

**L'UTILISATION DES  
BIPHOSPHONATES POUR LE  
SOULAGEMENT DE LA DOULEUR  
OSSEUSE**

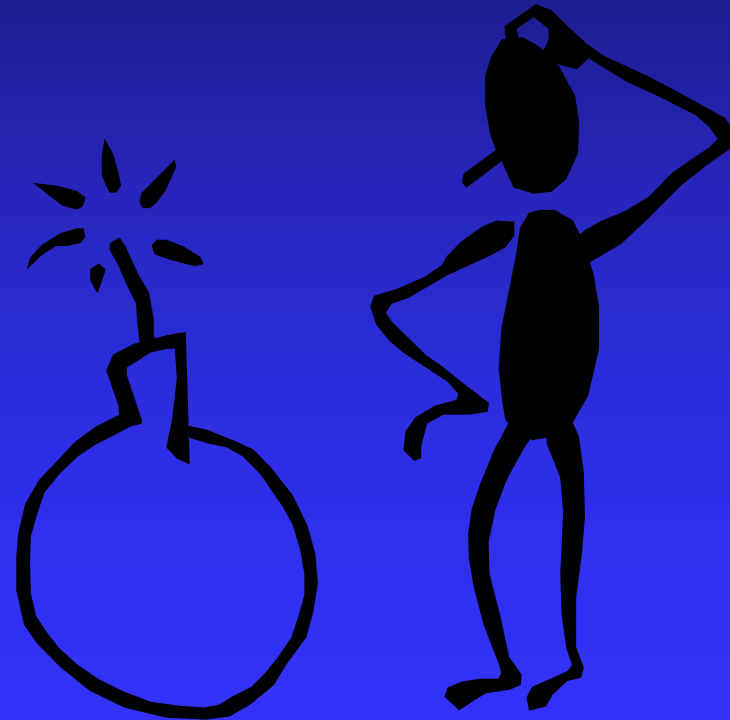
Renée Dugas MD

CHUM Hôpital Notre-Dame

# Métastases osseuses

## ■ Cancers fréquemment associés à des métastases osseuses

- ◆ sein
- ◆ prostate
- ◆ poumon
- ◆ myélome multiple



# Incidence des métastases osseuses dans les cancers<sup>1</sup>

	Incidence des métastases osseuses (%)	
■ Myélome	95 –	100
■ Sein	65 –	75
■ Prostate	65 –	75
■ Thyroïde	60	
■ Vessie	40	
■ Poumons	30 –	40
■ Reins	20 –	25
■ Mélanome	14 –	45

1. Coleman RE. *Cancer*. 1997.

# Métastases osseuses

## ■ Complications

- ◆ hypercalcémie
- ◆ douleur
- ◆ fractures pathologiques
- ◆ compression médullaire



# Physiologie osseuse

- Un remodelage osseux constant assure
  - ◆ la solidité et l'intégrité structurale de l'os
  - ◆ la régulation calcique
- Il est issu d'un équilibre entre la résorption et la formation osseuse par:
  - ◆ les ostéoclastes (résorption)
  - ◆ les ostéoblastes (formation)

