



L'actualité du GEMO - Mars 2014

Congrès de l'ASBMR 2013 - BALTIMORE

Françoise DEBIAIS - Service de Rhumatologie - CHU de POITIERS

Perte osseuse et inhibiteurs de l'aromatase

Les traitements inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exémestane) qui sont fréquemment utilisés en traitement adjuvant chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs, sont responsables d'une augmentation de la perte osseuse et de la survenue de fractures.

Quelques études concernant ce retentissement osseux et sa prévention ont été présentées lors de ce congrès :

Effets de l'anastrozole sur la densité osseuse et le turnover osseux chez des femmes ménopausées à risque augmenté de cancer du sein, évalués dans un sous-groupe de l'étude IBIS-II

Dans les études initiales ayant montré l'efficacité de l'anastrozole dans cette population de femmes ménopausées ayant un cancer du sein, le bras témoin était le tamoxifène et l'évaluation précise de l'impact de cet inhibiteur de l'aromatase sur l'os était donc difficile.

R Eastell et coll. (Abs LB-M032) ont rapporté les résultats de l'inhibition de l'aromatase par l'anastrozole sur la densité osseuse et le turnover osseux évalués dans un sous-groupe de l'étude internationale randomisée contrôlée versus placebo IBIS (*International Breast Cancer Intervention Study*) -II menée chez des femmes ménopausées (40-70 ans) à risque augmenté de cancer du sein. Chez 289 femmes ayant une densité minérale osseuse (DMO) initiale normale (142 recevant l'anastrozole et 147 un placebo), une augmentation médiane du taux de NTX/Créatinine entre le début du traitement et 1 an de 20% était observée avec l'anastrozole et une diminution de 7% avec le placebo était notée, la différence étant significative ($p < 0,0001$). Le taux annuel médian de perte osseuse était plus important à la hanche totale (-1,3% vs -0,4%) et au rachis lombaire (-1,3% vs -0,2%) chez les femmes recevant l'anastrozole versus le placebo ($p < 0,0001$). Le taux initial de NTX/Créatinine et les modifications de ce marqueur de résorption à un an n'étaient pas corrélés au taux de perte osseuse. Cette étude confirme les effets délétères des inhibiteurs de l'aromatase sur le remodelage et la masse osseuse.

Prévention de la perte osseuse lors d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase par le Risédronate : étude REBBeca II (*Risedronate's Effect on Bone in women with Breast Cancer II*)

La prévention de la perte osseuse a été surtout étudiée dans de larges études randomisées menées avec l'acide zolédronique. Quelques études ont été effectuées avec les bisphosphonates oraux.

S Greenspan et coll. (Abstr. 1050) ont effectué une étude randomisée, double-aveugle versus placebo (étude REBeCCA II) pendant 2 ans pour analyser l'effet d'un traitement par risédronate pour prévenir la perte osseuse chez 109 patientes d'âge moyen 64,2 ans ayant une masse osseuse basse (non ostéoporotiques, T-score entre -1 et -2,5) et recevant soit anastrozole (77%), létrozole (15%) ou exémestane (8%). Toutes ont reçu également calcium et vitamine D. Une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral a été observée lors de la prise de risédronate par rapport au placebo à 12 et 24 mois, avec une différence à 24 mois entre les 2 groupes de 3,9% au rachis, 3,2% à la hanche totale et 2,6% au col fémoral. Le risédronate peut donc être utile pour maintenir ou augmenter la masse osseuse dans cette population de patientes, mais, comme dans les autres études concernant les effets des bisphosphonates pour prévenir la perte osseuse dans le cancer du sein, il n'y a pas de données anti-fracturaires dans cette étude ayant par ailleurs inclus un nombre peu élevé de patientes.

