

Pathophysiologie des métastases osseuses

Daniel CHAPPARD¹, Erick LEGRAND¹⁻², Philippe MASSIN¹⁻³
Michel Félix BASLE¹, Maurice AUDRAN¹⁻²

(1) INSERM EMI 0335- LHEA, Faculté de Médecine, 49045 ANGERS Cedex - FRANCE.

(2) Service de Rhumatologie, CHU d'Angers, 49033 ANGERS Cedex - FRANCE.

(3) Service de Chirurgie Traumatologique, CHU d'Angers, 49033 ANGERS Cedex - FRANCE.

RÉSUMÉ

Objectif

Le but de cette revue est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques survenant au cours des métastases osseuses. Les métastases ostéolytiques et ostéocondensantes sont observées après localisation médullaire de cellules malignes provenant d'une tumeur primitive. Les lésions osseuses observées au cours des hémopathies (lymphomes et myélome) ne sont pas détaillées ici.

Les différents réseaux de cytokines mis en jeu sont exposés : dans les deux cas il existe un "cercle vicieux" entre le métabolisme des cellules tumorales et celui des cellules osseuses participant au remodelage physiologique de l'os. La connaissance de ces interférences permet de comprendre l'utilisation actuelle des bisphosphonates à effet anti-ostéoclastique dans les métastases ostéolytiques ou ostéocondensantes.

Mots clés : métastases osseuses, physiopathologie, ostéolyse, ostéocondensation, cytokines.

SUMMARY

Objective

The aim of this review is to detail the pathophysiologic mechanisms occurring during bone metastases. Osteolytic and osteosclerotic metastases are observed after migration of malignant cells coming from a primitive tumour which can localize and grow inside the hematopoietic bone marrow. Bone lesions observed during hematologic malignancies (lymphomas and myeloma) are not detailed here.

The various cytokine networks that are occurring in bone metastases are detailed: in both cases there is a "vicious circle" between the tumoral cells and bone cells responsible for the physiological remodeling of bone. The knowledge of these interferences

permits to understand the use of anti-osteoclastic treatments (bisphosphonates) in osteolytic as well as osteosclerotic metastases.

Key words: bone metastases, pathophysiology, osteolytic, osteosclerosis, cytokines.

La masse et l'architecture osseuse sont conditionnées par le remodelage osseux, c'est à dire l'action conjuguée dans le temps et dans l'espace des ostéoblastes et des ostéoclastes. Cinq groupes de facteurs agissent pour modifier l'activité des cellules osseuses (Figure 1):

1. GÉNÉTIQUES ; la qualité des protéines de la matrice osseuse fabriquée par les ostéoblastes détermine en grande partie la résistance mécanique (par exemple, une altération du gène COL-1 aboutit à l'ostéogenèse imparfaite).

2. NUTRITIONNELS ; les apports calciques et protéiques vont conditionner l'acquisition du pic de masse osseuse après la puberté, ils sont aussi très importants chez le sujet âgé.

3. HORMONAUX ; de nombreuses hormones agissent sur le métabolisme phosphocalcique de façon à maintenir constante la calcémie et la phosphorémie. L'hormone parathyroïdienne, la calcitonine, les hormones sexuelles, thyroïdiennes, les corticostéroïdes... interfèrent avec le remodelage osseux et tout déséquilibre hormonal a un retentissement sur le remodelage.

4. MÉCANIQUES ; le tissu osseux, depuis l'échelon moléculaire jusqu'à l'échelon anatomique, est conditionné par les contraintes mécaniques. Elles sont représentées par la force de gravité mais aussi par les tensions musculaires qui s'exercent sur les pièces squelettiques.

Correspondance :

Daniel CHAPPARD, Tel: (+33) 241 73 58 64

INSERM EMI 0335- LHEA Fax: (+33) 241 73 58 88

Faculté de Médecine, e-mail: daniel.chappard@univ-angers.fr
49045 ANGERS Cedex - FRANCE

5. MICRO-ENVIRONNEMENTAUX ; on oublie trop souvent que le tissu osseux n'a pas uniquement un rôle biomécanique et un rôle dans l'homéostasie du calcium, il est aussi le tissu hôte de la moelle hématopoïétique. Dans la moelle, l'activité mitotique très importante, impliquant de multiples lignées, des hormones spécifiques (érythropoïétine, thrombopoïétine...), ainsi que des réseaux inbriqués de cytokines qui régissent la différenciation, la prolifération et la maturation des différentes lignées sanguines. Les cellules osseuses remodelent l'os trabéculaire en étant au contact des cellules hématopoïétiques ; elles utilisent pour leur différenciation et leurs activités, des cytokines qui peuvent interférer avec celles utilisées par les cellules médullaires [13; 24].

L'ostéoclaste est une cellule multinucléée qui dérive de précurseurs communs avec la lignée granulocyte-macrophage (CFU-GM ; Colony Forming Unit - Granulocyte / Macrophage) . Les ostéoblastes sont des cellules mononucléées dérivant d'une cellule souche mésenchymateuse présente dans le tissu réticulaire de la moelle hématopoïétique (cellule stromale, CFU-F, Colony Forming Unit – Fibroblastique). Lorsque des cellules néoplasiques issues d'une tumeur primitive vont migrer et se localiser à l'intérieur de la moelle, elles vont interférer d'une part, avec le développement des différentes lignées hématopoïétiques issues de nombreuses cellules souches, mais aussi et de façon concomitante avec le remodelage osseux.

