



## Les bisphosphonates, nouveaux traitements curatifs des cancers ?

E. Legrand\*, B. Bouvard\*

(Service de rhumatologie, CHU et université d'Angers)

Depuis 10 ans, de nombreuses études scientifiques apportent de plus en plus d'arguments suggérant ou démontrant que certains traitements de l'ostéoporose sont susceptibles de réduire le risque d'apparition de certains cancers, mais aussi de diminuer le risque de rechute d'un cancer traité.

Il est utile de rappeler que les décès par cancer sont dus, dans l'immense majorité des cas, à des métastases osseuses ou viscérales (1) qui ne sont présentes et détectables au moment du diagnostic initial du cancer que dans moins de 5 % des cas. Chez l'immense majorité des patients, elles surviennent plusieurs mois ou années après une période de rémission apparente. De nombreuses études immunohistochimiques ont montré, au cours des cancers solides, en particulier du sein et de la prostate, la présence de **cellules tumorales "dormantes"** dans la moelle hématopoïétique. Ces dernières peuvent être présentes lors de la phase de développement du cancer, y compris dans le cas de tumeurs de petite taille et en l'absence de toute métastase identifiable par imagerie (2). C'est l'activation ultérieure de ces cellules dormantes qui entraîne la survenue tardive, 5 à 15 ans après l'ablation de la tumeur primitive, de récidives métastatiques osseuses alors que le cancer semblait guéri.

Sous l'influence de facteurs mal identifiés qui pourraient comporter la sédentarité, l'obésité, la poursuite d'un tabagisme, l'arrêt intempestif d'une hormonothérapie, une carence profonde en vitamine D, un déficit immunitaire lié à l'âge, etc., les cellules tumorales dormantes recommencent à proliférer (3-9). Elles peuvent sécréter des facteurs d'activation du remodelage osseux, en particulier la PTHrP (*ParaThyroid Hormone-related Protein*), l'interleukine 8 et le Runx2 (*Runt-related transcription factor 2*), qui vont stimuler la production de RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*) par les ostéoblastes. L'interaction bien connue

entre RANKL et RANK favorise alors la résorption osseuse, qui libère de la matrice osseuse du TGFβ (*Transforming Growth Factor Beta*), puissant facteur de croissance tumorale. C'est ainsi que s'installe un cercle vicieux physiopathologique qui favorise le développement des métastases osseuses (**figure**). On comprend dès lors tout l'intérêt des études analysant les liens entre les comportements ou traitements destinés à assurer une bonne santé osseuse et le pronostic des cancers.

C'est pour les bisphosphonates que nous disposons du corpus scientifique le plus complet.

### Action des bisphosphonates

Ils ont 2 actions thérapeutiques intéressantes pour traiter le cancer : d'une part, leur cytotoxicité, bien connue pour les ostéoclastes, mais qui s'exerce aussi sur les cellules tumorales, propriété démontrée au cours de tests réalisés in vitro et dans des modèles animaux de cancer ; d'autre part, leur capacité à bloquer la résorption osseuse, et donc à rompre le cercle vicieux qui favorise la prolifération tumorale au sein du tissu osseux à partir de cellules dormantes.

### Relations entre la prescription des bisphosphonates et la réduction du risque de survenue des cancers

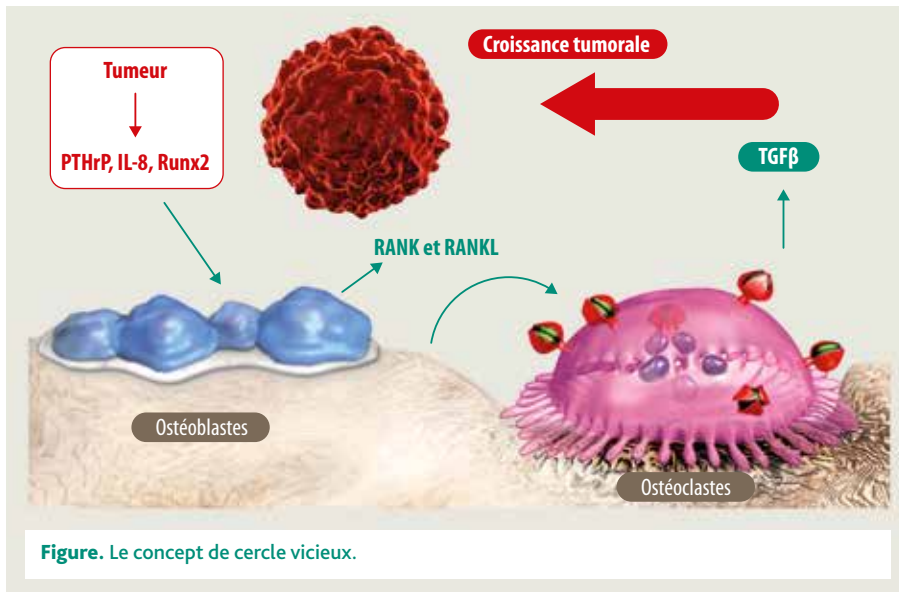
Ces relations ont été largement étudiées dans la littérature scientifique. En dépit d'une publication récente négative (10), la majorité des travaux suggère une diminution de l'incidence des cancers du sein, du côlon et, peut-être, du pancréas chez les patients recevant des bisphosphonates dans le cadre d'une ostéoporose (11). Cette réduction du risque serait de l'ordre de 5 à 10 % pour chaque année de traitement et s'amplifie avec le nombre d'années