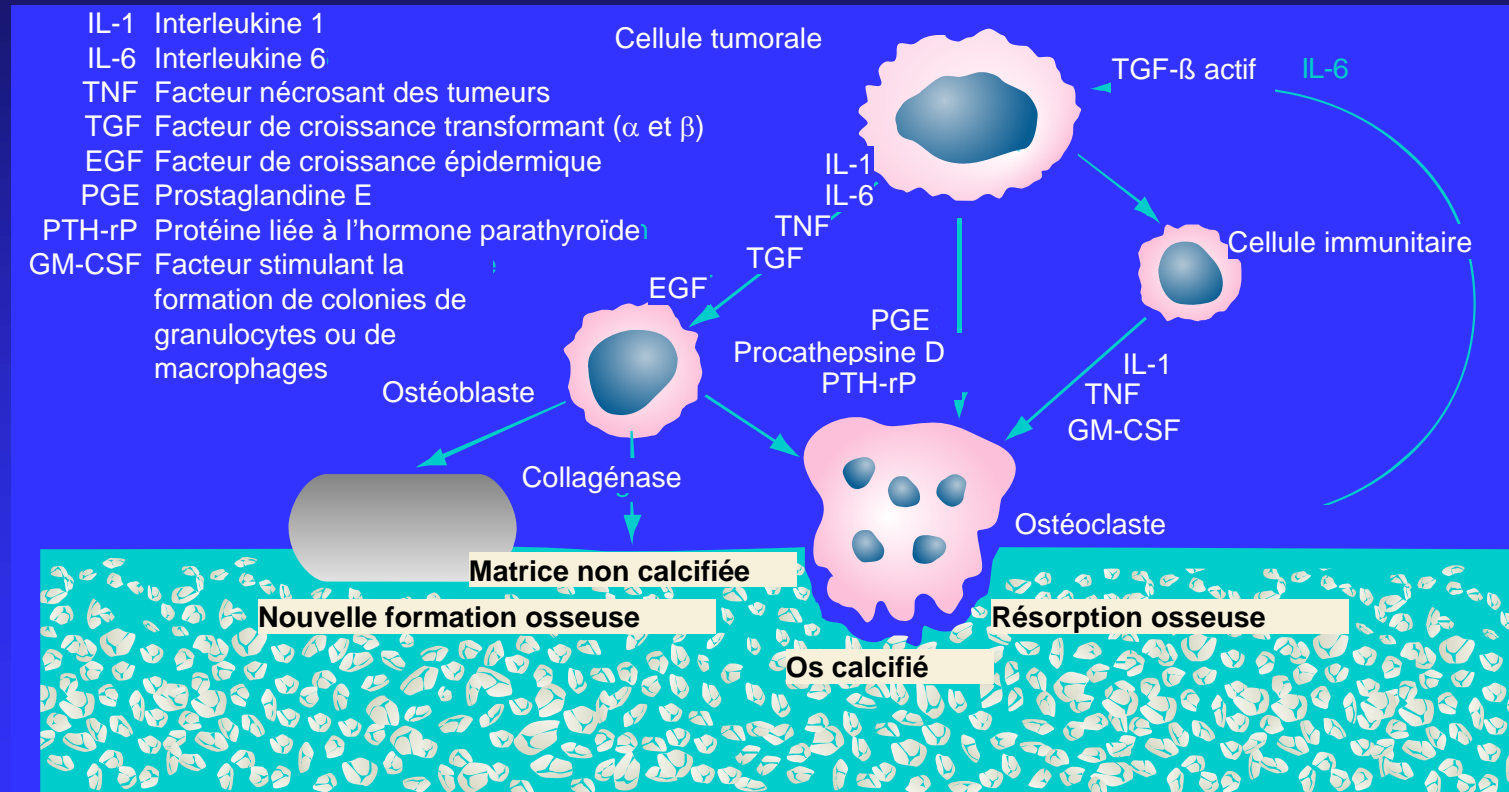
# Physiologie osseuse

- Résorption osseuse par les ostéoclastes:
  - ◆ Ce sont des cellules multinuclées dérivées des cellules souches hématopoïétiques
  - ◆ Les macrophages peuvent se transformer en ostéoclastes et produire des facteurs stimulants
  - ◆ Les ostéoclastes sont influencés par des facteurs sécrétés par des cellules néoplasiques tels que
    - les cytokines, les prostaglandines, TGF, TNF, PDGF

# Physiologie osseuse

- Formation osseuse par les ostéoblastes
  - ◆ Elles originent des cellules mésenchymateuses et s'apparentent aux fibroblastes
  - ◆ Elles produisent du collagène, de l'ostéocalcine et d'autres protéines de la matrice
  - ◆ La minéralisation de la matrice est aidée par la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
  - ◆ Ils sont activés par le facteur (OBGF)

# Métastases ostéolytiques — Pathogenèse<sup>1,2</sup>





# Démarches thérapeutiques actuelles pour les complications squelettiques des cancers

- Radiothérapie
- Chimiothérapie et hormonothérapie
- Interventions orthopédiques
- Analgésie
- Bisphosphonates<sup>1</sup>
  - ◆ Traitement de prédilection de l'hypercalcémie d'origine tumorale
  - ◆ Puissants inhibiteurs de la résorption osseuse pathologique
  - ◆ Traitement efficace des complications squelettiques des métastases osseuses