LE REMODELAGE OSSEUX : UN COUPLAGE ENTRE LA RÉSORPTION ET LA FORMATION OSSEUSE

L'existence d'un couplage entre deux populations cellulaires (ostéoclastes / ostéoblastes) d'origines différentes et agissant de concert pour maintenir la masse et l'architecture osseuse, a été montré depuis les années 1970 et est connue sous le nom de théorie du BMU (Basic Multicellular Unit) [9]. Cependant, les bases moléculaires de ce couplage commencent à être élucidées. Celui-ci semble se faire à plusieurs niveaux :

1. LIBÉRATION LOCALE DE FACTEURS DE CROISSANCE

Lorsque les ostéoblastes élaborent la matrice osseuse, ils synthétisent puis minéralisent une phase organique composée de protéines collagéniques (essentiellement collagène de type I) et de protéines non collagéniques. Au cours de la synthèse de cette phase organique, les ostéoblastes incorporent de nombreux facteurs de croissance sous forme inactive, en particulier TGF β , IGF-I, Bone Morphogenic Protein (BMP) (Figure 2). Lorsque

les ostéoclastes vont résorber la matrice osseuse, ils vont libérer de nombreuses enzymes protéolytiques (cathepsine K, TRAcP, matrix metalloprotease...). Ces enzymes auront pour effet d'hydrolyser les protéines collagéniques de la matrice, libérant ainsi les facteurs de croissance qui deviennent activés localement. Ceux-ci agissent alors sur les cellules stromales situées dans l'environnement immédiat du foyer de résorption et permettent à ces cellules de se différencier de façon à générer localement de nouveaux ostéoblastes actifs [21; 6; 24]. Le TGF β agit aussi pour inhiber la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures.

2. LE SYSTÈME RANK / RANKL / OSTÉOPROTÉGÉRINE

La découverte de ce système est récente mais elle a totalement révolutionné la compréhension des mécanismes physiopathologiques des ostéopathies [17; 30; 26; 28]. Les cellules stromales et les ostéoblastes expriment sur leur membrane plasmique la molécule RANK Ligand (RANKL) et peuvent libérer dans le micro-environnement la cytokine M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) (Figure 3). Les précurseurs ostéoclastiques expriment à leur surface la molécule RANK (Récepteur – Activateur de NF κ B un système de transduction). Lorsque les précurseurs ostéoblastiques sont au contact des précurseurs ostéoclastiques, RANKL vient se lier avec RANK ; il s'ensuit une activation du précurseur ostéoclastique (favorisée par le M-CSF) et donc une ostéoclastogénèse.

Cependant, cette voie d'activation est contrebalancée par la possibilité qu'ont les ostéoblastes et leurs précurseurs de sécréter l'ostéoprotégérine (OPG), protéine soluble qui sert de ligand à RANKL porté par ces mêmes cellules (Figure 4). Celles-ci ne peuvent donc plus se lier aux précurseurs ostéoclastiques, et une réduction du nombre d'ostéoclastes est ainsi obtenue. L'ostéoprotégérine a été appelée ainsi car elle protège l'os de la résorption.

LES MÉTASTASES OSSEUSES SONT AVANT TOUT, DES MÉTASTASES MÉDULLAIRES.

A partir de la tumeur primitive, des cellules sont capables de se détacher et de passer dans la circulation sanguine ou lymphatique (Figure 5). La présence de néovaisseaux aux parois plus perméables, favorise l'essaimage initial. Dans les capillaires sinusoides de la moelle osseuse, ces cellules métastatiques trouveront une porte de sortie facilitée en direction de la moelle. Rappelons que la paroi des sinusoides médullaires pré-

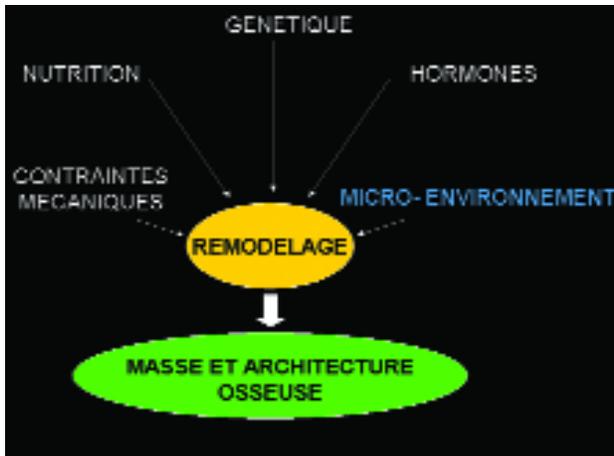


Figure 1 : Facteurs agissant sur le remodelage osseux, la masse et l'architecture osseuse.

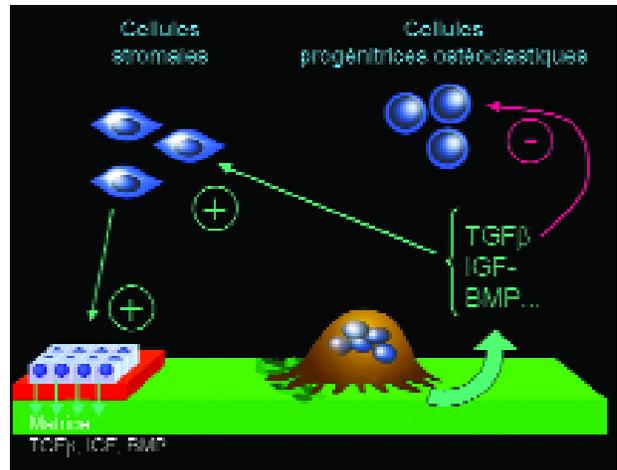


Figure 2 : Couplage entre la résorption ostéoclastique et l'aposition ostéoblastique par l'intermédiaire de facteurs de croissance déposés au sein de la matrice osseuse.

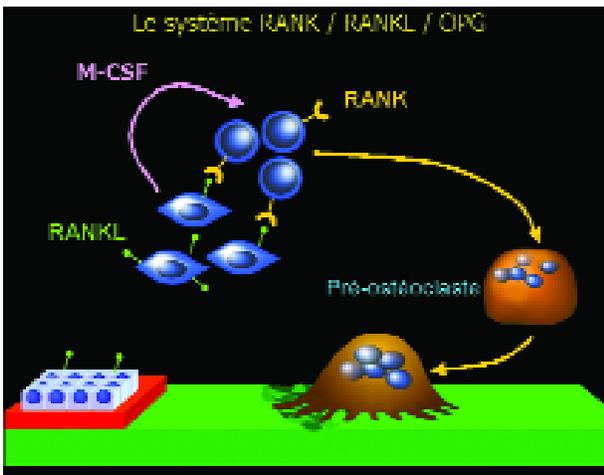


Figure 3 : Le système RANK / RANKL / ostéoprotégérine (1). Les cellules stromales expriment la molécule RANKL à leur surface et synthétisent la cytokine M-CSF. Les précurseurs mononucléés des ostéoclastes possèdent à leur surface la molécule RANK. Le couplage entre les deux populations cellulaires entraîne une ostéoclastogénèse.