Perte osseuse induite par les traitements par inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ayant un cancer du sein et les hommes ayant une hormonothérapie anti-androgénique et recommandations

J-J Body a rappelé les données concernant la perte osseuse induite par les traitements par inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ayant un cancer du sein et les hommes ayant une hormonothérapie anti-androgénique. Différentes recommandations ont été proposées pour la prise en charge de ces patients (ASCO 2003, recommandations belges 2007, NCCN 2009, panel d'experts 2011, ECCEO 2012...).

En se basant sur les dernières recommandations, J-J Body proposait les mesures suivantes chez les **femmes ménopausées** recevant un traitement par inhibiteur de l'aromatase :

- mesure de la DMO par DXA et évaluation des facteurs de risque cliniques avec calcul de l'indice FRAX,
- bilan biologique (calcémie, parathormonémie, 25 hydroxy-vitamine D) ;
- dans tous les cas : corrections des carences en calcium et vitamine D, activité physique ;
- un traitement par inhibiteur de résorption étant à considérer
 - o d'une part en cas d'antécédent de fracture par fragilité ou un âge ≥ 75 ans,
 - o d'autre part en cas de T-score $< -2,5$ ou un risque évalué à 10 ans par FRAX $\geq 3\%$ pour la fracture de hanche ou $\geq 20\%$ pour les fractures majeures,
 - o et enfin en cas de T-score $< -1,5$ et 1 ou 2 facteurs de risque cliniques.

Pour les **femmes non ménopausées** ayant une suppression ovarienne un tel traitement pourrait être proposé, en plus des mesures générales, en cas de T-score < -1 ou d'antécédent de fracture.

Il faut souligner que l'indice FRAX n'a pas été évalué dans ces populations, et qu'en France les seuils du FRAX ne sont pas déterminés de la même façon.

Traitement d'une hypercalcémie maligne persistante ou récidivante par le dénosumab

Le traitement d'une hypercalcémie maligne comporte habituellement, en plus de l'hydratation, une perfusion de bisphosphonate injectable.

Dans une étude ouverte (Abs SA0169), un autre inhibiteur de la résorption, le dénosumab, anticorps anti-RANKL, a été prescrit chez 33 patients présentant une hypercalcémie maligne persistante (calcémie > 125 mg/l) malgré un traitement par bisphosphonate IV 7 à 30 jours avant l'inclusion. Ces patients ont reçu une injection sous-cutanée de 120 mg de dénosumab aux jours 1, 8, 15 et 28 puis toutes les 4 semaines. A J10, la calcémie est ≤ 115 mg/l chez 21 patients (7/13 patients ayant des métastases osseuses et 14/20 patients sans métastases osseuses). Pendant la durée de l'étude, cette valeur de calcémie a été atteinte chez 23 patients (70%). Une réponse complète (calcémie ≤ 108 mg/l) a été obtenue chez 12 patients (36%) à J10 et 21 patients (64%) pendant la durée de l'étude. Chez les patients ayant eu une calcémie ≤ 115 mg/l, la durée médiane de réponse était de 104 jours. A J10 la réduction moyenne du NTX urinaire/créatinine était de 53%. Chez les 17 patients pour lesquels le taux initial de NTX urinaire/créatinine était ≥ 50 nmol/mmol, 14 (82%) ont eu une calcémie ≤ 115 mg/l à J10. Les diminutions des taux de NTX urinaire/créatinine et de la calcémie étaient corrélées. Deux patients ont présenté des épisodes isolés de calcémie ≤ 80mg/l ; aucun n'a eu une calcémie < 70 mg/l. Il n'y a pas eu d'ostéonécrose des maxillaires. Dans cette étude, 64% des patients présentant une hypercalcémie maligne persistante malgré un traitement par bisphosphonate IV ont donc eu une réponse avec le dénosumab en 10 jours. Ce traitement pourrait être une alternative pour le traitement des hypercalcémies malignes.

