

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 octobre 2019

Par Peyramaure Clémentine

Né(e) le 12 septembre 1989 à Limoges

**Modalités d'utilisation du dénosumab chez les patients atteints
d'un cancer du sein métastatique au niveau osseux – Etude
rétrospective en vie réelle sur 147 patients.**

Thèse dirigée par Elise Deluche-Mouricout

Examineurs :

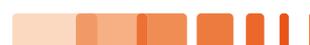
M. le Professeur Alain Vergnenègre.....Président

Mme le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu.....Juge

M. le Professeur Philippe Bertin.....Juge

Mme le Docteur Elise Deluche-MouricoutJuge

Mme le Docteur Julie Usseglio.....Juge



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 octobre 2019

Par Peyramaure Clémentine

Né(e) le 12 septembre 1989 à Limoges

**Modalités d'utilisation du dénosumab chez les patients atteints
d'un cancer du sein métastatique au niveau osseux – Etude
rétrospective en vie réelle sur 147 patients.**

Thèse dirigée par Elise Deluche-Mouricout

Examineurs :

M. le Professeur Alain Vergnenègre.....Président

Mme le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu.....Juge

M. le Professeur Philippe Bertin.....Juge

Mme le Docteur Elise Deluche-MouricoutJuge

Mme le Docteur Julie Usseglio.....Juge

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 11 octobre 2018

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT (Disponibilité jusqu'au 31-12-2018)

DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE

LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION (Détachement jusqu'au 04-11-2020)
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE (du 01-09-2018 au 31-08-2019)
------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2016 au 31-08-2019)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2017 au 31-08-2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-08-2021)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2019
BESSEDE Jean-Pierre	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2017 au 31.08.2019
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01.09.2018 au 31.08.2020
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2019

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Charlotte	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE ANATOMIE
TCHU HOI HGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TALLA Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE (délégation pour mission d'étude pour 1 an)
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02.05.2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (Pédiatrie)
GHANEM Khaled	ORL
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
GUTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE
ORSONI Xavier	UROLOGIE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
QUILBE Sebastien	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac

Remerciements

Aux membres du jury

A monsieur le Professeur Alain Vergnenègre

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et juger mon travail. Je souhaite vous faire part de toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée lors de mon passage dans l'unité d'oncologie thoracique et cutanée. Vos conseils avisés m'ont permis d'élargir mon champ de compétence notamment en me recommandant au service du docteur Philippe Cassier responsable de l'unité de phase 1 du Centre Léon Bérard. J'espère pouvoir continuer à travailler avec votre service et développer de nouveaux projets.

A madame le Professeur Nicole Tubiana Mathieu

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je tiens à vous témoigner le profond respect que vous m'inspirez par votre investissement au sein du service d'oncologie.

A monsieur le Professeur Philippe Bertin

Je vous remercie d'avoir accepté sans la moindre hésitation de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Il est évident que l'avènement des nouvelles thérapeutiques utilisées en oncologie amèneront nos services à travailler ensemble et me réjouis de cette collaboration.

A ma directrice de thèse, le Docteur Elise Deluche

Je te remercie de m'avoir accompagnée dans ce projet, d'avoir eu la patience de gérer une novice, ce qui est sans nul doute chronophage. Je te remercie pour ces années d'internat où tu as fait de ton possible pour encadrer notre formation, toujours bienveillante tout en restant une amie. Je suis très contente de pouvoir travailler avec toi à partir du mois de novembre et j'espère qu'on arrivera à monter de nombreux projets même s'il me faudra certainement une perfusion 24h/24 de caféine.

Au Docteur Julie Usseglio

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci également de m'avoir invité au bloc opératoire pour appréhender l'ensemble du sujet et d'avoir apporté des corrections avisées sur l'article issu de ce travail.

A mes chefs, co-internes et aux équipes soignantes

Au Docteur Laurence Venat Bouvet, je te remercie pour le temps passé sur les dossiers d'hôpital de jour ces longues après-midi du jeudi qui m'ont permis d'apprendre à gérer les différents protocoles. Le champ de tes connaissances force le respect et permet de se souvenir que nous avons une spécialité très variée. Je souhaite également te remercier de m'avoir proposé de suivre un enseignement en oncogénétique ce qui, je l'espère, me permettra de travailler avec toi et de développer rapidement ce pan de l'oncologie.

Au Docteur Valérie Lebrun-Ly. Un grand merci pour toute l'énergie que tu dépenses sans compter pour nous aider dans toutes les situations. Merci pour ses astreintes où le travail était déjà fait et où les croissants chauds attendaient dans la salle de relève.

Au Docteur Frédéric Thuillier, je te remercie du fond du cœur pour toujours prendre le temps de répondre à mes questions qu'elles soient d'ordre oncologique, endocrinologique... Tu m'as donné l'envie de faire de l'oncologie digestive grâce à ta motivation, ta rigueur. J'espère pouvoir travailler longtemps avec toi.

Au Docteur Julia Pestre, je me réjouis de pouvoir travailler avec toi à partir de novembre et de t'avoir comme mentor pour l'ORL et l'urologie. Merci également pour ta thèse qui m'a bien servie.

Au Docteur Hélène Orliac, j'espère qu'on pourra continuer à travailler ensemble avec ce petit grain de folie qui te caractérise. La sphère ORL n'a qu'à bien se tenir.

Au Docteur Sandrine Lavau Denes, merci pour ta gentillesse et l'aide apportée sur le projet qu'on avait en commun même si je n'ai pu maintenir mon implication. J'espère que nous pourrions monter des projets ensemble.

Au Docteur Jean Vincent Bourzeix je ne dirai qu'une chose : c'était, c'est et ça sera toujours un grand plaisir de vous embêter ; vous n'êtes donc pas prêt de vous débarrasser de la chipie. La baguette de Voldemort est dans votre camp pour l'instant mais méfiez-vous des retours de sorts.

Aux médecins du comité de phase 1 du centre Léon Bérard : les docteurs Philippe Cassier, Catherine Terret et Armelle Vinceneux qui m'ont fait découvrir un monde excessivement riche et si différent de ce dont j'avais l'habitude.

A Sophie Leobon. Le diadème te sied à merveille et prouve que tu es bien la princesse de l'oncologie à Limoges. Je te remercie sincèrement pour tout le travail que tu fais y compris à des horaires impossibles ou sur tes jours de congés. Merci de m'avoir aidé pour ce casse-tête

que représentent les statistiques. Je me demande quel sera notre prochain défi et la taille de la médaille en chocolat.

A l'équipe travaillant en oncologie, à l'UOTC, en hématologie, soins palliatifs et radiothérapie merci pour ces moments de bonne humeur mais également ces moments où on n'a dû se serrer les coudes. Il est vraiment précieux de vous avoir pour nous aider pendant notre formation. Un petit clin d'œil à l'équipe de l'UOTC pour réaffirmer que oui j'aime râler mais je ne fais pas que ça. Un énorme merci à l'équipe de l'HDJ avec qui j'ai passé 18 mois de fou à pester, rigoler, manger des chocolats et nos repas de fêtes. Il me semble impossible de ne pas remercier spécifiquement ma bonne fée Maria Fatima Araujo, mon merveilleux bouclier de l'HDJ.

A mes co-internes Kevin, Camille, Alexandre, Fabien, Yacine, Anaïs, Rafael, Yanis, Elodie, Freddy, Audrey, Aurélia, Rafael, Eva et Léa.

A mon trinôme de rêve **Gladys Mauriange et Tiffany Darbas** avec qui ça va dépoter à n'en pas douter. Merci à ma Tiff qui aura su me remonter le moral ces derniers mois même si elle a dû mettre en jeu sa vie en restant au téléphone près d'une pompe à essence (de rien PAF).

Petite pensée à mes 2 pneumologues préférés : **Yannick Simoneau et Nellie Delacour**. Partager 6 mois de vie dans un cagibi ça rapproche, merci Yannick. A Nellie mon jumeau infernal pendant 6 mois, je regrette de t'avoir rencontré si tard.

A ma famille et mes amis

A Romain seul être capable de trouver « mignon » mes crises de nerfs, surtout quand Zotero n'en fait qu'à sa tête.

Aux Pierrebrunes qui savent tout l'amour que je leur porte et le plaisir que j'ai à venir dans le fin fond de notre petite Sibérie où tous les efforts sont déployés pour que l'on vive dans un monde digne des Walt Disney.

A papi et mamie pour toute l'attention que vous nous avez apportés et ces regards pleins de fiertés que vous nous avez offerts.

A grand-mère qui m'a soutenu et m'a porté chance en me donnant la plume parfaite pour rédiger mes examens.

Je remercie également le reste de ma famille pour tout le soutien apporté.

Merci à la famille Pelette qui m'a toujours accueilli à bras ouvert et à Mr le docteur Pierre Pelette qui a accepté de m'aider dans l'élaboration du carnet de suivi des patients, dans l'interprétation des panoramiques dentaires.

A Marius et Marlène, les plus belles rencontres que j'ai faites. A nos prochaines aventures les loulous.

A Thibaut et Olivia pour les soirées qui nous ont permis de nous changer les esprits et les déménagements même si les escaliers étaient de moins en moins raides avec le temps.

Aux autres qui ne liront pas cette thèse et ils auront bien raison et notamment **l'équipe de volley ball féminine de Landouge HOUBA !!**

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Revue de la bibliographie	26
I.1. Epidémiologie du cancer du sein	26
I.2. En situation adjuvante.....	29
I.2.1. Bilan initial	29
I.2.2. Analyse histologique, biologie moléculaire et panels de gènes.....	31
I.3. En situation métastatique.....	36
I.1.1. Prise en charge au stade métastatique : rôle du bilan initial	36
I.1.2. Prise en charge au stade métastatique : stratégie thérapeutique.....	38
I.4. Métastases osseuses et cancer du sein.....	40
I.4.1. Epidémiologie.....	40
I.4.2. Physiopathologie	40
I.4.3. Conséquences cliniques.....	44
I.4.4. Prise en charge des métastases osseuses dans le cancer du sein	45
I.5. Les biphosphonates	47
I.6. Dénozumab = anti RANK-L.....	49
I.6.1. Généralités	49
I.6.2. Indications du dénozumab.....	51
I.6.3. Prévention des événements osseux	51
I.6.4. Effets indésirables des anti résorptifs osseux	53
I.7. Ostéochimionécrose de mâchoire (ONJ).....	55
I.7.1. Définition	55
I.7.2. Physiopathologie	55
I.7.3. Symptômes	58
I.7.4. Prise en charge	60
I.8. Case Report.....	62
II. Objectifs de la thèse	66

III. Matériel et méthode.....	67
III.1. Identification des patients.....	67
III.2. Données clinico-pathologiques	68
III.3. Prise en charge thérapeutique	69
III.4. Ostéochimionécrose	69
III.5. Analyse statistique	70
IV. Résultats.....	71
Introduction.....	71
Materials and methods.....	71
Results.....	72
Initial characteristics of the population and treatment	72
Metastatic characteristics of the population	73
Use of denosumab for the 147 patients	73
Discussion	73
Conclusions	75
References	76
Tables.....	79
V. Discussion	82
V.1. Objectifs et résultats	82
V.1.1. Résultats concernant l'objectif principal.....	82
V.1.2. L'ostéonécrose de la mâchoire.....	83
V.1.3. Gestion des autres effets secondaires	84
V.1.4. Attitude pour prévenir et gérer les complications.....	85
V.2. Biais et limites de l'étude	86
V.2.1. Lien entre les oncologues et les dentistes/stomatologues	86
VI. Conclusion.....	88
Références bibliographiques	89
Annexes	102