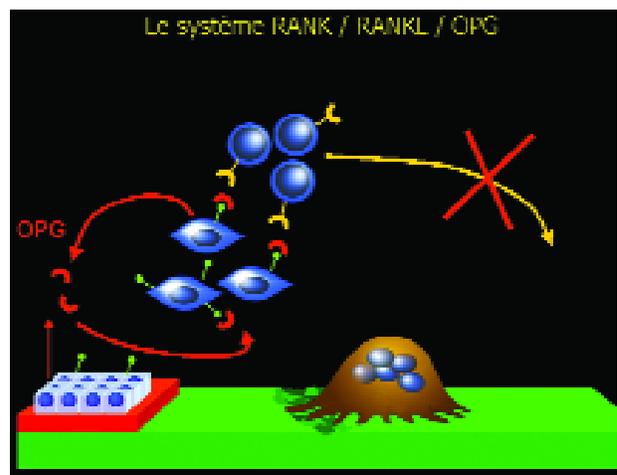


Figure 4 : Le système RANK / RANKL / ostéoprotégérine (2). Les ostéoblastes et les cellules stromales synthétisent l'ostéoprotégérine qui s'oppose à la fixation de RANKL sur RANK et donc inhibe l'ostéoclastogénèse.

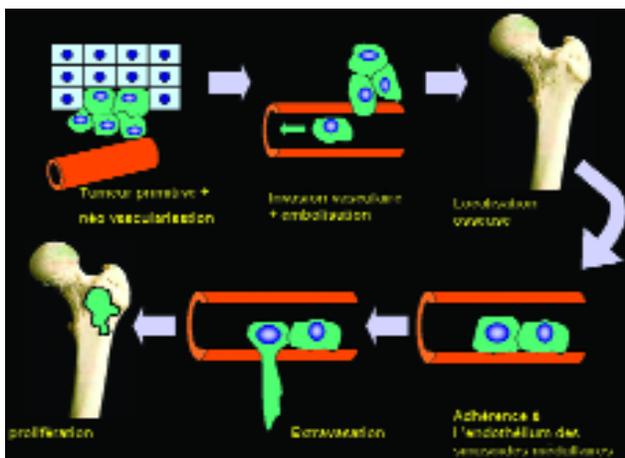


Figure 5 : Mode de constitution d'une métastase médullaire.

sente de larges pores destinés à favoriser le passage des réticulocytes et autres cellules sanguines peu matures, vers la circulation [23]. L'accolement des cellules néoplasiques aux cellules endothéliales, est suivie d'une extravasation qui leur permet de gagner la moelle où elles pourront alors se développer et donner une métastase «osseuse».

OS ET CELLULES MALIGNES : RENCONTRE NON FORTUITE

Depuis très longtemps, on sait que certains cancers (sein, prostate), ont une prédilection à essaimer dans l'os. Dès 1889, Sir Stephen Paget avait noté que "dans le cancer du sein, les os sont atteints d'une façon particulière que ne suffit pas à expliquer une théorie basée sur l'embolisation". Il y a donc dans l'os – et/ou dans la moelle - des conditions particulières qui font que certains types de cellules néoplasiques vont être spécifiquement attirés et retenus, sur place où elles vont trouver un terrain idéal pour proliférer. Paget avait alors résumé cette observation sous le concept de «the seed and the soil» [11].

On divise radiologiquement les métastases osseuses en ostéolytiques ou ostéocondensantes. Cette observation n'est cependant pas strictement superposable aux observations histologiques. Dans les métastases ostéolytiques, il existe en effet une augmentation forte de la résorption osseuse, due à une forte stimulation de l'ostéoclastogénèse (les cellules tumorales ne possédant pas l'équipement en organites et en enzymes pour assurer elles-mêmes la décalcification puis la résorption de la matrice osseuse) (Figures 6-7). Cependant, des foyers d'ossification métaplasique (à partir du stroma fibreux de la tumeur) sont pratiquement toujours observés si des territoires larges sont analysés (Figure 8). Il existe donc une forte augmentation du remodelage osseux, avec un déséquilibre net en faveur de la résorption ostéoclastique. Nous ne détaillerons pas ici les mécanismes de l'ostéolyse au cours des hémopathies, et particulièrement du myélome qui s'accompagne de lacunes ostéolytiques chez 95% des patients [2].

Dans les métastases ostéocondensantes, l'apposition d'os nouveau est due à des ostéoblastes stimulés (en nombre et en activité) par la tumeur. Cependant, il existe toujours associée, une augmentation de la résorption ostéoclastique [25]. Dans ce cas là, le remodelage osseux est déséquilibré en faveur de l'apposition ostéoblastique.