Inhibiteurs de la résorption, ostéonécrose des maxillaires et fractures atypiques

Un groupe de travail constitué en 2012 a présenté des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de l'**ostéonécrose des maxillaires** (ONM), basées sur un consensus international après une revue de la littérature. L'ONM est retrouvée associée à un traitement par bisphosphonate intraveineux ou par dénosumab prescrit chez les patients en oncologie. Alors que l'incidence de L'ONM au cours des traitements prescrits pour une ostéoporose est estimée à 0,001 à 0,01%, elle est de 1 à 15% lors de leur prescription en oncologie. Les auteurs soulignent les effets des bisphosphonates sur l'inhibition des ostéoclastes et sur les cellules T gamma delta, en plus du rôle des infections locales, de l'inflammation, alors que le dénosumab a aussi un effet sur les ostéoclastes mais probablement également les monocytes et macrophages.

Un **stade précoce** de présentation de l'ONM est maintenant décrit, avec présence de signes cliniques mais sans mise à nu de l'os. Les avancées en imagerie comportent la réalisation d'un scanner *cone-beam* permettant une évaluation de l'architecture osseuse avec une irradiation minimale, à côté de l'IRM ou de la TEP.

En plus des inhibiteurs de la résorption, l'utilisation d'anti-angiogéniques, de corticoïdes, le tabac, le diabète, la maladie cancéreuse sous-jacente, une chirurgie locale sont des facteurs favorisants. La prise en charge dépend du stade, de la taille de la lésion, des comorbidités. Une bonne hygiène dentaire est importante pour la prévention de l'ONM. Le traitement conservateur comporte des antibiotiques, localement ou par voie générale. Un débridement chirurgical est indiqué en cas de maladie évoluée avec une bonne efficacité dans la plupart des cas.

Les **fractures fémorales atypiques**, localisées au niveau sous-trochantérien ou au niveau de la diaphyse fémorale ont été rapportées chez des patients prenant des traitements inhibant la résorption osseuse (bisphosphonates ou dénosumab). Une actualisation des données épidémiologiques, de la pathogénie, de la prise en charge de ces fractures vient d'être effectuée par le groupe d'experts de l'ASBMR et est publiée dans le numéro de janvier 2014 du JBMR par E Shane et coll. :

- Les données actuelles font suspecter que ces fractures sont des **fractures de stress**.
- Le **risque** de telles fractures chez les patients traités par bisphosphonates est faible, allant de 3,2 à 50 cas pour 100 000 patient-années ; un traitement de longue durée étant cependant associé à un risque plus élevé (environ 100 pour 100 000 patient-années).
- Une révision des critères majeurs et mineurs est effectuée dans cette publication : au moins 4/5 **signes majeurs** présents :
 - o absence de traumatisme ou traumatisme minime,
 - o trait fracturaire transverse pouvant devenir oblique et débutant au niveau de la corticale latérale,
 - o fracture incomplète ou complète atteignant les 2 corticales,
 - o fracture non ou très peu comminutive,
 - o épaissement localisé de la corticale latérale au site de fracture ;
- **signes mineurs** présents ou non :
 - o épaissement cortical diffus des diaphyses fémorales,
 - o fractures bilatérales incomplètes ou complètes,
 - o prodromes douloureux uni- ou bilatéraux,
 - o délai de consolidation.

Plusieurs auteurs ont rapporté lors de ce congrès cette complication après un traitement prolongé par bisphosphonates au cours de l'ostéoporose, mais ces fractures atypiques sont maintenant rapportées également en Oncologie, comme cela est souligné dans ce nouveau rapport de l'ASBMR.

Même si elle reste rare, il est important de connaître cette complication possible et les signes d'appel à rechercher puisque il existe souvent des prodromes avec douleurs liées à la fissure précédant l'apparition de la fracture. En cas de douleur à l'aîne ou à la cuisse chez un patient prenant un traitement par bisphosphonate ou dénosumab, il sera utile de faire une radiographie, voire une scintigraphie osseuse ou un examen IRM, permettant de suspecter cette fissure, souvent bilatérale.