Table des illustrations

Figure 1- Estimation de l'incidence des cancers du sein en 2018 dans le monde, tout cancer, tout âge, A) tout sexe, B) chez la femme	26
Figure 2 - Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (7)	27
Figure 3 - Survie relative à 5 ans des femmes ayant un cancer du sein (8)	28
Figure 4 - Illustration des stades T et N selon la classification TNM 8^{ème} édition	30
Figure 5 - Bilan initial des tumeurs du sein- schéma réalisé à partir des données de l'ESMO 2019 (18), du référentiel de Gustave Roussy (13)	31
Figure 6 - Population ciblée préalablement pour l'évaluation de la susceptibilité de recevoir de la chimiothérapie adjuvante	35
Figure 7 - Illustration de la définition des résistances à l'hormonothérapie telles qu'elles sont définies par l'ABC2 (51)	38
Figure 8 – Cycle du remodelage osseux représenté de gauche à droite de manière temporelle (92,93)	41
Figure 9 - Ostéolyse induite par les cellules tumorales (87)	42
Figure 10 - Cercle vicieux de Paget – réalisé à partir de l'article de R. Mundy (87).	43
Figure 11 - Prise en charge multidisciplinaire des métastases osseuses (104).	45
Figure 12 - Structure chimique du pyrophosphate comparé aux biphosphonates (108)	47
Figure 13 - Histoire du développement des antagonistes de la voie RANK/L – schéma adapté de Baron et al. (107)	49
Figure 14 - Mécanismes d'action des anti résorptifs osseux (schéma inspiré de Boyle et al.(130) et de Ranieri et al.(131))	50
Figure 15 - Comparaison des mécanismes d'action des biphosphonates et du dénosumab – Schéma adapté de Baron et al. (107)	50
Figure 16 - Kaplan Meier estimant le temps écoulé jusqu'au 1er évènement osseux pour le zolédronate et le dénosumab dans l'étude « <i>Denosumab Compared With</i>	

<i>Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study</i> » (128)	52
Figure 17 - Répartition des ostéonécroses de mâchoire d'un point de vu anatomique (138)	56
Figure 18 - Panoramique dentaire de qualité moyenne	63
Figure 19 – Photographies réalisées au CHU de Limoges de l'exposition osseuse de la patiente (a. en consultation, b. au bloc opératoire)	63
Figure 20 - Photographie du lit post opératoire initial	64
Figure 21 – Dentascan.	64

Table des tableaux

Tableau 1 - Classification biomoléculaire utilisée pour les cancers du sein en adjuvant en 2019 (32,42)	34
Tableau 2 – Rôle de la biopsie lors de la récurrence (13,19)	37
Tableau 3 – Synthèse de la prise en charge en situation métastatique	39
Tableau 4 - Anti résorptifs osseux recommandés dans le cancer du sein	46
Tableau 5 - Mécanismes d'action des biphosphonates selon leurs caractéristiques pharmacologiques (107)	48
Tableau 6 - Indications et posologies du dénosumab	51
Tableau 7 - Incidence cumulée des ostéochimionécroses (128)	54
Tableau 8 - Principaux facteurs de risque d'ostéochimionécrose	57
Tableau 9 - Classification des ONJ	58
Tableau 10 - Prise en charge des ONJ selon le degré de gravité	61
Tableau 11 - Critères d'inclusion / exclusion	68
Tableau 12 - Plan proposé pour le carnet de suivi	87

Liste des abréviations

AAOMS <i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>	ONJ <i>Osteonecrosis of the Jaw, Ostéonécrose de mâchoire</i>
AFU <i>Association Française d'Urologie</i>	OPG <i>Ostéoprotégérin</i>
ATP <i>Adénine Triphosphate</i>	PAI1 <i>Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1</i>
ATU <i>Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>	PDGF <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
BMP <i>Bone Morphogenetic Protein</i>	PEC <i>Prise En Charge</i>
BP <i>Biphosphonates</i>	PTH <i>Hormone parathyroïdienne</i>
Ca ²⁺ <i>Calcium</i>	PTHrp <i>Parathyroid Hormon Related Peptide</i>
CBCT <i>Cone beam</i>	RANK/L <i>récepteur activateur de NF-κB / ligand</i>
CHU <i>Centre Hospitalier et Universitaire</i>	RCP <i>Réunion de Concertation Pluri disciplinaire</i>
CMI <i>Chaine Mammaire Interne</i>	RE <i>récepteur pour l'œstrogène</i>
ESMO <i>European Society for Medical Oncology</i>	RP <i>récepteur pour la progestérone</i>
FEC <i>5Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide</i>	SC <i>Sous-Cutanée</i>
FGFs <i>Fibroblast Growth Factors</i>	SICMF <i>Italian Society for Maxillo Facial Surgery</i>
FISH <i>Hybridation In Situ en Fluorescence</i>	SIPMO <i>Italian Society of Oral Pathology and Medicine</i>
FPP <i>Farnesyl Pyrophosphate</i>	SREs <i>Skeletal-Related Events</i>
GTP <i>Guanosine Triphosphate</i>	TDM-1 <i>Trastuzumab Emtansine</i>
Gy <i>Gray</i>	TDM-TAP <i>scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien</i>
HAS <i>Haute Autorité de Santé</i>	TEP-TDM <i>Tomographie par Emission de Positons au 18-FDG</i>
IGF-1 <i>Insulin-like Growth Factor</i>	TGF-β <i>Transforming Growth Factor bêta</i>
IGR <i>Institut Gustave Roussy</i>	TILs <i>Taux d'Infiltration Lymphocytaire tumoral</i>
IHC <i>Immunohistochimie</i>	TNF <i>Tumor Necrosis Factor</i>
IKK <i>Inhibiteur de NF-κB</i>	TRAIL <i>TNF Related Apoptosis Inducing Ligand</i>
Il <i>Interleukine</i>	UPA <i>Activateur du plasminogène de type urokinase</i>
INCa <i>Institut National du Cancer</i>	
InVs, 28, <i>l'Institut National de Veille Sanitaire</i>	
IRM <i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>	
JCO <i>Journal of Clinical Oncology</i>	
JNK <i>Jun-N-terminal Kinase</i>	
MAPK <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>	
NF-κB <i>Nuclear Factor κB</i>	
NGS <i>Next Generation Sequencing</i>	

I. Revue de la bibliographie

I.1. Epidémiologie du cancer du sein

En 2012, le cancer du sein représentait 1,7 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde (1,2). En 2018, selon GLOBOCAN, on estimerait le nombre de nouveaux cas de cancer du sein tous stades confondus dans le monde à 2 088 849 et il occuperait la 1^{ère} cause de cancer chez la femme devant les cancers colorectaux et pulmonaires(3) [Cf figure 1 A et B].

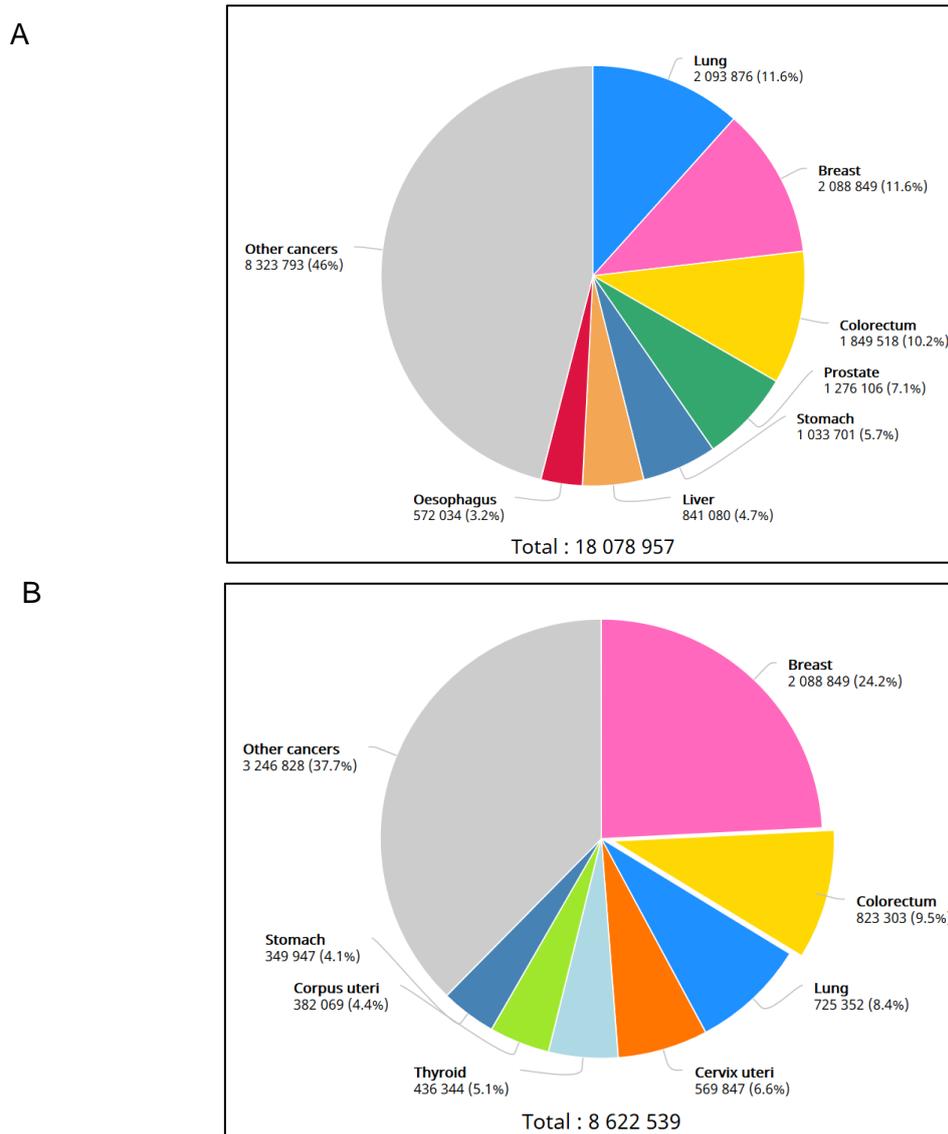


Figure 1- Estimation de l'incidence des cancers du sein en 2018 dans le monde, tout cancer, tout âge, A) tout sexe, B) chez la femme (Data source : GLOBOCAN 2018 – Graph production : Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2019)

En France, une projection récente estimait l'incidence en 2017 à 58 968 nouveaux cas et un nombre de décès de 11 883, ce qui le plaçait à la première cause de mortalité par cancer chez la femme (18.2%) [Cf figure 2] (4). L'âge médian au diagnostic était de 67 ans.