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES MIS EN JEU DANS LES MÉTASTASES OSTÉOLYTIQUES

Bien que de nombreux types de tumeurs comme les cancers bronchiques, rénaux ou thyroïdiens, soient fréquemment associés à des métastases ostéolytiques, c'est le cancer du sein qui est le plus fréquent et qui a été le plus étudié. Ces cellules possèdent des caractéristiques qui leur permettent de migrer facilement. Leur motilité est augmentée par la présence de thymosine $\beta 15$ et de certaines protéines de stress (Hsp27) [1]. Elles expriment de plus sur leur membrane plasmique, des molécules d'adhérence qui vont leur permettre d'être retenues dans l'os : l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ a pour ligand la molécule VCAM-1 exprimée par les cellules stromales [19]; l'intégrine $\alpha v\beta 3$ reconnaît l'ostéopontine, une protéine non collagénique de la matrice osseuse. Les cellules de ces tumeurs ostéolytiques élaborent de grandes quantités de protéines PTHrP [22; 29; 4]. Cette protéine a 70% d'homologie pour ses 13 premiers acides aminés avec l'hormone parathyroïdienne. Le PTHrP se fixe aux cellules cibles sur les mêmes récepteurs que la PTH et entraîne des réponses analogues (hypercalcémie, augmentation de l'ostéoclastogénèse, de la phosphaturie et de la réabsorption du calcium). Environ 50 à 60% des cancers du sein expriment la PTHrP, et les métastases osseuses expriment souvent des taux plus élevés que dans la tumeur primitive. Chez la souris, la lignée MDA-MB-231 (qui donne des métastases ostéolytiques) a son développement inhibé par l'injection d'anticorps anti PTHrP [11]. Les cellules tumorales peuvent aussi libérer d'autres facteurs connus pour stimuler l'ostéoclastogénèse comme l'IL-1, IL-6, les TNFs, le TGF α et des prostaglandines). On peut schématiquement décrire l'activité des cellules métastatiques et leur retentissement sur le remodelage osseux en trois phases :

1. Lorsqu'une (ou quelques) cellules ont été immobilisées dans la moelle, elles vont libérer dans le micro-environnement du PTHrP (Figure 9). Celui-ci augmente l'expression de RANKL sur les ostéoblastes et les cellules stromales et réduirait la sécrétion d'OPG par ces mêmes cellules [27]. Une augmentation de l'activité ostéoclastique est alors obtenue dans le voisinage immédiat de la micro métastase.
2. Les ostéoclastes ainsi formés vont résorber la matrice osseuse dans le voisinage de la micro métastase médullaire (Figure 10). Ils vont alors libérer localement les facteurs de croissance déposés dans la

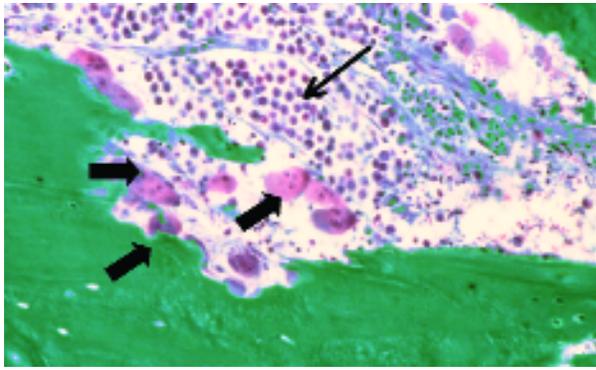


Figure 6 : Augmentation du nombre d'ostéoclastes et de la résorption osseuse au voisinage d'un adénocarcinome du sein. Les cellules tumorales sont disposées en cordon dans l'espace médullaire (→). Les ostéoclastes plurinucléés (↔) érodent largement le tissu trabéculaire. (Coloration : Trichrome de Goldner ; grossissement original : x250).

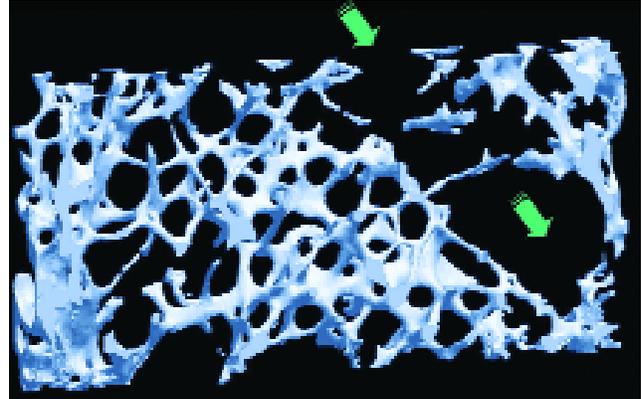


Figure 7 : La résorption ostéoclastique est responsable de l'ostéolyse qui diminue la masse et l'architecture trabéculaire. Métastase d'un cancer du sein, aspect 3D du tissu osseux observé par microtomographie X, notez la zone focalisée de destruction osseuse (→) (Skyscan 1072).

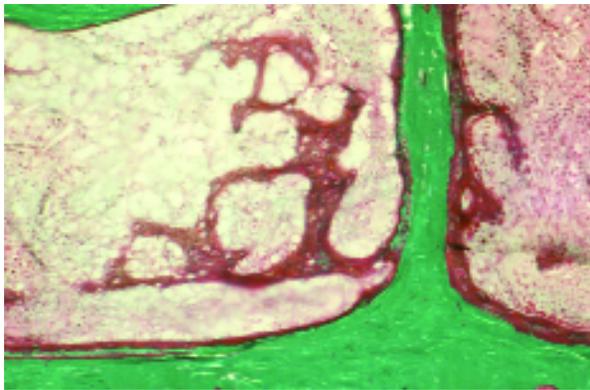


Figure 8 : Prolifération d'os métaplasique (os fibreux non lamellaire ou woven bone) ancré à la surface d'une travée osseuse préexistante (Coloration : Trichrome de Goldner ; grossissement original : x100).

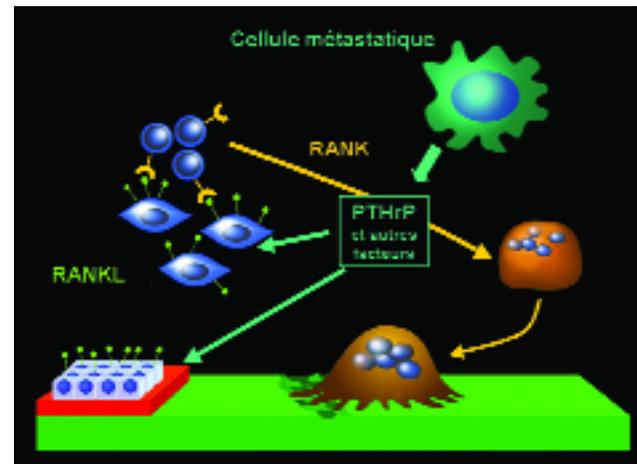


Figure 9 : Métastase ostéolytique. Les cellules tumorales libèrent dans le micro-environnement de la PTHrP qui augmente l'expression de RANKL sur les ostéoblastes et les cellules stromales.