1. Body JJ, et al. *J Clin Oncol*. 1998.

# ZOMETA<sup>®</sup>

(acide zolédronique)

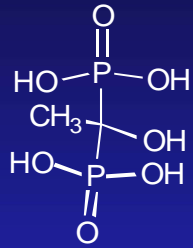
Classes de bisphosphonates

ZOMETA

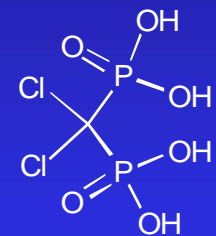
Puissance des bisphosphonates

Mode d'action de l'acide zolédronique

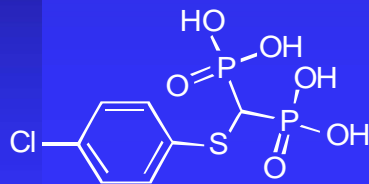
# Classes de bisphosphonates<sup>1,2</sup>



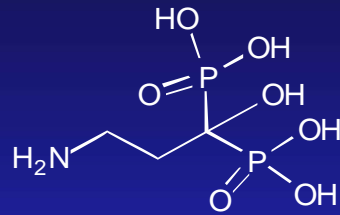
■ **etidronate**



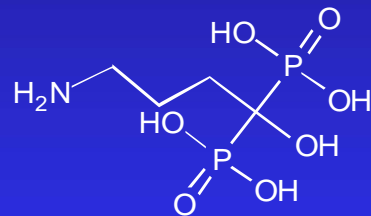
**clodronate**



**tiludronate**



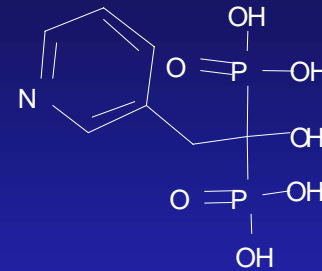
**pamidronate**



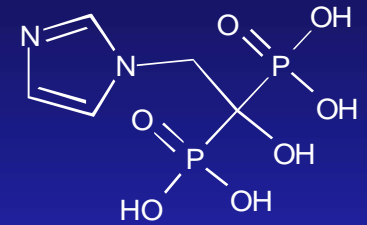
**alendronate**



**ibandronate**



**risédronate**

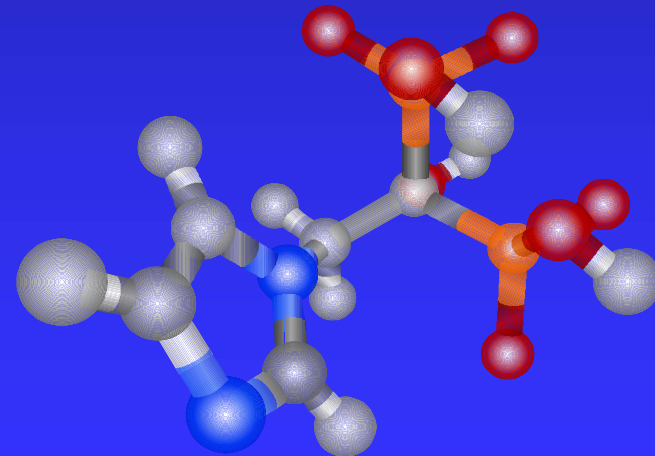
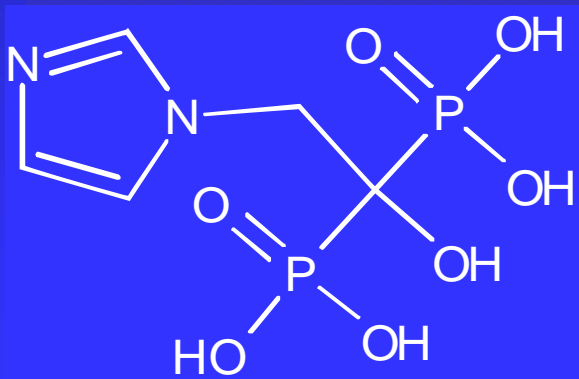