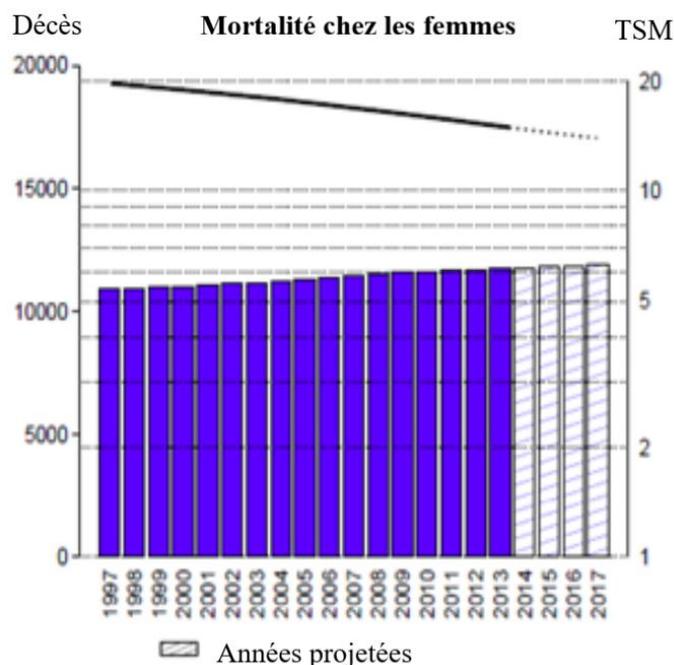


Figure 2 - Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (5)

La survie standardisée à 5 ans a été évaluée à 87% et à 76% à 10 ans par l'Institut National de Veille Sanitaire (InVs) [Cf figure 3] mais il existe de grandes variations selon l'histologie, les marqueurs tumoraux (récepteurs hormonaux, récepteur HER2), le grade...

Une diminution de la mortalité a été observée sur les dix dernières années grâce à l'apparition de nouvelles molécules et au développement du dépistage (6). Il est à noter que les patients récidivent sous forme métastatique dans 20 à 30% et 5 à 10% sont métastatiques d'emblée (1). En 2018, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) évaluait la survie globale des cancers du sein métastatiques à 3 ans et le taux de survie à 5 ans à 25% (7).

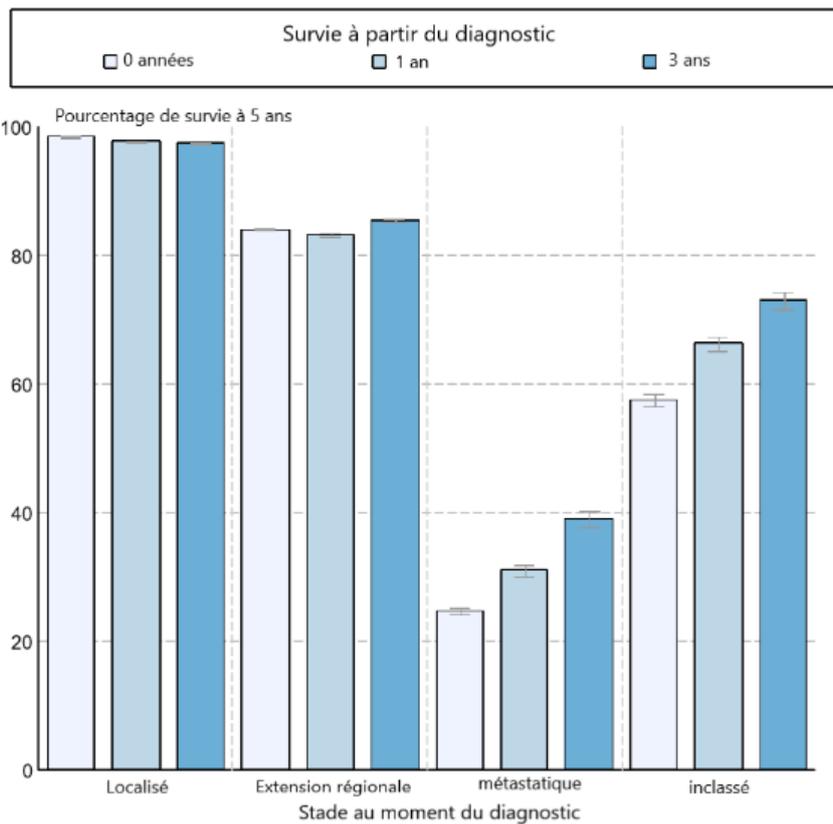


Figure 3 - Survie relative à 5 ans des femmes ayant un cancer du sein (8)

I.2. En situation adjuvante

I.2.1. Bilan initial

Quel que soit le stade, la prise de décision repose sur la connaissance des données personnelles du patient (âge, comorbidités, traitements concomitants), sur le bilan d'extension locale et à distance et les données tumorales (taille, statut ganglionnaire, grade histopronostique, type histologique, expression des récepteurs hormonaux et HER2 dans les cancers infiltrants...). Un conseil génétique doit être proposé en cas de facteurs de risque clairement identifiés selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2014 et mise à jour dans les référentiels publiés par l'Institut National du Cancer (INCa) (9,10).

Le bilan local recommandé comporte une mammographie bilatérale avec 2 incidences par sein et un profil du sein présentant la lésion, plus ou moins complété d'une échographie mammaire selon la densité mammaire (11,12). Il permet de localiser la lésion, de préciser ses dimensions et d'orienter des prélèvements à visée diagnostique (13). Quel que soit la présentation initiale de la maladie le diagnostic est histologique [Cf analyse histologique, biologie moléculaire et panels de gène].

En cas de cancer infiltrant ou de carcinome canalaire in situ étendu, ce bilan loco régional est complété par une échographie axillaire en vue d'une procédure chirurgicale du ganglion sentinelle. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est proposée chez les patientes jeunes (moins de 40 ans), en cas d'identification d'un variant délétère de BRCA (personnel ou au 1^{er} degré), de traitement néoadjuvant envisagé, de suspicion de cancer multiple en imagerie standard, de carcinome de type lobulaire, de résultats discordants et au cas par cas au cours d'une réunion de concertation pluri disciplinaire (RCP) (14). A noter que l'angio-mammographie peut être une alternative à l'IRM mammaire selon le référentiel sein 2019 de Curie et de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (13).

Un bilan d'extension est proposé en cas de cancer du sein infiltrant c'est-à-dire tout T3, T4 quel que soit le statut ganglionnaire et en cas d'adénopathie. Des recommandations d'expert proposent également de l'étendre aux cancers triple négatifs, aux cancers ayant un statut HER2 positif et de grade supérieur ou égal à T2 (15). Trois options sont validées : l'association radiographie thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ou l'association scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) et scintigraphie osseuse ou encore le scanner associé à la Tomographie par Emission de Positons au 18-FDG (TEP-TDM). Le TEP-TDM aurait sa place dans le bilan initial au-delà du stade IIB avec un impact pronostic en augmentant le pouvoir de détection des N3 et des métastases à distance (16).

La place de l'IRM cérébrale dans le cadre des cancers HER2, longtemps débattue, fait l'objet de recommandations selon l'Inca 2012 : en l'absence de symptomatologie, l'IRM cérébrale n'est pas justifiée (15).

L'analyse des examens d'imagerie, ensuite complétée par les résultats de l'anatomopathologie, permettent d'établir une classification : 8^{ème} édition de la classification TNM (17) [Cf annexe 1 et figure 4].

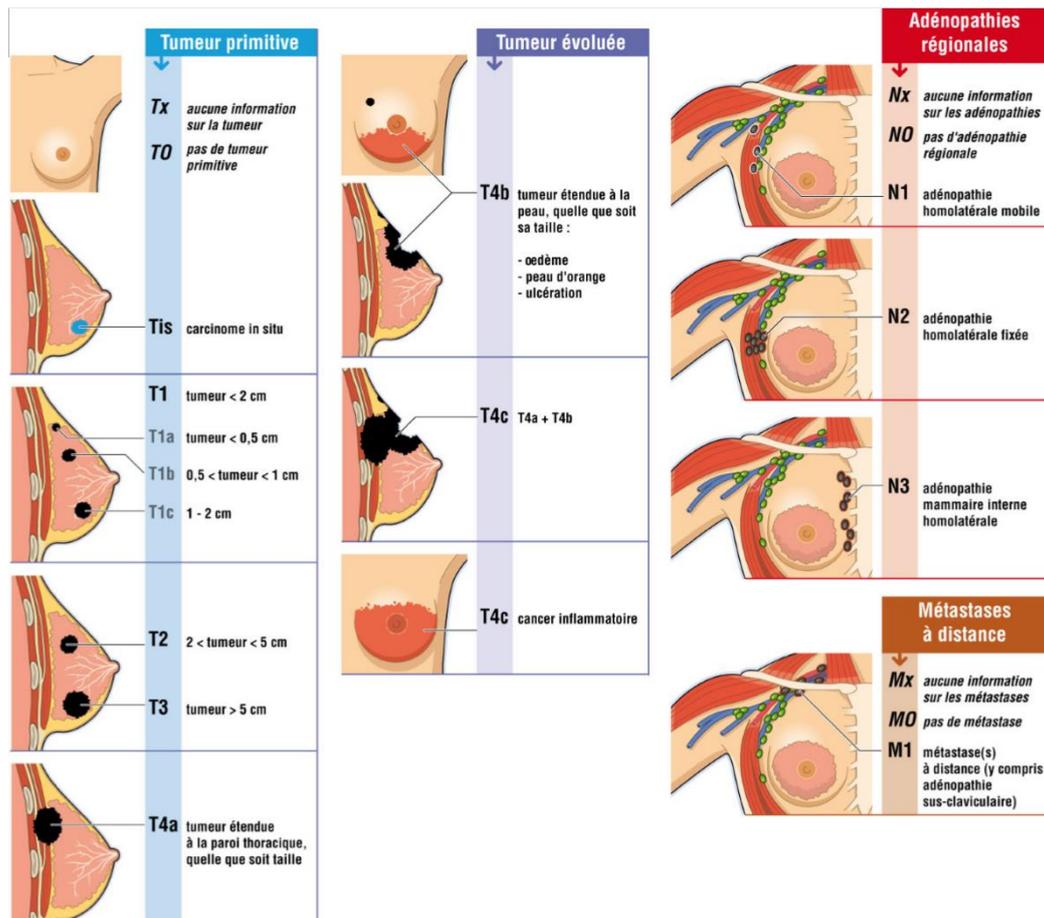


Figure 4 - Illustration des stades T et N selon la classification TNM 8^{ème} édition