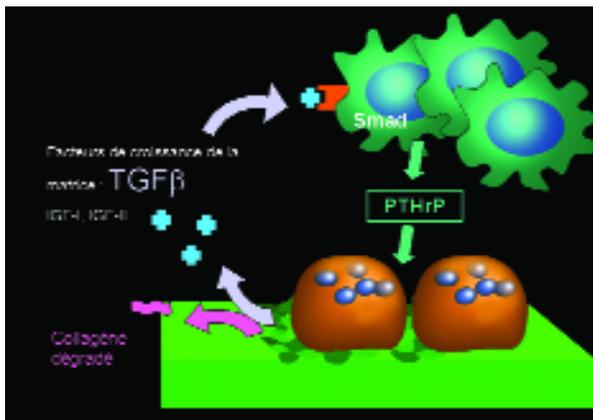


Figure 10 : Métastase ostéolytique. L'augmentation de la résorption ostéoclastique libère des facteurs de croissance, qui stimulent en retour la prolifération tumorale, réalisant un "cercle vicieux".

matrice : IGF-1 et 2, BMPs et surtout du TGF β . Nous avons vu que ces facteurs permettaient le recrutement local des ostéoblastes sur le site de résorption (ce qui explique la possibilité de voir de petites zones d'ossification métaplasique, dans les métastases ostéolytiques) mais le TGF β s'avère aussi un puissant promoteur de la croissance tumorale. Les cellules malignes possèdent des récepteurs pour le TGF β (qui sont couplés à la voie de signalisation Smad). Leur activation provoque une prolifération tumorale qui entraîne en conséquence une augmentation de la production de PTHrP. Le TGF β augmenterait la sécrétion de PTHrP via la voie de signalisation couplée aux récepteurs des oestrogènes (ER- α) [14].

3. Il apparaît donc un véritable cercle vicieux au cours duquel une augmentation du PTHrP par les cellules tumorales stimule l'ostéoclastogénèse (par l'intermédiaire des cellules stromales), qui va libérer de plus en plus de TGF β , agissant en retour pour favoriser la croissance tumorale. De plus, la résorption de la phase organique de la matrice osseuse libère des fragments peptidiques de collagène qui ont un pouvoir chimiotactique sur les cellules tumorales [20]. Ce mécanisme pourrait alors recruter localement de nouvelles cellules tumorales circulantes (Figure 11).

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES MIS EN JEU DANS LES MÉTASTASES OSTÉOCONDENSANTES.

Dans un petit nombre de cas, le myélome, le cancer du colon, les thymomes... peuvent s'accompagner d'une métastase condensante à la radiologie. Cependant, c'est l'adénocarcinome prostatique qui est le plus fréquemment associé à une ostéocondensation [16]. Les cellules tumorales ne sont pas capables d'élaborer de la matrice osseuse et l'ostéocondensation est due à une stimulation du nombre et/ou de l'activité d'ostéoblastes recrutés dans le voisinage de la métastase médullaire (Figure 12-14). Ces cellules possèdent l'intégrine $\alpha_2\beta_1$ qui a pour ligand la fibronectine, molécule d'adhérence présente en grande quantité dans le tissu médullaire et dans l'os [15]. Comme toute cellule tumorale, les cellules de l'adénocarcinome prostatique sont capables d'élaborer du PTHrP, de l'IL-1, de l'IL-6 ainsi que du M-CSF. Ces facteurs sont responsables d'une augmentation de l'ostéoclastogénèse entraînant une ostéolyse toujours associée. Celle-ci est particulièrement bien visible au niveau, des fronts de progression de la tumeur mais, même en pleine zone d'ostéocondensation ; la détection

histo-enzymologique des ostéoclastes montre que leur nombre est toujours nettement augmenté (Figure 15). Une des particularités des cellules de l'adénocarcinome prostatique est la possibilité de synthétiser et de libérer dans le micro environnement directement du TGF β et d'autres facteurs de croissance comme l'IGF-1 et l'IGF-2. D'autres facteurs peuvent être aussi libérés par ces tumeurs, en particulier FGFs, BMPs, et l'endothéline -1. Les cellules tumorales libèrent aussi de grandes quantités d'IL-8 qui augmentent localement l'angiogénèse. Une dernière caractéristique de ces cellules est de synthétiser des protéases (PSA, urokinase, tissu plasminogène activator et cathepsine D). On peut donc décomposer l'activité des cellules métastatiques et leur retentissement sur le remodelage osseux en trois phases :

1. La présence d'une micro métastase médullaire va, comme dans le cas des métastases ostéolytiques, aboutir à une augmentation de l'ostéoclastogénèse liée à la libération de PTHrP par la tumeur (Figure 16). L'augmentation de la résorption produit localement des facteurs de croissance qui viennent s'ajouter à ceux élaborés massivement par les cellules métastatiques (FGFs, BMPs et ET-1). Ces facteurs de croissance aboutissent à une augmentation du nombre d'ostéoblastes actifs localement et donc à une stimulation de l'apposition ostéoblastique au voisinage de la métastase médullaire [11; 5].
2. Les protéases (PSA, uPA...) élaborées par la tumeur, vont aussi avoir un rôle indirect sur l'ostéof ormation : les protéases sont capables d'inactiver le PTHrP conduisant à une réduction locale des taux actifs : elles sont capables d'agir massivement sur les complexes formés par les facteurs de croissance et leurs protéines transporteuses, en particulier sur les complexes IGF-IGFBPs (Figure 17) [7]. Les protéases aboutissent au clivage permettant la libération d'IGF actif, qui augmente l'activité mitotique des ostéoblastes. De même, les protéases peuvent activer le TGF β latent, synthétisé par la tumeur ou libéré par les ostéoclastes et le transforment en TGF β actif sur les ostéoblastes.
3. La croissance locale des cellules tumorales pourrait être favorisée par la libération de TGF β mais aussi par l'importante quantité d'IL-6 sécrétée par les cellules tumorales et les ostéoblastes activés [18]. Il existe donc, dans le cas des métastases condensantes, un véritable cercle vicieux entre la prolifération tumorale et l'ostéof ormation.