de traitement. La prudence s'impose pour interpréter ces résultats, souvent tirés de bases de données pharmacoéconomiques, qui ne permettent pas toujours de contrôler les variables confondantes (indice de masse corporelle, âge, qualité du suivi médical) et l'influence éventuelle des autres prescriptions réalisées dans le même moment (conseils concernant l'activité physique, apport calcique, apport de vitamine D, etc.). On peut toutefois affirmer aux patients devant recevoir un bisphosphonate dans le cadre de l'ostéoporose que ce traitement, oral ou intraveineux, n'entraîne pas de risque particulier de cancer.

### Effet de l'acide zolédronique sur les cellules tumorales dormantes

Cet effet a été bien démontré au cours du cancer du sein dans une étude clinique passionnante (12). Elle comportait 86 patientes atteintes de cancer du sein localisé, sans métastase décelable en imagerie, mais avec une biopsie ostéomédullaire montrant la présence de cellules tumorales isolées : 40 patientes ont reçu une chimiothérapie avec de l'acide zolédronique à dose élevée (4 mg/mois pendant 2 ans), et 46 ont reçu une chimiothérapie seule ; la deuxième biopsie ostéomédullaire, réalisée 12 mois plus tard, a montré la présence de cellules tumorales chez 12 et 22 % des patientes, respectivement. Un an plus tard, plus aucune cellule tumorale n'était retrouvée chez les patientes qui avaient poursuivi le traitement par acide zolédronique pendant 2 ans. Le nombre de rechutes est divisé par 2 (résultat non significatif, car il y a eu peu d'événements) chez les patientes qui ont reçu de l'acide zolédronique.

Concernant le cancer du sein, plusieurs essais cliniques randomisés ont été réalisés au cours des 15 dernières années pour confirmer le rôle antitumoral des bisphosphonates (ibandronate,



bisphosphonate (dans 90 % des cas, par voie orale) et de la vitamine D pendant 5 ans, les risques de rechute du cancer du sein, de décès par cancer et de décès toutes causes étaient significativement diminués de 49, 53 et 47 %, respectivement (14). Cette réduction du risque de rechute était encore plus marquée (59 %) chez les patientes ayant une tumeur avec un envahissement ganglionnaire, justifiant une chimiothérapie adjuvante (15). Ce travail suggère que les doses de bisphosphonates utilisées au cours de l'ostéoporose pourraient également être efficaces pour prévenir les rechutes métastatiques du cancer du sein. Des données cliniques plus restreintes mais globalement concordantes sont disponibles pour le cancer de la prostate traité par hormonothérapie anti-androgénique.

## Conclusion

La prise en charge de la santé osseuse et le dépistage de l'ostéoporose après un cancer sont maintenant largement justifiés par la survie prolongée de la majorité des patients traités pour un cancer solide non métastatique, par la fréquence des complications fracturaires, en particulier lors des chimiothérapies prolongées et des hormonothérapies, et par les résultats scientifiques résumés plus haut.