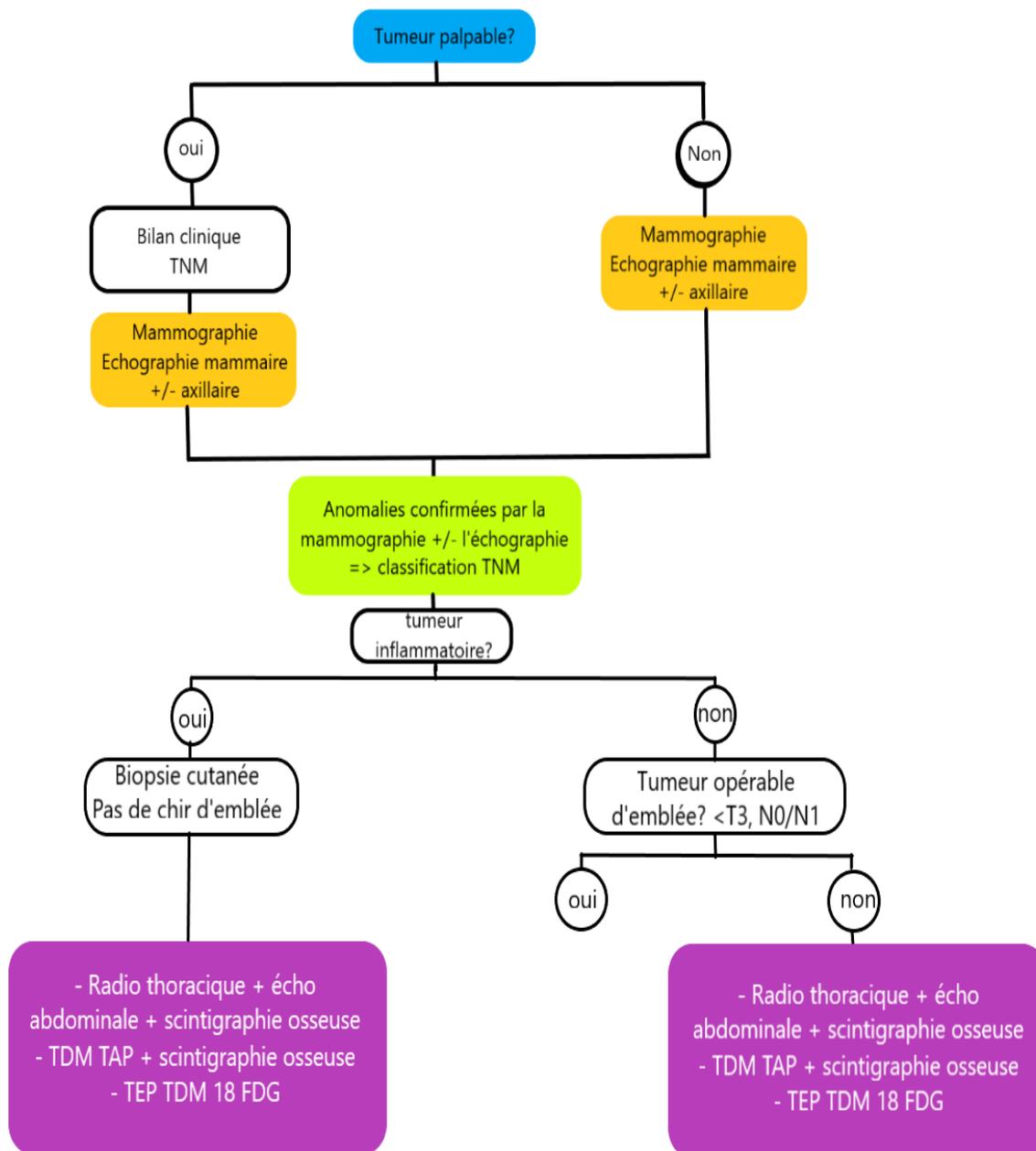


Figure 5 - Bilan initial des tumeurs du sein- schéma réalisé à partir des données de l'ESMO 2019 (18), du référentiel de Gustave Roussy (13)

1.2.2. Analyse histologique, biologie moléculaire et panels de gènes

La classification anatomopathologique classique divise les cancers mammaires en cancer in situ et en carcinomes infiltrants. Les cancers in situ sont caractérisés par l'absence de rupture de la membrane basale et donc par l'absence d'envahissement ganglionnaire. 15 à 20% sont des carcinomes canaux in situ et 0.5% des carcinomes lobulaires in situ dont le risque principal est une transformation en carcinome infiltrant (risque de 20-30% dans les 10 à 25 ans). Les carcinomes infiltrants, c'est-à-dire ceux qui dépassent la membrane basale, sont

représentés à 70% par les carcinomes canaux infiltrants, 5 à 15% par les carcinomes lobulaires infiltrants, 1 à 5% par les carcinomes médullaires puis plus rarement sont retrouvés des carcinomes tubuleux, mucineux, cylindromes... (19,20).

A partir des caractéristiques histologiques, un score a été développé en tenant compte du pléomorphisme nucléaire, de la formation glandulaire et/ou tubulaire, de l'activité mitotique. Chaque facteur est gradé de 1 à 3. Le total donne une classification allant de 1 à 3 : le grade 1, bien différencié (3 à 5), le grade 2, intermédiaire (6 à 7) et le grade 3 peu différencié (8 à 9) [Cf annexe 2] (17).

Grâce aux techniques d'immunohistochimie (IHC), l'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) est recherchée de manière systématique car il permet d'adapter le traitement et modifie le pronostic. Le récepteur pour l'œstrogène (RE) fait partie de la super famille des récepteurs nucléaires agissant comme un facteur de transcription (21). Le seuil de positivité reste controversé puisqu'il est fixé à $\geq 10\%$ en Europe et $\geq 1\%$ depuis l'ASCO de 2010, or 1,4% des tumeurs ont un seuil compris entre 1 et 10% (22). Le récepteur pour la progestérone (RP) appartient à la famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et agit en aval de RE, en d'autres termes il en dépend. Il est détecté car son expression est un bon indicateur d'une voie fonctionnelle de RE et a donc une valeur pronostic. La positivité aux récepteurs hormonaux permet de poser l'indication de l'hormonothérapie.

Un autre marqueur a été identifié en IHC : la surexpression de la protéine ERBB2 (HER2) qui appartient à la famille des récepteurs transmembranaires des tyrosines kinases qui régulent le cycle, la survie, la différenciation et la migration cellulaire. L'amplification du gène (mise en évidence par technique d'Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)) et la surexpression protéique sont fortement corrélées et sont retrouvées dans 20 à 30% des cancers du sein (23). C'est un marqueur d'agressivité de la tumeur pour lequel des traitements ciblés ont été développés ce qui a permis une amélioration importante de son pronostic (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansine [TDM-1]).

L'antigène le plus utilisé en IHC est le Ki67 qui est un marqueur de la prolifération cellulaire. Il est actuellement utilisé pour déterminer des sous-groupes pronostiques alors qu'il n'existe pas de cut off permettant de définir s'il est élevé ou faible et que l'ensemble des laboratoires ne rendent pas des résultats homogènes (24). Pour l'ESMO, il peut être utilisé mais avec prudence et il serait nécessaire de réaliser des études pour le standardiser (18).

Un autre biomarqueur pronostic a été développé : le taux d'infiltration lymphocytaire tumoral (TILs) dont l'utilité serait limitée aux sous types HER2 et triple négatif. Il reflète le niveau immunogène. Son élévation est un facteur de bon pronostic et pourrait prédire d'une réponse à l'immunothérapie (inhibiteurs des checkpoints) (25). Selon l'ESMO 2019, il ne peut

être utilisé dans l'arbre décisionnel, notamment pour décider d'une désescalade thérapeutique (18).

Les techniques de séquençage haut débit ont permis d'identifier des sous types moléculaires ayant un impact pronostique en terme de rechute et de survie (26,27). Cinq sous types sont actuellement utilisés et validés dans les recommandations de St Gallen 2013 : le sous-type luminal A, luminal B (2 sous-groupes), basal like, HER2 enrichi, « normal » (28,29). Le type Normal breast like est en réalité un artéfact de dilution de l'ARN tumoral dans l'ARN de tissu mammaire normal [Cf tableau 1].

Tableau 1 - Classification biomoléculaire utilisée pour les cancers du sein en adjuvant en 2019 (21,30)

Type	Caractéristiques	Signature moléculaire	Prévalence (29)
Luminal A	RE positif RP positif (> 20%) Ki 67 faible (< 20%) HER2 négatif	Risque faible de récurrence Forte expression ESR1 codant pour Era, de nombreux facteurs de transcription (GATA3, XBP1, PBX1, ZNF278, SPDEF) et des gènes associés a statut ER positif (KRT8, KRT18, KRT19, CRABP2, MUC1) Faible expression des gènes liés à la prolifération Mutation de TP53 faible (13%)	23.7%
Luminal B HER2 négatif	RE positif RP positif (<20%) Ki 67 élevé (> 20%) HER2 négatif	Risque élevé de récurrence Expression plus faible des gènes impliqués dans le luminal A Expression élevée des gènes liés à la prolifération Mutation de TP53 = 66%	38.8%
Luminal B HER2 positif	RE positif RP positif ou négatif HER2 positif Ki 67 variable	Amplification dans la région 17q codant pour HER2/ERBB2 et GRB7 + PERLD1, STARD3... Expression élevée des gènes liés à la prolifération Majoritairement ER négatif Fort taux de mutation de TP53 (71%)	14%
HER2 non luminal	RE négatif RP négatif HER2 positif Ki 67 variable		11.2%
Basal like = triple négatif	RE négatif RP négatif HER2 négatif	Gènes caractéristiques des cellules épithéliales : c-Kit, FOXC1 et p-Cadherin Forte expression des gènes de kératines de haut poids moléculaire (KRT4, 5, 6A et B, 13, 14, 15, 16, 17) + des intégrines (ITGA6, ITGB4, ITGB6) + Laminin et FAB7 Expression élevée des gènes liés à la prolifération Mutation TP53 = 82%	12.3%

Plusieurs scores génomiques ont été développés pour les patients ayant un cancer du sein infiltrant de stade précoce et pour lesquels la question de l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante se pose. On recense ceux de première génération (Oncotype Dx = signature comprenant 21 gènes, MammaPrint = signature de 70 gènes) et ceux de seconde génération (Prosigna et Endopredict). Devant la complexité des données scientifiques et la variabilité des recommandations, l'HAS a publié en janvier 2019 des recommandations spécifiques [Cf figure 6].

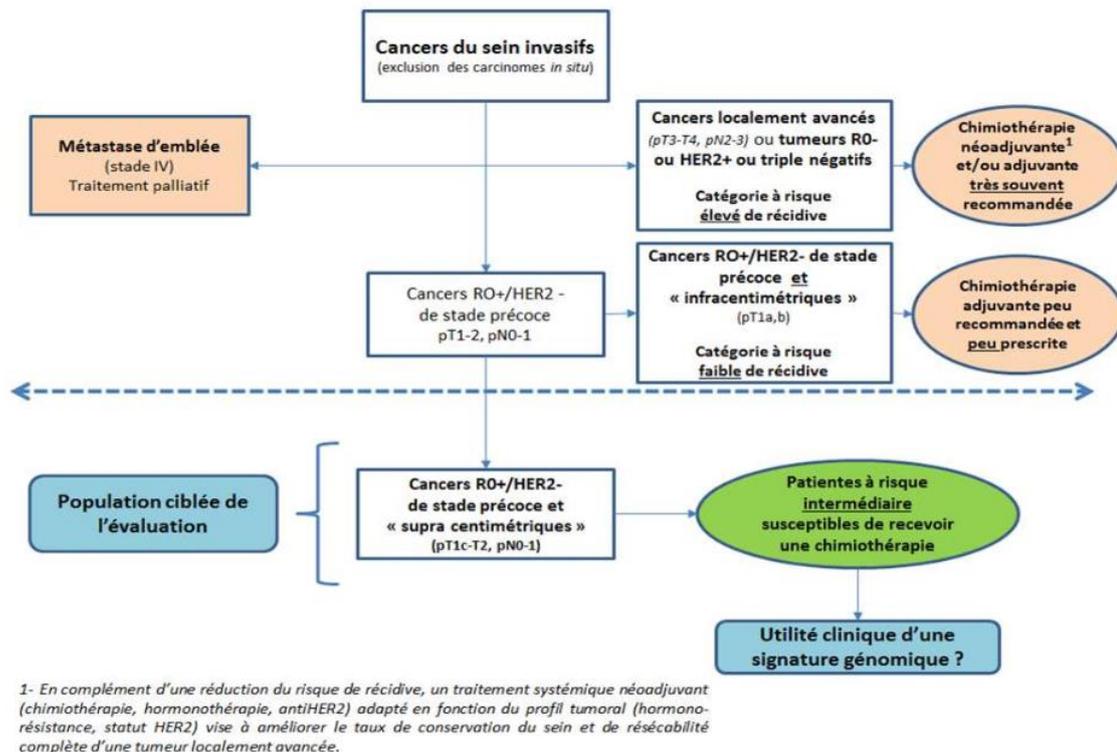


Figure 6 - Population ciblée préalablement pour l'évaluation de la susceptibilité de recevoir de la chimiothérapie adjuvante – schéma tiré des recommandations HAS (31)

Dans l'attente des résultats des études RXPONDER (2011-X) (SWOG S1007), WSG ADAPT (RO+/HER2-) (2012-X), OPTIMA (2012-X), il existe une contre-indication à la réalisation de ces tests dans le cadre des tumeurs avancées T3-4 et/ou N2-3, en présence d'au moins deux critères de mauvais pronostic (âge < 35-40 ans, p T2, profil biologique agressif (grade 3), histopronostique) ou d'une extension ganglionnaire macro-métastatique, embolies lympho-vasculaires) (31).