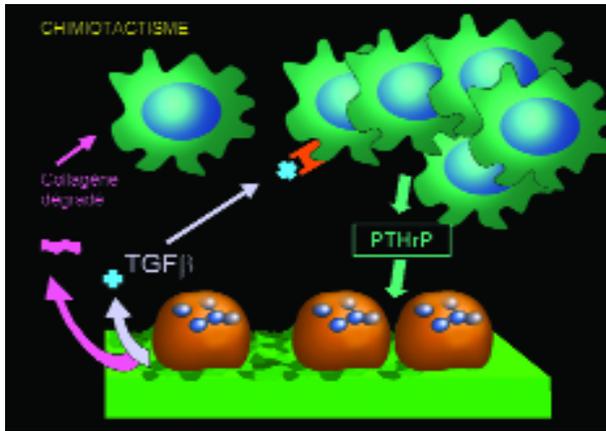


Figure 11 : Métastase ostéolytique. La résorption de la matrice osseuse libère des produits de dégradation du collagène ayant une activité chimiotactique pour de nouvelles cellules métastatiques.

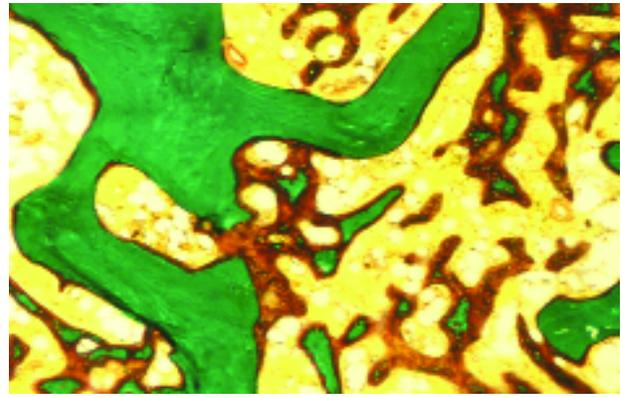


Figure 12 : Métastase ostéocondensante d'un cancer de prostate. L'ostéocondensation se fait par apposition d'os métaplasique à la surface des travées osseuses pré-existantes ainsi que par ossification des fibres du stroma tumoral. (Coloration : Trichrome de Goldner ; grossissement original : x100).

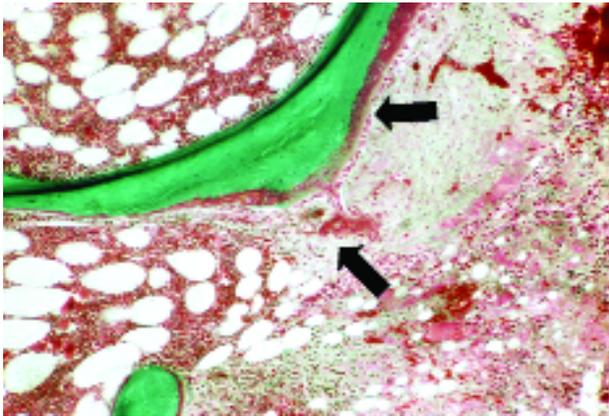


Figure 13 : Stimulation de l'activité ostéoblastique au voisinage d'une micrométastase médullaire d'un cancer de prostate. Notez les alignements pseudo-épithéliaux d'ostéoblastes et l'apposition d'os métaplasique à la surface des travées osseuses. Sur la partie droite de l'image, notez l'augmentation de l'angiogénèse. (Coloration : Trichrome de Goldner ; grossissement original : x250).

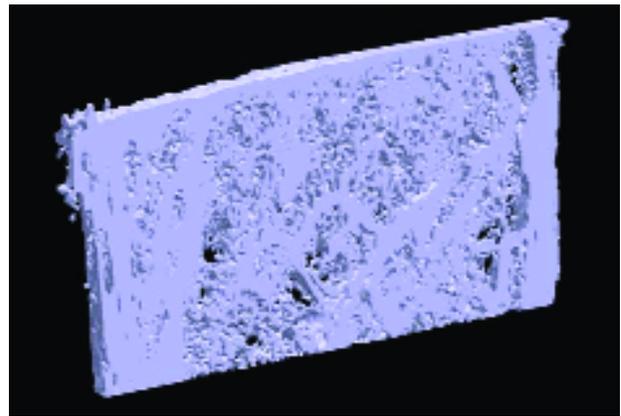


Figure 14 : Ostéocondensation au cours d'un cancer de la prostate. Aspect 3D obtenu par microtomographie X. (Skyscan 1072).

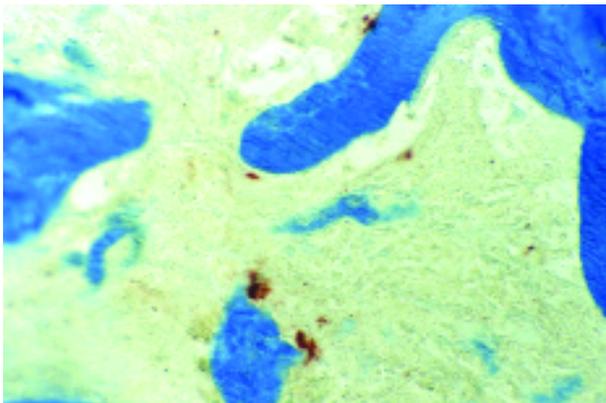


Figure 15 : Détection histoenzymologique des ostéoclastes (cellules rouge-marron) à la surface du tissu osseux et de l'os métaplasique dans une métastase ostéocondensante d'un cancer de prostate. L'os est contre coloré en bleu (détection histoenzymologique des ostéoclastes par coloration de la phosphatase acide tartrate résistante-TRAcP). (Grossissement original : x250).