Si les données fondamentales et précliniques sont intéressantes pour la vitamine D, c'est clairement pour le sevrage tabagique, l'activité physique et, surtout, les bisphosphonates que les preuves cliniques sont les plus solides. Des résultats intermédiaires, de court terme et non publiés d'études récemment présentées en congrès suggèrent que le dénosumab pourrait également apporter un bénéfice proche de celui des bisphosphonates dans cette indication, au cours du cancer du sein. ■

*E. Legrand déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen (conférence annuelle de 2015 à 2017).*

*B. Bouvard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.*

pamidronate, clodronate, acide zolédronique), administrés à titre adjuvant, c'est-à-dire après le traitement chirurgical du cancer mais avant l'apparition d'éventuelles métastases. L'analyse globale des résultats de ces études évaluant un traitement par bisphosphonate de 2 à 5 ans est disponible dans une méta-analyse récente, de bonne qualité, réalisée à l'échelon individuel ; 18 766 femmes ont été incluses, le suivi médian est de 5,6 ans ; 2 106 décès et 3 453 rechutes du cancer ont été observés (13). Cette synthèse montre que les bisphosphonates n'ont pas d'impact en période préménopausique. En revanche, après la ménopause, les bisphosphonates réduisent de 28 % le risque de rechute métastatique osseuse et de 18 % le risque de décès par cancer. L'absence d'effet clair sur le risque de métastase viscérale et l'absence d'effet thérapeutique en période préménopausique suggèrent fortement que c'est l'action des bisphosphonates sur le remodelage osseux (plus que leur cytotoxicité) qui constitue le mécanisme essentiel de leur effet protecteur. En raison de ces résultats, plusieurs groupes d'experts européens et américains se sont

engagés en faveur d'une utilisation large des bisphosphonates dans le cancer du sein, à titre adjuvant, *en présence ou non d'une ostéoporose*, dès lors que les caractéristiques du cancer exposent à un risque chiffrable de récurrence. Ainsi, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO®) a proposé récemment la prescription d'un traitement par bisphosphonates (acide zolédronique 4 mg tous les 6 mois ou clodronate 1 600 mg/j), pour une période de 3 à 5 ans, à toutes les patientes ménopausées traitées pour un cancer du sein justifiant une thérapie systémique (chimiothérapie ou hormonothérapie antiestrogénique). Cette recommandation concerne à la fois les patientes ménopausées avant la survenue du cancer et celles dont la ménopause, durable et vérifiée biologiquement, a été induite par la chimiothérapie ou par l'association d'analogues de la LH-RH et d'antiaromatases.

Nous avons suivi prospectivement, pendant 10 ans, 450 patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase pour un cancer du sein exprimant le récepteur des estrogènes. Nous avons observé que, chez les femmes traitées par un

## Références bibliographiques

1. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2017;84(2):107-14.
2. Banys M, Solomayer EF, Gebauer G et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial. *BMC Cancer* 2013;13:480.
3. Seibold P, Vrieling A, Heinz J et al. Pre-diagnostic smoking behaviour and poorer prognosis in a German breast cancer

patient cohort – Differential effects by tumour subtype, NAT2 status, BMI and alcohol intake. *Cancer Epidemiol* 2014;38(4):419-26.

4. Zhou W, Heist RS, Liu G et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;53(3):375-80.

5. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review

and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857.

6. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS, Courneya KS. Physical activity and cancer outcomes: a precision medicine approach. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4766-75.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

## Références bibliographiques (suite de la page 37)

7. Bouvard B, Annweiler C, Sallé A et al. Extraskelétal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):10-6.
8. Segovia-Mendoza M, Díaz L, Prado-García H, Reginato MJ, Larrea F, García-Becerra R. The addition of calcitriol or its synthetic analog EB1089 to lapatinib and neratinib treatment inhibits cell growth and promotes apoptosis in breast cancer cells. *Am J Cancer Res* 2017;7(7):1486-500.
9. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(11):2772-84.
10. Fournier A, Mesrine S, Gelot A et al. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer in a French cohort of postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3230-9.
11. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of common non-gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies using two primary-care databases. *Br J Cancer* 2013;109(3):795-806.
12. Banys M, Solomayer EF, Gebauer G et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial. *BMC Cancer* 2013;13:480.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-61.
14. Bouvard B, Chatelais J, Soulié P, Hoppe E, Saulnier P, Legrand E. Le traitement de fond de l'ostéoporose réduit de 50% le risque de rechute du cancer du sein et de décès. Suivi prospectif sur 10 ans d'une cohorte de 450 femmes. *Rev Rhum* 2016;83(Suppl. 1):A42.
15. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society Of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2062-81.