Enfin, les protéases UPA (Activateur du plasminogène de type urokinase) / PAI1 (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) ont démontré, avec un haut niveau de preuve, leur valeur pronostique en terme de survie à 10 ans chez les patients ayant un cancer localisé sans

atteinte ganglionnaire (32,33). Malgré son niveau de preuve il est relativement peu exploité du fait des difficultés liées à la technique d'analyse (18,34).

I.3. En situation métastatique

I.1.1. Prise en charge au stade métastatique : rôle du bilan initial

En cas de récurrence métastatique, il faut tenir compte des paramètres suivants : intervalle libre entre la fin des traitements adjuvants (notamment de l'hormonothérapie si elle avait été indiquée) et la récurrence, les caractéristiques théranostiques du cancer primitif, l'agressivité de la maladie (existence de lésions viscérales), du traitement antérieur, des comorbidités (7).

Concernant l'anatomopathologie, il est recommandé de biopsier toute lésion accessible en privilégiant les masses solides dans la mesure où cette exploration ne génère pas de retard dans la prise en charge des patients. Une nouvelle biopsie lors de la récurrence permet de confirmer le diagnostic de cancer et de préciser ses caractéristiques [Cf tableau 2]. Les recommandations pour la réalisation d'une biopsie à la récurrence reposent sur la publication d'Amir et al. dans le Journal of Clinical Oncology (JCO) de 2012, qui avait montré que le risque associé au geste était faible et qu'il entraînait une modification de la prise en charge dans 14% des cas en moyenne (35). De nombreuses études ont montré par ailleurs que la modification des marqueurs théranostiques et notamment la perte d'expression de HER2 ou des récepteurs hormonaux était un facteur pronostic indépendant (36–38).

En cas de discordance entre la tumeur primitive et la métastase, l'objectif principal est de proposer le traitement le plus complet au patient afin de ne pas le sous-traiter car une hétérogénéité tumorale est souvent présente. En cas de gain d'expression de récepteurs, le patient peut bénéficier d'une thérapie supplémentaire. En revanche, il est important de tenir compte de la nature du prélèvement analysé en cas de perte d'expression d'un récepteur pour ne pas diminuer l'offre thérapeutique : pour exemple, la décalcification osseuse induit souvent une perte des récepteurs hormonaux (7). Il est également recommandé de réaliser des biopsies en cas d'accessibilité à des essais thérapeutiques notamment depuis l'avènement des techniques de séquençage haut débit (NGS) permettant de trouver des altérations génomiques actionnables (39,40). Parmi les mutations actionnables, des altérations drivers font l'objet d'une grande attention : les mutations de PIK3CA, AKT1, ERBB2, ESR1 et plus récemment les translocations de NTRK.

Tableau 2 – Rôle de la biopsie lors de la récurrence (13,35)

1. Confirmer le cancer
2. Confirmer l'origine primitive ou secondaire
3. Permettre une analyse de biologie moléculaire complète
4. Découvrir des cibles thérapeutiques potentielles

Le bilan d'imagerie repose essentiellement sur l'imagerie moléculaire type TEP-TDM ¹⁸FDG. Cet examen aurait une meilleure sensibilité et spécificité dans la détection des récurrences par rapport aux techniques d'imagerie conventionnelles et notamment du scanner (41). Selon Aukema et al. il aurait une sensibilité, une spécificité de 97% et 92% respectivement ; il permettrait une modification de la conduite à tenir dans 48% des cas (42). D'autres traceurs sont à l'étude dont HER2, les récepteurs œstrogènes (TEP 18 fluoro-œstradiol) ...

Une question subsiste dans le bilan de la rechute : quelle est la place des tests biologiques sanguins. Berghuis et al. ont recensé 275 biomarqueurs potentiels ; certains connus depuis longtemps (CA 15-3, HER2 soluble, VEGF et VEGFR) mais dont l'utilisation pour le suivi et le diagnostic précoce de la récurrence n'ont pas été retenus (31,43). C'est la raison pour laquelle l'ASCO ne recommande pas leur utilisation en dehors d'essai thérapeutique (44). L'utilisation des cellules tumorales ou de l'ADN tumoral circulant n'est également pas recommandée selon l'ASCO car il se poserait la question de l'accessibilité à des techniques dont l'utilité pratique a été insuffisamment prouvée.

I.1.2. Prise en charge au stade métastatique : stratégie thérapeutique

La prise en charge doit être globale et multi-disciplinaire en prenant en compte l'histologie de la tumeur (statuts hormonaux et HER2), la nature des traitements antérieurs et leurs toxicités, le nombre de métastases et leurs localisations, l'état général du patient et ses comorbidités, le statut vis-à-vis de la ménopause, le niveau socio-économique et psychologique. Un des critères majeurs est l'existence ou non d'une crise viscérale définie comme étant une dysfonction sévère d'un organe évalué par des signes cliniques, biologiques et une progression importante et rapide (7).

La chirurgie de la tumeur initiale dans les cancers d'emblée métastatiques reste discutée car elle n'est pas systématiquement associée à une amélioration de la survie sauf en cas de maladie osseuse unique. Elle est discutée dans les cancers oligo-métastatiques en réponse au traitement systémique. En cas de tumeur avec expression des récepteurs hormonaux, deux notions sont importantes et concernent la résistance aux traitements hormonaux : la résistance primaire ou « de novo » et la résistance secondaire ou « acquise ». La résistance primaire est définie comme étant une récurrence durant les 2 premières années d'un traitement hormonal adjuvant ou comme une progression au cours des 6 premiers mois de la première ligne d'un traitement hormonal dans un cadre métastatique. Une récurrence survenant au-delà des 2 premières années et jusqu'à douze mois après l'arrêt d'un traitement adjuvant, ou une progression arrivant au-delà de 6 mois de la première ligne traitement dans un cadre métastatique, est définie comme une résistance secondaire (45) [Cf figure 7]. Le traitement systémique est par la suite adapté aux caractéristiques histologiques de la tumeur [Cf. Tableau 3] (7).

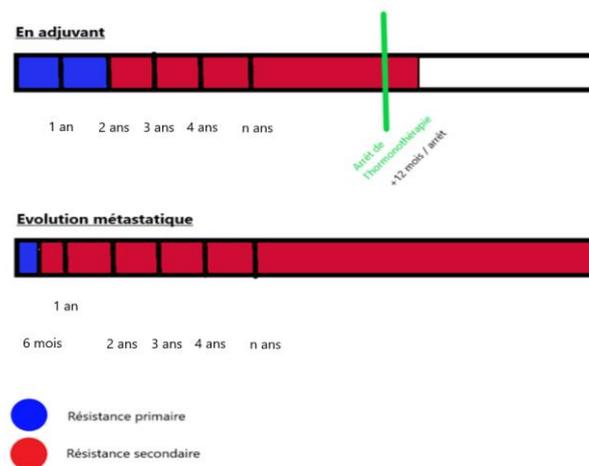


Figure 7 - Illustration de la définition des résistances à l'hormonothérapie telles qu'elles sont définies par l'ABC2 (45)

Tableau 3 – Synthèse de la prise en charge en situation métastatique

Type histologique	Traitement	
	BRCA non muté	BRCA muté
Triple négatif	<p>1^{ère} ligne : Taxanes (Paclitaxel hebdomadaire) ou Anthracyclines si non reçu antérieurement. Association Platine-Taxane ou Platine-Gemcitabine. Possibilité de rechallenger les anthracyclines si un délai > 1 an s'est écoulé depuis la dernière injection en respectant la dose maximale cumulée recommandée et en l'absence de contre-indications.</p> <p>En France, possibilité d'avoir recours à une association Paclitaxel-Bevacizumab en première ligne uniquement (46). Habituellement utilisation du Carboplatine plutôt que le Cisplatine malgré une étude de phase II semblant montrer la supériorité du dernier (47).</p> <p>2^{nde} ligne et plus : Capecitabine ou Eribuline, chimiothérapie métronomique (48–51). Voie AKT : anti PI3Kinase (52) ATU : alépélisib</p> <p>Futur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur des checkpoints avec ou sans association à une chimiothérapie (53–57) - Anti androgènes (Enzalutamide, Abiratérone) pour le sous type luminal AR (récepteurs androgènes positif RH négatif HER2 négatif) (58,59). 	<p>1^{ère} ligne : Taxane-Carboplatine, Carboplatine-Gemcitabine. Paclitaxel-Bevacizumab. Option taxane seul ou Carboplatine seul (47,60). Maintenance par Talazoparib en option, qui a une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)</p> <p>2^{ème} ligne et plus : Inhibiteurs de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine en option</p> <p>Futur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Trabectedine n'est actuellement pas recommandée mais semblerait montrer une action positive (61). - Inhibiteurs des checkpoints +/- associés à de la chimiothérapie ou des inhibiteurs de PARP (62)
Récepteurs hormonaux positifs HER2 négatifs	<p>L'hormonothérapie est préférée aux chimiothérapies même en présence de métastases viscérales, à l'exception de la crise viscérale ou de résistance à ces traitements (définition jointe en haut du tableau).</p> <p>En l'absence de crise viscérale En première ligne, les patientes en pré ou péri ménopause bénéficieront d'une suppression ovarienne (chimique ou chirurgicale) associée à un inhibiteur des aromatasés ou au Tamoxifène. Chez les patientes ménopausées, le même type d'hormonothérapie est proposé sans suppression ovarienne associée. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 à un anti-aromatase chez les patientes naïves ou pré exposées par une hormonothérapie augmente la survie sans progression (63). Le Fulvestrant associé à un inhibiteur CDK4/6 chez les patientes pré exposées augmente la survie sans progression et la qualité de vie (64–66). L'Everolimus associé à un anti-aromatase est une option.</p> <p>En cas de crise viscérale : Une chimiothérapie sera privilégiée.</p>	
HER2 positif	<p>Un traitement ciblant HER2 doit être proposé le plus précocement possible avec une durée de traitement optimale qui n'est pas clairement définie.</p> <p>Ligne 1 : Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab avec maintenance Trastuzumab + Pertuzumab (67,68). En cas de positivité des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie est associée au traitement ciblant HER2. En cas de récurrence à moins de 12 mois un traitement par TDM 1 est proposé (69). Si la rechute concerne un patient âgé ou est tardive/indolente ou s'il existe des contre-indications à la chimiothérapie avec un statut RH très fortement positif : Trastuzumab + hormonothérapie (70,71).</p> <p>2^{ème} ligne : TDM-1 (72)</p> <p>≥ 3^{ème} ligne : combinaison Capecitabine + anti HER2 ou Vinorelbine + anti HER2 ou Trastuzumab + Lapatinib si RH-</p>	

I.4. Métastases osseuses et cancer du sein

I.4.1. Epidémiologie

Le tissu osseux est le site métastatique préférentiel de nombreuses tumeurs : cancers du sein, de la prostate, du poumon, du rein et du myélome (73). Environ 70% des patients ayant un cancer du sein développent des métastases osseuses (74–76) dont la majorité sont ostéolytiques voire mixtes (ostéolytiques et ostéo-condensantes) pour 25% d'entre elles (77). Les principaux sites sont le rachis et le pelvis.