**acide  
zolédronique**

1. Thurlimann B. *Bisphosphonates in Clinical Oncology: Focus on Pamidronate*. 1999.
2. Fleisch H, *Endocr Rev*. 1998.

# ZOMETA<sup>®</sup> (acide zolédronique)

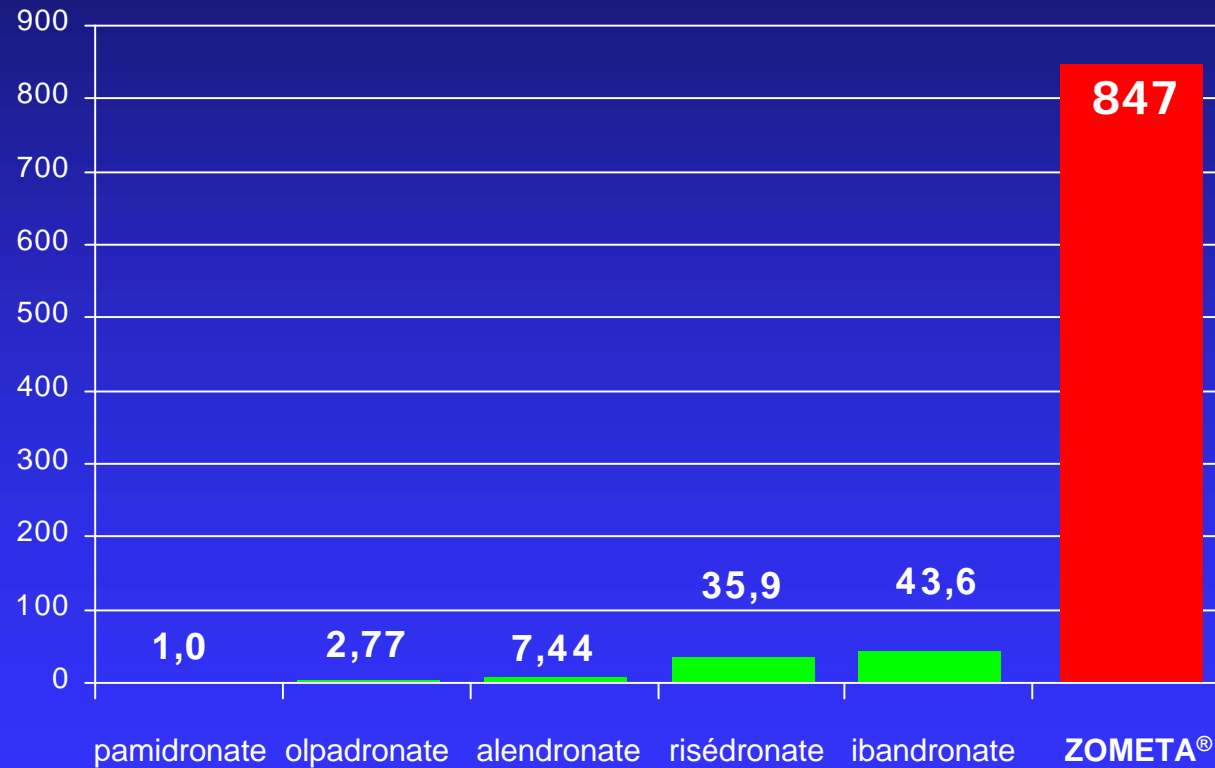
- L'acide zolédronique appartient à une nouvelle classe de bisphosphonates très puissants<sup>1,2</sup>
- Bisphosphonate hétérocyclique contenant de l'azote, composé :
  - ◆ d'un groupe bisphosphonate central
  - ◆ d'un noyau imidazole latéral contenant 2 atomes d'azote occupant une position cruciale



1. Green J, et al. *J Bone Miner Res.* 1994.
2. Green J, et al. *Pharmacol Toxicol.* 1997.

# Évaluation de la puissance des bisphosphonates

■ Puissance par rapport au pamidronate *in vivo* (rat hypercalcémique), échelle linéaire<sup>1</sup>



