosphonates seraient inducteurs d'apoptose pour les ostéoclastes mais aussi des cellules tumorales. Le Pamidronate et le Zoledronate diminuent significativement la croissance de lignées cellulaires de cancer prostatiques in vitro. Cette activation serait sous la dépendance des caspases activées.

► 4 *Un effet anti-angiogénique* : Seuls le Zoledronate et le pamidronate semblent posséder cette propriété anti angiogénique avec inhibition des facteurs de croissance vasculaire endothélial (VEGF). Le Zoledronate ne reste pas dans l'os et il s'élimine dans les autres organes mais par contre il s'accumule dans la prostate et on a pu montrer qu'il inhibait la recroissance de la prostate chez des animaux castrés traités par androgène.

► 5 *Un effet sur l'activation et la prolifération de lymphocytes T $\gamma\delta$* : Ces cellules seraient des lymphocytes T impliqués dans la surveillance et la reconnaissance des antigènes présents sur des cellules modifiées ou transformées. Les amino-biphosphonates seraient des activateurs puissants de ces cellules alors que les autres n'auraient aucune action. Ces cellules T $\gamma\delta$ activées conduiraient à une sécrétion d'interféron γ qui en présence de monocytes et d'IL2 provoqueraient une lyse des cellules tumorales.

CONCLUSION :

Les biphosphonates constituent une classe thérapeutique intéressante de par leur action sur les métastases osseuses mais la découverte des nouveaux aminobiphosphonates et de leur mécanisme d'action laisse entrevoir des activités antinéoplasiques nouvelles qui pourraient potentialiser les antitumoraux habituels hormonaux ou de chimiothérapie.



[Imprimer cet article](#)

Copyright Médecins Maîtres-Toile francophones
[Espace membres](#) - [Administration](#) - [Crédits](#)