La prédilection des cellules tumorales pour le tissu osseux a interrogé de nombreux auteurs. L'importance de la vascularisation de la moelle osseuse semble jouer un rôle ce qui permet aux métastases de pénétrer la trame osseuse via les capillaires sinusoides (75,78). En 1940, publication par Batson de la théorie selon laquelle les systèmes veineux mammaires et pelviens se jetteraient en partie dans le plexus veineux vertébral expliquant cet attrait pour le rachis (79). Cette hypothèse n'a pu être démontrée malgré de nombreuses études dont celle de Dodds et al (80). L'autre hypothèse, celle du « cercle vicieux », a été développée par S. Paget : la trame osseuse étant riche en facteur de croissance, la lyse permet une libération de ces derniers qui sont aussi bien profitables au développement des métastases qu'à celui de la tumeur initiale.

I.4.2. Physiopathologie

L'os n'est pas un tissu statique : chez les mammifères, environ 10% de la masse osseuse est remplacée chaque année. Ce remodelage osseux continu permet de répondre aux stress mécaniques qui s'exercent sur le squelette et maintenir l'homéostasie (81). Ce turn-over implique deux types cellulaires principaux : les ostéoblastes qui dérivent des cellules mésenchymateuses, et les ostéoclastes qui dérivent de la lignée des macrophages-monocytes et dont l'activité est finement régulée par des cytokines et des hormones (78) [Cf figure 8].

L'équilibre osseux nécessite une coordination parfaite entre ostéoblastes et ostéoclastes qui se fait essentiellement via des médiateurs : le système activateur de NF- κ B (RANK/RANK-L) et l'ostéoprotégérine (OPG). RANK-L est présent à la surface des ostéoblastes et se fixe à son récepteur (RANK) qui se trouve sur les précurseurs des ostéoclastes. C'est cette interaction qui permet la maturation des cellules en ostéoclastes fonctionnels. En même temps, l'ostéoblaste sécrète un récepteur soluble (OPG) capable de se lier à RANK-L avant toute interaction avec RANK pour assurer un rétrocontrôle négatif. C'est essentiellement ce système qui est détourné par les cellules tumorales dans le cancer du sein.

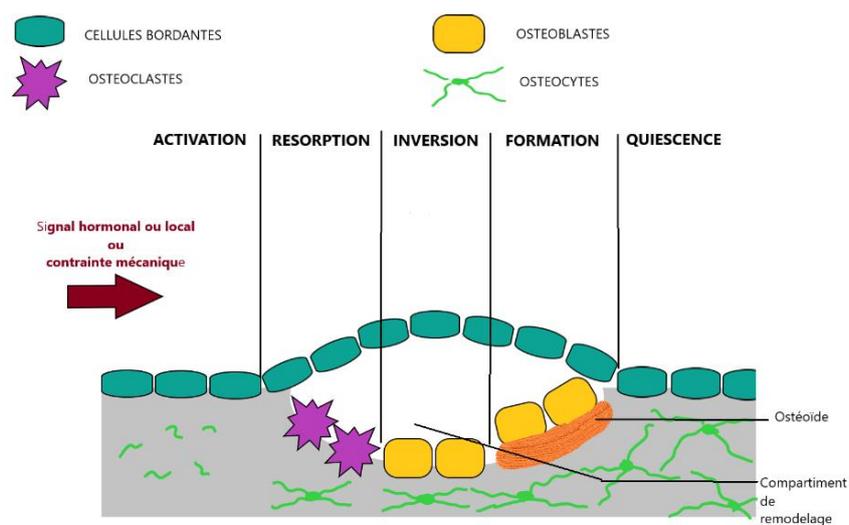


Figure 8 – Cycle du remodelage osseux représenté de gauche à droite de manière temporelle (82,83). A l'état quiescent, la matrice osseuse est recouverte de cellules bordantes limitant ainsi son accès aux ostéoclastes. Du fait de signaux activateurs, les cellules bordantes se rétractent et laissent un accès aux précurseurs des ostéoclastes qui se différencient en ostéoclastes matures qui vont lyser la matrice. Chez l'homme, en situation physiologique, cette étape dure environ deux semaines. Par la suite, des cellules mono-nuclées finissent le travail de résorption et préparent la surface pour la formation osseuse sur une période de 4 à 5 semaines. Les ostéoblastes sont ensuite recrutés par les cellules bordantes et vont permettre l'apposition d'une nouvelle matrice ostéoïde sur le support. Cette étape dure environ 4 mois (84). La minéralisation est la dernière étape.

Dans le cadre du cancer du sein, le médiateur principal est la PTHrp (Parathyroid Hormon Related Peptide) mais on retrouve également des mutations des gènes codant pour les récepteurs aux œstrogènes, l'interleukine 8 (Il-8) et le récepteur de la PTH. Ainsi certaines cellules tumorales seraient capables d'activer la sécrétion de PTHrp habituellement constatée lors de la lactation. De nombreuses études ont cherché à savoir si les métastases osseuses étaient sélectionnées selon leur capacité à produire de la PTH ou si cette propriété était acquise suite à une interaction avec le nouvel environnement (76,85). L'interaction de la cellule tumorale avec son micro-environnement semble être l'explication la plus probable dans la mesure où seulement 50% des cellules présentes sur le site initial expriment PTHrp contre 92% des métastases osseuses (78). La PTHrp se fixe sur les ostéoblastes où elle stimule la production de RANK-L et diminue la synthèse d'OPG (77). L'interaction RANK-L/RANK active les voies de signalisation du Nuclear Factor κ B (NF- κ B) et de Jun-N-terminal Kinase (JNK) permettant la différenciation cellulaire des ostéoclastes et donc active l'ostéolyse (78) [Cf figure 9].

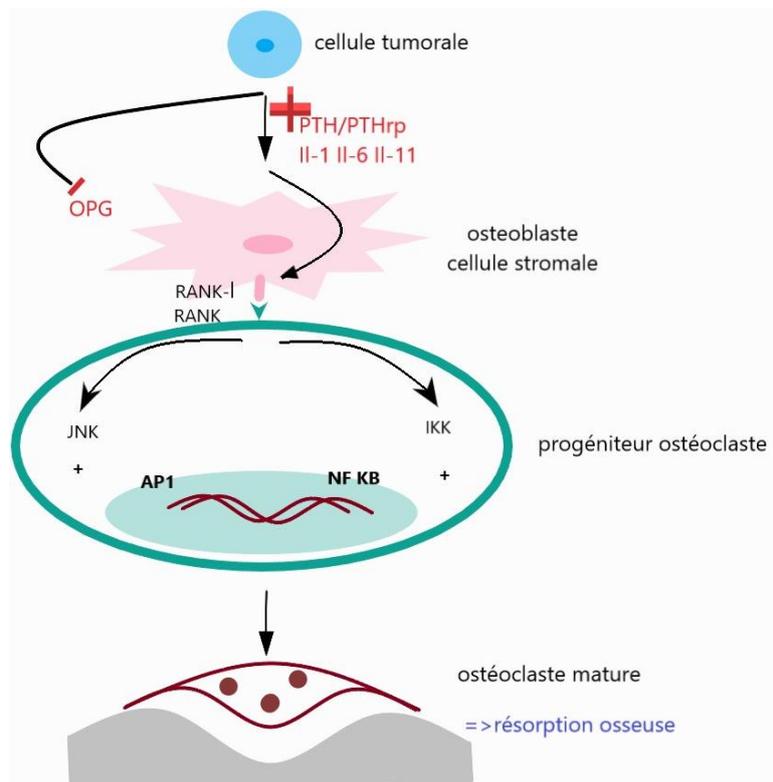


Figure 9 - Ostéolyse induite par les cellules tumorales (77). Les facteurs inducteurs sont des hormones (PTH, vitamine SD 3, T4) qui favorisent l'expression de RANK-L et des cytokines (IL-6, IL-1, CSFs). Différenciation via les voies JNK et NFκB pour donner un ostéoclaste mature capable de résorption osseuse. *PTH = hormone parathyroïdienne ; PTHrp = parathyroid hormon related peptide ; OPG = ostéoprotégérine ; IL = interleukine ; RANK/L = récepteur activateur de NF-κB / ligand ; JUN = N-terminal Kinase ; IKK = inhibiteur de NF-κB*

La dégradation de l'os minéralisé libère de nombreux facteurs de croissance comme PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), FGFs (Fibroblast Growth Factors), BMP (Bone Morphogenetic Protein), IGF-1 (Insulin Growth Factor like) et TGF-β (Transforming Growth Factor) et du calcium. Ces facteurs de croissance vont être libérés dans la circulation sanguine et vont favoriser la prolifération tumorale qui libèrera en retour plus de PTHrp = cercle vicieux décrit par Paget [Cf figure 10].

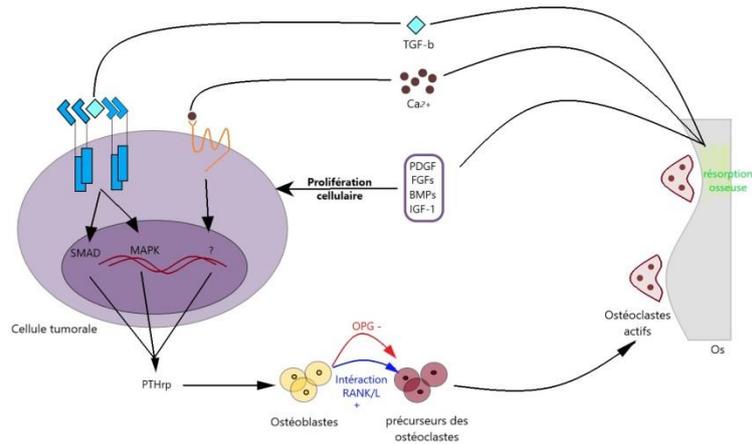


Figure 10 - Cercle vicieux de Paget – réalisé à partir de l'article de R. Mundy (77). L'interaction entre les cellules tumorales et les ostéoclastes favorise de nombreux mécanismes et pas uniquement l'activation des ostéoclastes et la destruction osseuse. La production d'hormone « parathyroïd-hormone-related protein » (PTHrP) par les cellules tumorales favorise la production du ligand du récepteur activateur de NF-κB (RANKL) qui interagit avec son récepteur (RANK) situé sur les précurseurs des ostéoclastes. Cette interaction favorise leur différenciation en ostéoclastes matures qui vont lyser la matrice osseuse et ainsi libérer différents facteurs de croissance comme le TGF-β (Transforming Growth Factor bêta), l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), et augmente localement la concentration en calcium (Ca²⁺). Les facteurs de croissance vont se lier aux récepteurs tumoraux de surface et activer les signaux intracellulaires par auto-phosphorylation, ce qui a pour conséquence d'activer la voie SMAD (principaux médiateurs du signal TGF-β) et MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Le calcium extra cellulaire se fixe aux pompes calciques ce qui favorise la prolifération cellulaire et la production de PTHrP.

