

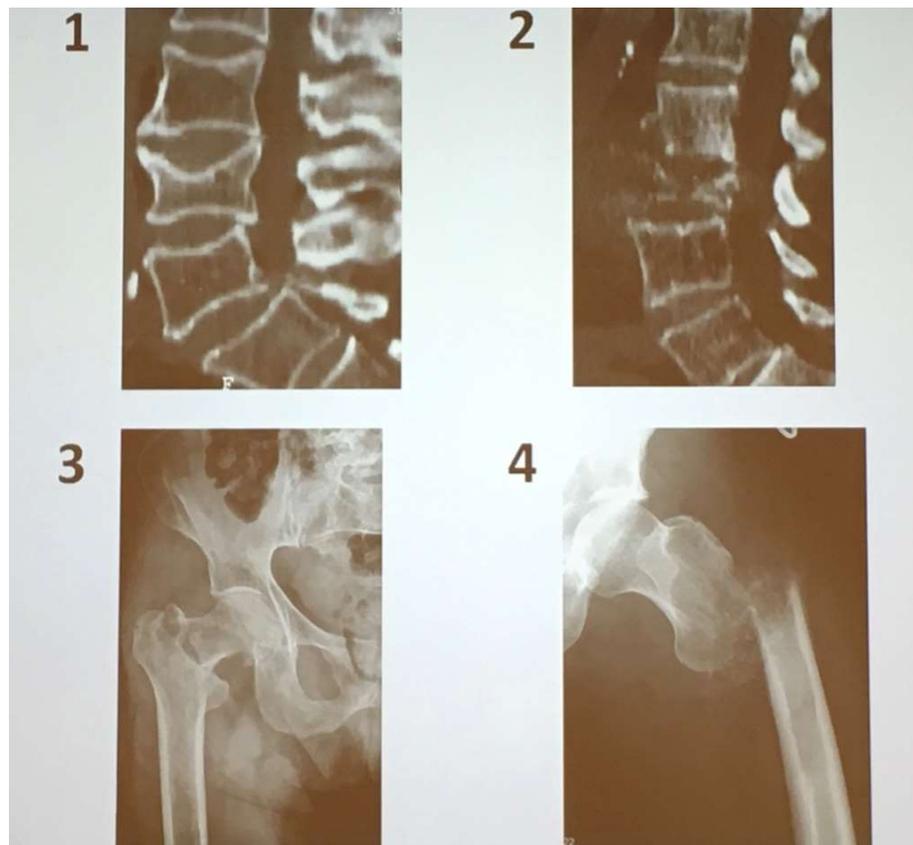
Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 16 avril 2019

Hôpital cantonal de Genève

Traitements inhibiteurs de la résorption osseuse (biphosphonates et denosumab) en cas de cancer du sein ou de la prostate

Dr E. Biver



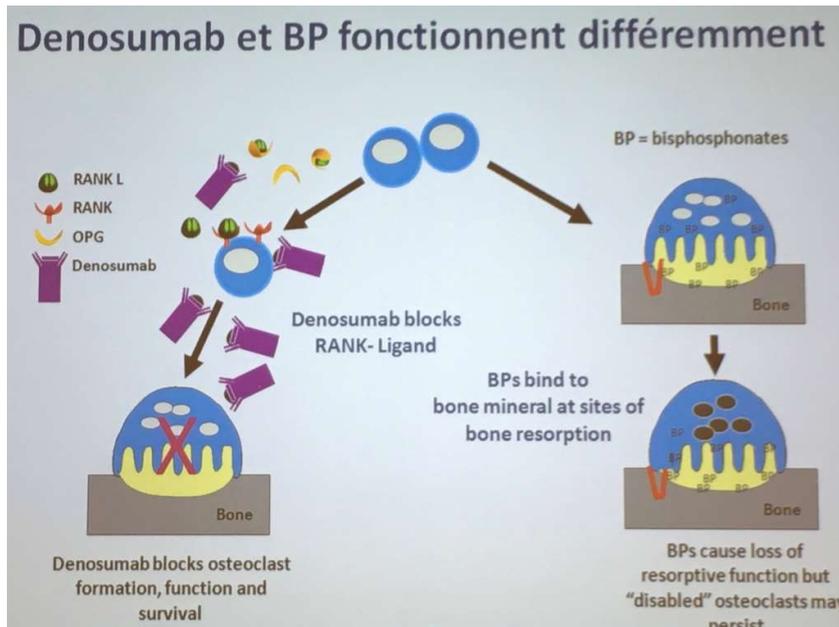
4 situations lors de cancer du sein... 1+3 sont des fractures ostéoporotiques... 2+4 sont des fractures pathologiques sur métastases osseuses...

Dans le 1^{er} cas, le traitement est celui d'une ostéoporose soit biphosphonates (BP) oraux, soit BP injectable (Ac. Zolédronique=Aclasta® 5 mg/an), soit Denosumab (Prolia®) 60 mg/6 mois sc.