1. Green J, et al. *J Bone Miner Res.* 1994.

# Acide zolédronique

## Mécanismes d'action

- L'acide zolédronique réduit la résorption osseuse en inhibant fortement l'hyperactivité des ostéoclastes
- Les modes d'action proposés comprennent les suivants :
  - ◆ Suppression fonctionnelle des ostéoclastes mûrs<sup>1</sup>
  - ◆ Inhibition de la maturation des ostéoclastes<sup>2</sup>
  - ◆ Inhibition de la mobilisation des ostéoclastes au siège de la lésion<sup>2</sup>
  - ◆ Réduction de la production de cytokines, p. ex., IL-1, IL-6<sup>3</sup>
  - ◆ Inhibition de l'invasion par les cellules tumorales et de leur adhésion à la trame osseuse<sup>4,5</sup>

1. Green J, et al. *J Bone Miner Res.* 1994.

2. Evans and Braidman *J Bone Miner Res.* 1994.

3. Derenne S, et al. *J Bone Miner Res.* 1999.

4. Boissier S, et al. *Cancer Res.* 2000.

5. Marion G, et al. *Bone.* 1998

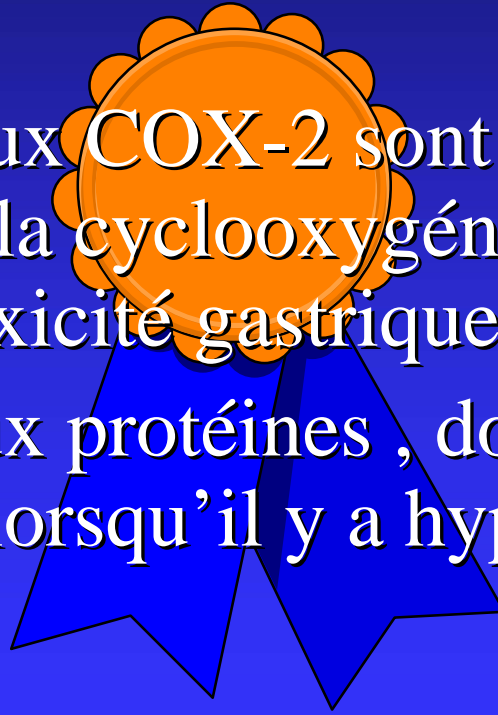
# ZOMETA<sup>®</sup> (acide zolédronique)

## ■ Résumé :

- ◆ Les bisphosphonates azotés sont de plus puissants inhibiteurs de la résorption osseuse
- ◆ ZOMETA possède un noyau imidazole latéral contenant 2 atomes d'azote et constitue le plus puissant bisphosphonate
- ◆ L'acide zolédronique est un inhibiteur des ostéoclastes qui est de 100 à 850 fois plus puissant que le pamidronate

# Analgésie: Les AINS

- Ils sont le premier choix dans les métastases osseuses
- Les nouveaux COX-2 sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 et présentent moins de toxicité gastrique et rénale
- Très liés aux protéines , donc leur action est augmentée lorsqu'il y a hypoalbuminémie





# L 'analgésie : la radiothérapie

- Mode d 'action de la radiothérapie:
  - ◆ Endommage le DNA des cellules néoplasiques et les cellules normales avoisinantes réparent plus facilement les dommages.
  - ◆ Il faut se rappeler que les cellules endommagées ne meurent pas immédiatement



# L' analgésie: la radiothérapie

## ■ Durée de traitement:

- ◆ de 1 traitement à plus de 8 semaines de traitements
- ◆ la moyenne se situe entre 2 à 7 sem.
- ◆ Les traitements plus longs sont à visée curative: peu utilisés pour de la douleur osseuse

## ■ Effets secondaires:

- ◆ immédiats: fatigue et brûlure cutanée locale

# L'analgésie: la radiothérapie

- Augmentation de la douleur parfois en début de traitement:
  - ◆ Dexaméthasone 4 à 16 mg die et diminuer dès la cessation du traitement
  - ◆ Ceci permet une diminution de l'œdème et de la douleur associée (secondaire à la compression des racines nerveuses et compartimentales)

# L 'analgésie: la radiothérapie

## ■ Indications:

- ◆ douleur osseuse: permet une diminution des analgésiques
- ◆ risque de fractures pathologique: surtout au niveau des os longs
- ◆ risque de compression de moelle: cette situation est une urgence majeure