I.4.3. Conséquences cliniques

Les localisations osseuses sont responsables de complications regroupées sous le terme d'évènements osseux (SREs = skeletal-related events) qui englobe les fractures pathologiques qui peuvent nécessiter le recours à une radiothérapie ou à une chirurgie, les compressions médullaires et les hypercalcémies (73). L'urgence est représentée par la compression médullaire responsable de déficit moteur et sensitif ($\geq 90\%$ des cas), de douleurs et de troubles sphinctériens (75).

S'il a été démontré que la présence de lésions osseuses était de meilleure pronostique qu'en présence de lésions viscérales, il a également été prouvé qu'un évènement osseux pouvait avoir un impact sur la survie globale (86,87). Or ce tournant évolutif est fréquent dans les cancers du sein : l'étude de Domcheck et al. a montré que plus de 50% des patients présentaient des SREs (prédominance d'hypercalcémie et de lésions justifiant une radiothérapie) avec un délai médian compris entre 11 et 20 mois (88). Une autre étude a évalué le risque moyen de SREs entre 2,2 et 4 par an, ce qui représente le plus haut risque de complication osseuse en faveur des néoplasies mammaires (74). Saad et al. ont montré que ces fractures étaient responsables d'une augmentation du risque de décès de 32% (89).

Parmi les complications, les fractures vertébrales avec recul du mur postérieur et celles concernant les os longs sont les plus handicapantes. Les plus fréquentes sont celles concernant les vertèbres et les côtes. Devant la fréquence et la gravité de ces lésions, un score prédictif a été proposé par Mirels et al. (90) dont la sensibilité est de 91% mais de faible spécificité (35%) et ne comprend pas les lésions vertébrales (91) [Cf annexe 3].

Les SREs sont associés à une diminution de la qualité de vie due à une recrudescence des douleurs, une asthénie, une diminution de la mobilité et sont responsables d'une altération importante de l'état psychologique des patients. L'étude de Weinfurt et al. (92) a montré que les SREs qui entraînaient une diminution de la qualité de vie de manière significative étaient la radiothérapie et les fractures osseuses.

Enfin ils représentent une augmentation des coûts de prise en charge de l'ordre de 50% selon certains auteurs du fait de l'instauration de nouveaux traitements (biphosphonates ou anti RANKL, antalgiques) mais surtout par l'augmentation de la fréquence des hospitalisations (74). Dans une étude rétrospective, 25% des patients étaient hospitalisés dans l'année avec une durée moyenne de séjour de 19,7 jours (74).

1.4.4. Prise en charge des métastases osseuses dans le cancer du sein

La prise en charge des métastases osseuses nécessite une approche multi disciplinaire expliquant la création de réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées (73,93) [Cf figure 11]. Elle comprend une évaluation la plus exhaustive possible. L'ESMO propose différents examens dont la sensibilité, la spécificité et l'indication varient : la radiographie peut être une option tout en gardant à l'esprit que seules les lésions ayant une destruction de l'os trabéculaire de plus d'un centimètre de diamètre avec perte de plus de 50% d'os minéral seront visualisées (73). La scintigraphie osseuse, qui permet de visualiser le métabolisme osseux, est l'examen de choix dans la détection de lésion pour les patients atteints d'un cancer du sein. Le scanner pourra essentiellement être utilisé en vue de réaliser des biopsies. L'IRM est l'examen de choix pour explorer les lésions rachidiennes et rechercher leurs complications. Le TEP-TDM est également une option dans la détection des lésions secondaires et plus particulièrement dans le cadre des cancers du sein HER2 et triple négatif.

Le traitement spécifique des métastases osseuses doit s'attacher à prévenir l'apparition des événements osseux et à les traiter afin de maintenir une certaine qualité de vie aux patients. En terme de prévention, les traitements anti résorptifs (biphosphonates et anti RANKL) sont recommandés chez tout patient ayant un cancer du sein évolutif avec mise en évidence d'une destruction osseuse (métastase osseuse) (23). Comme le résume la figure 11, le traitement des SREs pourra employer différentes techniques : chirurgicales, de radiologie interventionnelle, de radiothérapie.

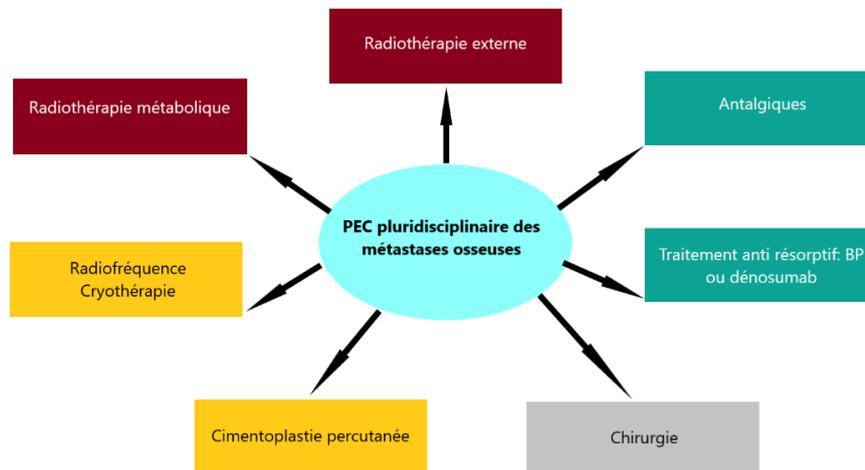


Figure 11 - Prise en charge multidisciplinaire des métastases osseuses (94). PEC = prise en charge ; BP = biphosphonates.

Selon les recommandations internationales (73,93,95), tout patient ayant un cancer du sein métastatique au niveau osseux doit bénéficier d'un traitement anti résorptif osseux sans préférence parmi le dénosumab, le pamidronate et l'acide zolédronique [Cf tableau 4].

Tableau 4 - Anti résorptifs osseux recommandés dans le cancer du sein

Classe thérapeutique	Dénomination	Posologie	Fréquence
Biphosphonates	Pamidronate (AREDIA)	90mg IV sur 2h	Toutes les 3-4 semaines
	Acide zolédronique (ZOMETA)	4mg IV sur 15 minutes	Toutes les 3-4 semaines
Anti RANK-L	Dénosumab (XGEVA)	120mg SC	Toutes les 4 semaines

Pour les patients ayant une clairance inférieure à 60 ml/min, aucune modification de posologie ou d'intervalle ne doit être réalisée. Si elle est inférieure à 30 ml/min ou si le patient est dialysé, le dénosumab doit être préféré car il présente peu de néphrotoxicité mais avec une surveillance rapprochée de la calcémie devant les risques majeurs d'hypocalcémie.

L'utilisation de biomarqueurs pour surveiller l'efficacité du traitement n'est pas recommandée en pratique en dehors d'études.

Un examen dentaire par un spécialiste devra précéder l'instauration du traitement.

La durée du traitement n'est pas clairement définie : jusqu'à altération du performans status pour certains, absence d'intérêt au-delà d'un an pour d'autres.

I.5. Les biphosphonates

Il s'agit de la première classe médicamenteuse utilisée pour inhiber la résorption osseuse dans les pathologies caractérisées par une hyper activité des ostéoclastes : ostéoporose induite par les corticoïdes, maladie de Paget, métastases osseuses (96).

Ce sont des analogues des pyrophosphates où l'élément central, habituellement un atome d'oxygène, est remplacé par un atome de carbone. Cela lui permet d'être relativement stable, de résister à la dégradation biologique, d'être faiblement absorbé par le tube digestif et donc d'avoir une activité clinique. Les groupements « R » donnent les propriétés spécifiques de chaque biphosphonates [Cf figure 12](97).

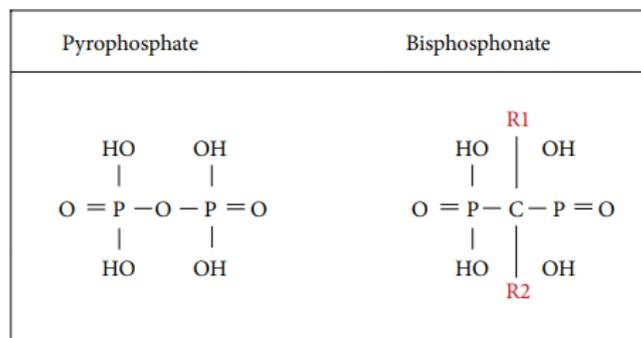


Figure 12 - Structure chimique du pyrophosphate comparé aux biphosphonates (98). R1 et R2 sont les chaînes latérales spécifiques des biphosphonates.

La propriété principale des biphosphonates est sa haute sélectivité pour l'hydroxyapatite et donc pour le tissu osseux. Dans les lacunes de résorption, l'acidification du milieu induite par les ostéoclastes matures permet de dissocier temporairement les biphosphonates de l'hydroxyapatite. Les biphosphonates sont ensuite endocytés dans les ostéoclastes. Au niveau intra cellulaire ils génèrent deux types de mécanismes distincts selon qu'ils possèdent ou non un groupe nitrogéné [Cf Tableau 5].

Tableau 5 - Mécanismes d'action des biphosphonates selon leurs caractéristiques pharmacologiques (97)

	Nom de la molécule	Mécanisme d'action
Non nitrogénés	Etidronate Clodronate Tiludronate	Métabolisés dans le cytosol en analogue de l'Adénine Triphosphate (ATP). Blocage de leur fonction et induction de l'apoptose (99).
Nitrogénés	Alendronate Pamidronate Ibandronate Risedronate Zoledronate	Inhibition du Farnesyl Pyrophosphate (FPP) synthase, enzyme impliquée dans la voie du mévalonate. Cette voie est impliquée dans la maintenance des membranes cellulaires, l'ancrage des protéines à la membrane... (73,100) Il en résulte une perte des Guanosine Triphosphate (GTP) binding proteins essentielles à la fonction et à la survie des ostéoclastes.

Etonnamment l'utilisation des biphosphonates (plutôt les nitrogénés) serait associée à une augmentation des ostéoclastes (y compris géant et hyper nucléés) (101). Leurs mécanismes d'action, bien qu'incomplètement compris diffèrent de manière importante de celui du dénosumab [Cf figure 14 et 15].