Dans le 2^e cas (SRE= skeletal related events), les doses sont nettement plus importantes... Ac. Zoledronique (Zometa®) 4 mg/mois, 3 mois, 6 mois ou Denosumab (Xgeva®) 120 mg/mois, 3 mois.

Les biphosphonates remplacent les pyrophosphates dans l'os mais sont beaucoup plus difficilement résorbés par les ostéoclastes que ces derniers, donc moins de perte osseuse mais plus d'effet rémanent...

Le Denosumab est un anticorps monoclonal anti RANK ligand qui a un rôle clé dans l'activation et la différenciation de l'ostéoclaste donc absence d'effet rémanent...



Le cancer favorise la perte de densité minérale osseuse (DMO) par différents mécanismes (chimios, perte de poids, fonte musculaire, dénutrition, traitements hormonosuppressifs...etc...).

En pré-ménopause, le Tamoxifen (anti-estrogène agissant par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs = SERM pour modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes) favorise la perte de DMO en pré-ménopause (mais pas en post ménopause...); les inhibiteurs de l'aromatases (qui inhibent l'activité de l'aromatase, (une enzyme qui aide à la conversion d'oestrogènes, et qui donc bloquent la production d'oestrogènes, par ex. Arimidex®) diminuent la DMO en post ménopause....

L'incidence des fractures est ainsi plus élevée chez les femmes prenant un inhibiteur de l'Aromatase, que chez les femmes prenant du Tamoxifen, et la même chose pour les hommes avec cancer de la prostate et traitements antiandrogéniques (ADT) par rapport à ceux sans cancer et sans traitement.

Tous les BP ainsi que le Denosumab sont efficaces pour prévenir une baisse de la DMO. Le Denosumab diminue de 50% l'incidence des fractures aussi bien dans le cancer du sein que dans le cancer de la prostate.



Les BP diminueraient même le risque de récurrence de cancer du sein de 15% et la mortalité de 18% (Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1353-1361.), ce qui fait dire qu'un traitement adjuvant avec des BP devrait être donné à toutes les femmes en post-ménopause avec un cancer du sein susceptible de récidiver...

Par contre dans le cancer de la prostate, pas d'effet sur la survie ni sur la récurrence avec les bisphosphonates.

Une autre étude a montré que chez les femmes traitées pour ostéoporose avec de l'acide zoledronique (Aclasta®) on note (ultérieurement) 33% de cancers en moins...

L'effet est beaucoup moindre avec le Denosumab où l'on ne note qu'après 5 ans un certain bénéfice en ce qui concerne la survie (Gnant et al, Lancet Oncol 2019 ; 20 :339-51) dans les cancers du sein hormonosensibles.

On recommande donc lors de fragilité osseuse (T score < -2DS ou antécédent de fracture non traumatique ou FRAX > seuil d'intervention thérapeutique pour l'âge (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>) de proposer un traitement inhibiteur de la résorption osseuse (BP oraux ou Aclasta® en 1^{ère} intention, ou Denosumab en 2^e intention avec prévention de l'effet rebond à l'arrêt : cf BP).

Probablement qu'à la fin de l'hormonothérapie adjuvante, après administration de Denosumab seul, il serait judicieux de contrôler les CTX (Crosslaps) 1-2x/an et de donner un BP injectable dès qu'il se mettent à remonter, ou bien de donner un BP oral dès l'arrêt du traitement de Denosumab (à discuter avec un spécialiste).

(On nous déconseille de donner de l'Aclasta dès l'arrêt du Denosumab car l'os ne serait pas en mesure de le fixer, contrairement à un traitement oral qui, persistant dans la durée, aurait plus de chance de marcher...).

Pour ce qui est des métastases osseuses, c'est dans le Tumor board multidisciplinaire comprenant oncologue, chirurgien, radiothérapeute, radiologue, interniste, radiologue interventionnel, qu'elles sont discutées.

C'est le Denosumab à fortes doses dans ce cas qui est meilleur que les BP pour prévenir l'apparition du 1^{er} SRE... (-18% de risque) en cas de métastases osseuses.

On retiendra :

- Qu'avant une « hormonothérapie » pour Cancer du sein ou de la prostate l'évaluation de la DMO s'impose.
- Qu'on sera particulièrement attentif lors de prescription d'inhibiteurs de l'aromatase, de suppression de la fonction ovarienne, de prescription de tamoxifen en pré-ménopause, et de déprivation androgénique.
- Que les BP pourraient avoir un rôle bénéfique sur la prévention des récurrences.
- Chez les patients présentant des métastases osseuses, le Denosumab à forte dose préviendrait l'apparition de SRE mieux que l'Aclasta®.

(Pour en savoir plus voir : Rev Med Suisse 17.4.2019 Maladies Osseuses)



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch