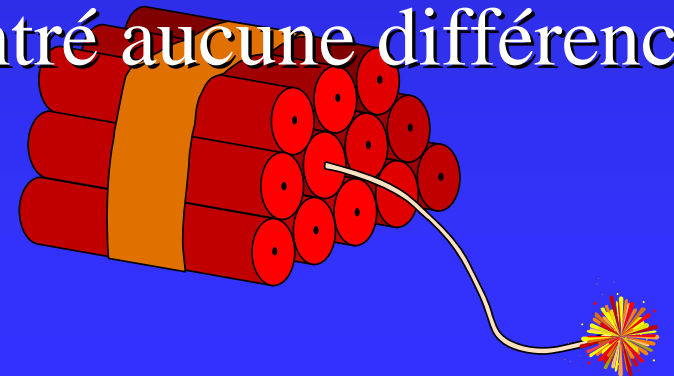
# La radiothérapie: risque de compression de moelle

- Suspectée si:
  - ◆ douleur dorsale qui augmente
  - ◆ atteinte de la proprioception puis de la sensibilité des membres inférieures
  - ◆ faiblesse musculaire périphérique
  - ◆ problème d'évacuation des urines et des selles
- Résultat du traitement excellent si il n'y a que le premier signe présent

# La radiothérapie: risque de compression de moelle

## ■ Traitement urgent:

- ◆ Fortes doses de dexaméthasone et pour un patient à domicile, ne pas hésiter à lui faire prendre en une dose 16 à 20 mg per os en attendant qu'il arrive à l'hôpital.
- ◆ Le consensus actuel dit d'aller jusqu'à 100 mg mais une étude n'a démontré aucune différence entre ces 2 régimes



# La radiothérapie: risque de compression de moëlle

## ■ Investigation:

- ◆ RX de la colonne (site selon les signes cliniques) et des autres os dépendant des sites de douleur
- ◆ Scan de la colonne urgent et si possible MRI si il est disponible
- ◆ Prévoir pour le futur une cartographie osseuse et évaluer les autres sites de méta.

# L 'utilisation des substances radioactives

- Utilisées surtout dans les métastases blastiques douloureuses:
  - cancer de la prostate,
  - cancer du sein
  - cancer adenoca du poumon
- dispendieux: Strontium, rhenium, samartium...



# L 'utilisation des substances radioactives

- Début d'analgésie en 4 jours
- Durée d'action moyenne: 3-4 mois et meilleure réponse avec le ca Prostate
- 50% des patients présentent une réponse de 80% et plus
- Effet myélosuppressif temporaire et surtout sur les plaquettes

# Analgésie

- Mode d'action des biphosphonates
  - ◆ Par l'inhibition de la maturation des ostéoclastes
  - ◆ Par l'inhibition de l'activité de certaines cellules tumorales
  - ◆ Par l'adhérence aux cristaux d'hydroxyapatite de la matrice osseuse

# La calcitonine

- elle agit plus rapidement en se fixant sur un récepteur membranaire des ostéoclastes
- elle inhibe l'effet de la PTHrP sur les ostéoclastes
- elle inhibe l'activité ostéoblastique
- elle est utilisée surtout pour obtenir une baisse rapide de la calcémie
- ↓ de la douleur avec 100 un sous-cutané aux 3 jours dans un cas de myélome multiple
- Miacalcin: calcitonine en inhalation nasale très efficace

# Caractères généraux des biphosphonates

- 20-40% de l'administration I.V. est excrétée par voie rénale; le reste est fixé à l'os
- Ils peuvent rester fixés à l'os jusqu'à 2 ans
- La biodisponibilité par voie orale n'est que de 1-2%
- Ils sont des irritants gastriques

# Raisons d'utilisation

- Dès qu'il y a des métastases osseuses lytiques et blastiques conjointement avec les autres traitements
  - ◆ AINS et autres analgésiques
  - ◆ radiothérapie pour lésion localisée
  - ◆ Strontium radioactif (surtout si lésions ostéoblastiques associées)
  - ◆ chimiothérapie palliative

# Conclusion

- Les biphosphonates sont maintenant utilisés non seulement pour corriger l'hypercalcémie mais pour soulager des douleurs osseuses et prévenir les complications à long terme
- L'acide zolendronique est le plus puissant actuellement