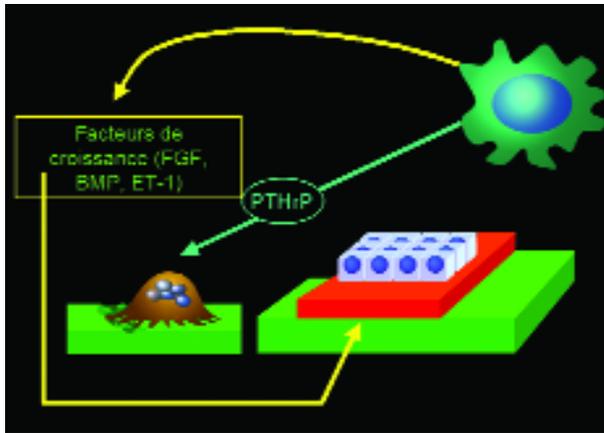


Figure 16 : Métastase ostéocondensante. Les cellules tumorales synthétisent du PTHrP ainsi que des facteurs de croissance pour les ostéoblastes.

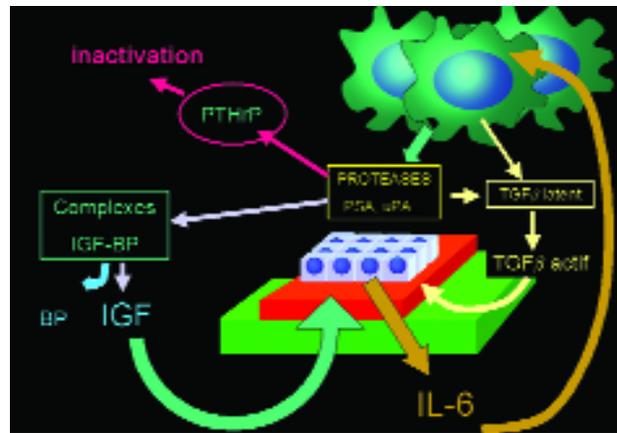


Figure 17: Métastase ostéocondensante. Les cellules tumorales élaborent des protéases qui augmentent la disponibilité des facteurs de croissance pour les ostéoblastes. Il existe une élaboration de quantité d'IL-6 qui, couplées au TGFβ, permettent une stimulation de la croissance tumorale.

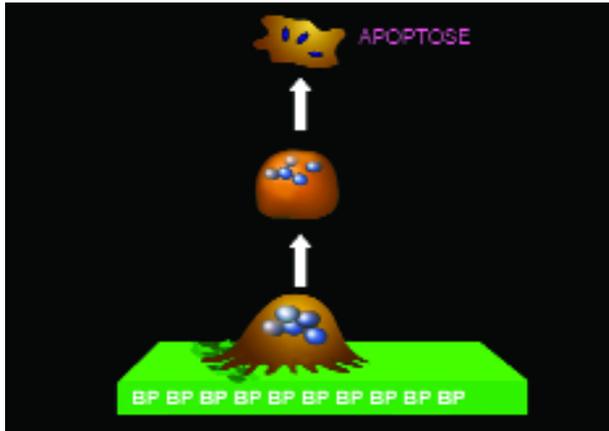


Figure 18 : Les bisphosphonates ont un rôle antiostéoclastique et diminuent le remodelage osseux.

L'AUGMENTATION DU REMODELAGE DANS LES MÉTASTASES : UNE CIBLE D'ACTION POUR LES BISPHOSPHONATES.

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs spécifiques des ostéoclastes et sont apparus à la fin des années 70. Ce sont des molécules synthétiques analogues du pyrophosphate. Le pyrophosphate est une molécule caractérisée par un axe P-O-P, il est rapidement hydrolysé dans l'organisme et n'a qu'un très faible effet anti-ostéoclastique. La substitution de l'oxygène par un atome de carbone a permis de synthétiser les bisphosphonates, composés non hydrolysables [8]. Les bisphosphonates s'adsorbent sur les cristaux d'hydroxyapatite de la matrice osseuse. Ces agents exercent, d'une part, une action directe en inhibant le recrutement et l'activité des ostéoclastes et, d'autre part, une action indirecte en augmentant la synthèse d'OPG par les ostéoblastes. Lors de la résorption par l'ostéoclaste, ils sont interna-

lisés et l'on aboutit à des concentrations intracellulaires très élevées ($10^{-3}M$). Cela entraîne une perte d'adhérence de la cellule, puis la mort par apoptose. L'utilisation des bisphosphonates a fait ses preuves dans les métastases ostéolytiques, ils peuvent être utilisés efficacement en traitement d'appoint chez les patients atteints de métastases osseuses afin de réduire les douleurs osseuses, les risques de fractures et d'hypercalcémie [10]. Ces agents se révèlent aussi utiles pour retarder l'apparition des métastases osseuses [12]. Dans les métastases ostéocondensantes, ces composés agissent en bloquant la résorption qui est toujours associée et diminuent là-aussi la survenue des événements osseux [3].

REFERENCES

1. BAO, L., LODA, M., JANMEY, P.A., STEWART, R., ANAND-APTE, B., ZETTER, B.R. Thymosin beta 15: a novel regulator of tumor cell motility upregulated in metastatic prostate cancer. Nat. Med., 1996, 2, 1322-1328.

2. BATAILLE, R., MANOLAGAS, S.C., BERENSON, J.R. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol./Oncol. Clin. North Amer.*, 1997, 11, 349-361.
3. BERRUTI, A., DOGLIOTTI, L., TUCCI, M., R., T., FONTANA, D., ANGELI, A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J. Urol.*, 2002, 166, 2023-2031.
4. BOUIZAR, Z., SPYRATOS, F., DEYTIEUX, S., DE VERNEJOU, M.C., JULLIENNE, A. Polymerase chain reaction analysis of parathyroid hormone-related protein gene expression in breast cancer patients and occurrence of bone metastases. *Cancer Res.*, 1993, 53, 5076-5078.
5. DEFTOS, L.J. Prostate carcinoma: production of bioactive factors. *Cancer.*, 2000, 88, 3002-3008.
6. ERLEBACHER, A., FILVAROFF, E.H., YE, J.Q., DERYNCK, R. Osteoblastic responses to TGF-beta during bone remodeling. *Mol. Biol. Cell.*, 1998, 9, 1903-1918.
7. FIELDER, P.J., ROSENFELD, R.G., GRAVES, H.C., GRANDBOIS, K., MAACK, C.A., SAWAMURA, S., OGAWA, Y., SOMMER, A., COHEN, P. Biochemical analysis of prostate specific antigen-proteolyzed insulin-like growth factor binding protein-3. *Growth Regul.*, 1994, 4.
8. FLEISCH, H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 2000. San Diego: Academic Press.
9. FROST, H.M. Some effects of basic multicellular unit-based remodelling on photon absorptiometry of trabecular bone. *Bone Miner.*, 1989, 7, 47-65.
10. GREEN, J.R., CLEZARDIN, P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol.*, 2002, 25S1, 3-9.
11. GUISE, T.A., MUNDY, G.R. Cancer and bone. *Endocr. Rev.*, 1998, 19, 18-54.
12. HORTOBAGY, I.G.N. Novel approaches to the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin Oncol.*, 2002, 29, 134-144.
13. JILKA, R.L. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency. *Bone.*, 1998, 23, 75-81.
14. KAMBY, C., RASMUSSEN, B.B., KRISTENSEN, B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Brit. J. Cancer.*, 1989, 60, 252-257.
15. KOSTENUIK, P.J., SANCHEZ-SWEATMAN, O., ORR, F.W., SINGH, G. Bone cell matrix promotes the adhesion of human prostatic carcinoma cells via the alpha 2 beta 1 integrin. *Clin. Exp. Metastasis.*, 1996, 14, 19-26.
16. KOUTSILIERIS, M. Skeletal metastases in advanced prostate cancer: cell biology and therapy. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 1995, 18, 51-64.
17. LACEY, D.L., TIMMS, E., TAN, H.L., KELLEY, M.J., DUNSTAN, C.R., BURGESS, T., ELLIOTT, R., COLOMBERO, A., ELLIOTT, G., SCULLY, S., HSU, H., SULLIVAN, J., HAWKINS, N., DAVY, E., CAPPARELLI, C., ELI, A., QIAN, Y.X., KAUFMAN, S., SAROSI, I., SHALHOUB, V., SENALDI, G., GUO, J., DELANEY, J., BOYLE, W.J. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.*, 1998, 93, 165-176.
18. LEE Y, SCHWARZ E, DAVIES M, JO M, GATES J, WU J, ZHANG X, JR., L. Differences in the cytokine profiles associated with prostate cancer cell induced osteoblastic and osteolytic lesions in bone. *J. Orthop. Res.*, 2003, 21, 62-72.
19. MATSUURA, N., PUZON-MCLAUGHLIN, W., IRIE, A., MORIKAWA, Y., KAKUDO, K., TAKADA, Y. Induction of experimental bone metastasis in mice by transfection of integrin alpha 4 beta 1 into tumor cells. *Am J Pathol.*, 1996, 148, 55-61.
20. MUNDY, G.R., DEMARTINO, S., ROWE, D.W. Collagen and collagen-derived fragments are chemotactic for tumor cells. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1102-1105.
21. OURSLER, M.J. Osteoclast synthesis and secretion and activation of latent transforming growth factor beta. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 443-452.
22. POWELL, G.J., SOUTHBY, J., DANKS, J.A., STILLWELL, R.G., HAYMAN, J.A., HENDERSON, M.A., BENNETT, R.C., MARTIN, T.J. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res.*, 1991, 51, 3059-3061.
23. PUGSLEY, M.K., TABRIZCHI, R. The vascular system: An overview of structure and function. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.*, 2000, 44, 333-340.
24. ROODMAN, G.D. Cell biology of the osteoclast. *Exp. Hematol.*, 1999, 27, 1229-1241.
25. SUGIHARA, A., MAEDA, O., TSUJI, M., TSUJIMURA, T., NAKATA, Y., AKEDO, H., KOTAKE, T., TERADA, N. Expression of cytokines enhancing the osteoclast activity, and parathyroid hormone-related protein in prostatic cancers before and after endocrine therapy: an immunohistochemical study. *Oncology Reports.*, 1998, 5, 1389-1394.
26. TEITELBAUM, S. Bone resorption by osteoclast. *Science.*, 2000, 289, 1504-1508.
27. THOMAS, R.J., GUISE, T.A., YIN, J.J., ELLIOTT, J., HORWOOD, N.J., MARTIN, T.J., GILLESPIE, M.T. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology.*, 1999, 140, 4451-4458.
28. UDAGAWA, N. Mechanisms involved in bone resorption. *BioGerontol.*, 2002, 3, 79-83.
29. VARGAS, S.J., GILLESPIE, M.T., POWELL, G.J., SOUTHBY, J., DANKS, J.A., MOSELEY, J.M., MARTIN, T.J. Localization of parathyroid hormone-related protein mRNA expression in breast cancer and metastatic lesions by in situ hybridization. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 971-979.
30. YASUDA, H., SHIMA, N., NAKAGAWA, N., YAMAGUCHI, K., KINOSAKI, M., MOCHIZUKI, S., TOMOYASU, A., YANO, K., GOTO, M., MURAKAMI, A., TSUDA, E., MORINAGA, T., HIGASHIO, K., UDAGAWA, N., TAKAHASHI, N., SUDA, T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, 95, 3597-3602.