Plusieurs études ont montré l'intérêt des biphosphonates nitrogénés dans la prévention des événements osseux. Le Pamidronate a montré, dans les cancers du sein, une réduction significative du taux de SREs, un allongement du temps avant survenu du 1^{er} évènement de plus de 6 mois et une diminution des douleurs osseuses (102,103).

Le Zolédronate a montré sa non infériorité vis-à-vis du Pamidronate (104) et il est le premier biphosphonate à avoir montré son efficacité dans l'ensemble des pathologies néoplasiques, et pas seulement pour les cancers du sein ou de la prostate (105).

I.6. Dénosumab = anti RANK-L

I.6.1. Généralités

C'est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui cible RANK-L avec une haute affinité et une forte spécificité empêchant son interaction avec le récepteur des progéniteurs ostéoclastiques et donc sa maturation et son action ostéolytique [Cf figure 9 et 10]. L'identification de la voie RANK/RANKL dans les années 60 a permis d'élargir le champ des possibilités concernant le traitement des métastases osseuses.

Initialement plusieurs molécules avaient été développées et avaient en commun d'être des protéines de fusion associant la partie constante d'une immunoglobuline avec une portion d'OPG ou de RANK/RANKL [Cf figure 13]. Seul le dénosumab, anticorps monoclonal humain, a poursuivi son développement car c'était la molécule qui offrait la plus grande sélectivité et la demi-vie la plus importante. En effet les anti OPG se fixaient au système TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand) ou autres membres de la super famille du TNF (Tumor Necrosis Factor).

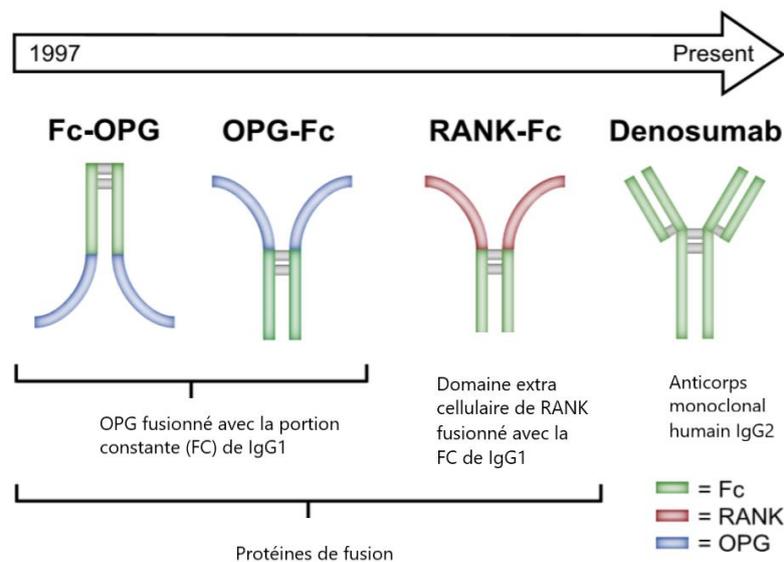


Figure 13 - Histoire du développement des antagonistes de la voie RANK/L – schéma adapté de Baron et al. (97)

Contrairement aux biphosphonates il n'est pas séquestré dans l'os et a donc une demi-vie plus courte évaluée à 32 jours environ (106).

Le mécanisme d'action du dénosumab est explicité dans les figures 14 et 15 en faisant une comparaison avec celui des biphosphonates.

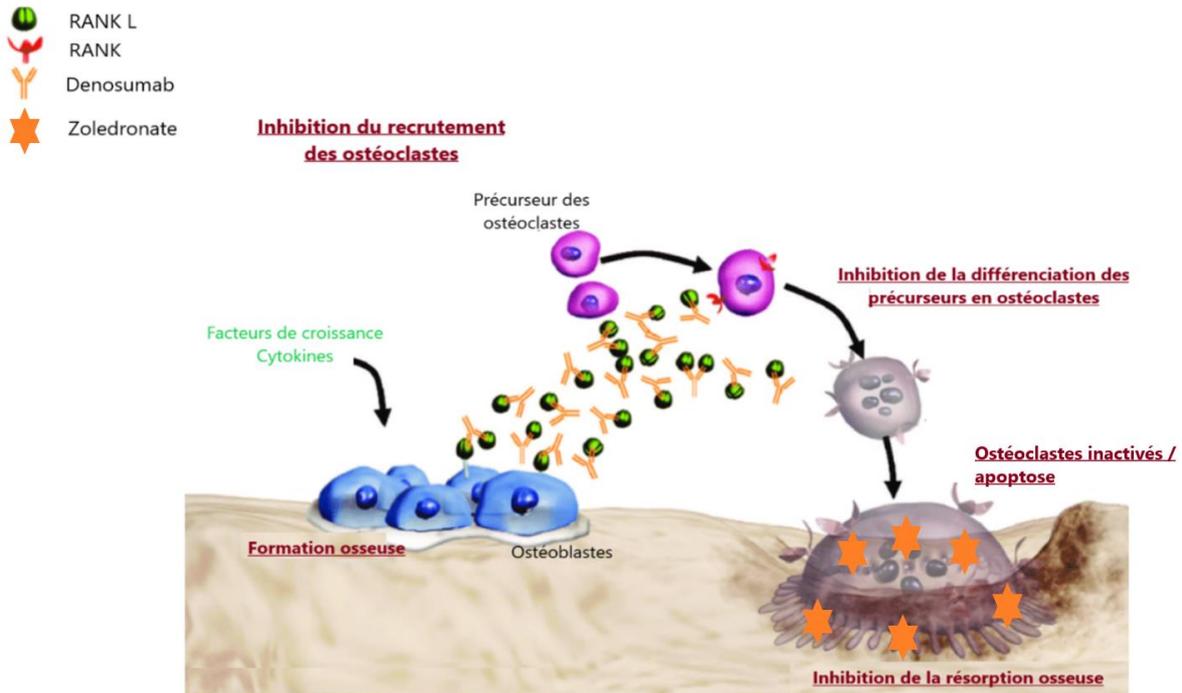


Figure 14 - Mécanismes d'action des anti résorptifs osseux (schéma inspiré de Boyle et al.(107) et de Ranieri et al.(108)) Le zolédronate ou plus généralement les bisphosphonates agissent au niveau intracellulaire des ostéoclastes, générant leur inactivation voire leur apoptose. Le dénosumab interagit avec RANKL qui se situe sur les ostéoblastes et empêche ainsi son interaction avec RANK présent à la surface des précurseurs des ostéoclastes. Ils ne peuvent donc plus se différencier et restent inactifs.

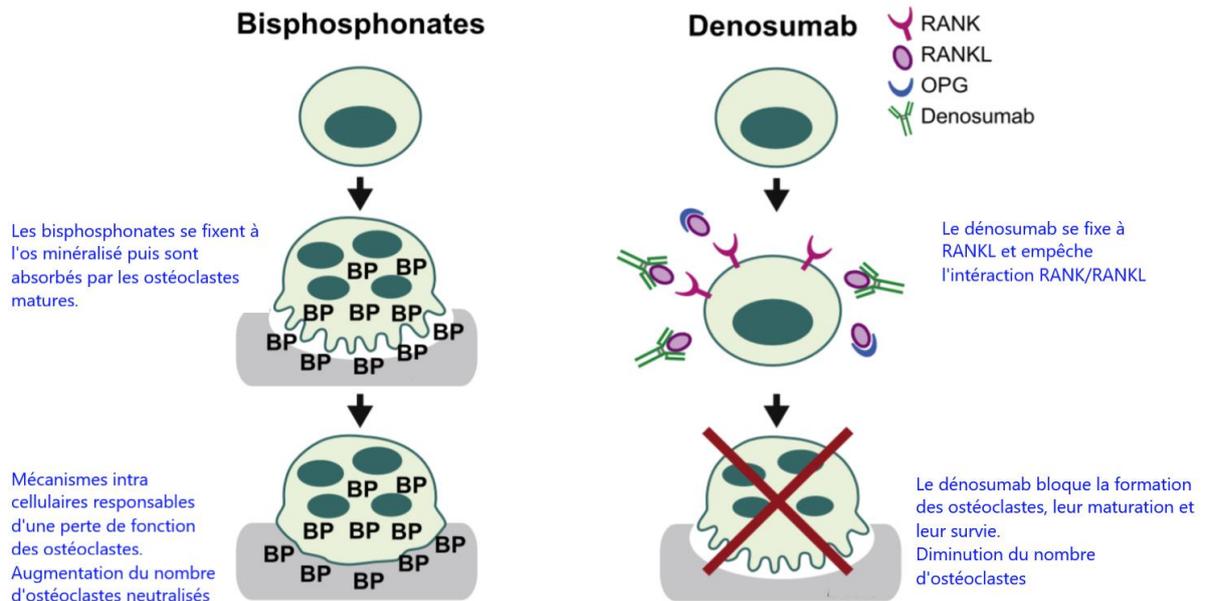


Figure 15 - Comparaison des mécanismes d'action des bisphosphonates et du dénosumab – Schéma adapté de Baron et al. (97)

I.6.2. Indications du dénosumab

Le dénosumab est prescrit selon des modalités différentes opposant ostéoporose et pathologies malignes avancées avec atteinte osseuse [Cf tableau 6].

Tableau 6 - Indications et posologies du dénosumab

Indications	Posologies
Ostéoporose	60mg 1 injection sous-cutanée (SC) tous les 6 mois en relais des biphosphonates (109)
Pathologie maligne avancée avec atteinte osseuse	120mg 1 injection SC toutes les 4 semaines
Myélome multiple	120mg 1 injection SC toutes les 4 semaines (110)
Tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou en récurrence	120mg 1 injection SC toutes les 4 semaines, avec une dose supplémentaire aux 8 ^{ème} et 15 ^{ème} jours du premier mois (111,112)

Parmi les pathologies malignes avancées citées dans le tableau 6, il existe certaines spécificités.

Par exemple, l'Association Française d'Urologie (AFU) ne recommande pas l'utilisation du dénosumab ou même des biphosphonates dans le cadre d'une maladie sensible à la castration hormonale (113). Les recommandations sont adaptées aux critères d'inclusion de l'étude du Lancet de 2011, à savoir des patients atteints d'un cancer prostatique avec au moins une lésion osseuse visualisée par les techniques d'imagerie et après l'échec d'une hormonothérapie (114).

Une autre indication a été étudiée : celle du dénosumab 60mg SC tous les 6 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé traitées par un inhibiteur de l'aromatase, en prévention de l'ostéoporose et de ses complications. Un gain en terme de réduction du risque fracturaire a été mis en évidence en l'absence de sur toxicité ; ce qui en ferait une option thérapeutique (115,116).

I.6.3. Prévention des événements osseux

Plusieurs études ont montré son efficacité dans la prévention des événements osseux en le comparant aux biphosphonates, gold standard au moment de son développement (117–120). Stopeck et al.(120) ont montré qu'il augmentait la durée moyenne entre l'apparition de métastases osseuses et le premier événement osseux de 18% en analyse de non infériorité avec le Zolédronate [Cf figure 16].

Il aurait même une activité supérieure à celle de l'acide zolédronique de manière significative ($p=0.01$) pour les tumeurs du sein mais également pour les autres localisations tumorales. Cependant il serait nécessaire de préciser ces résultats (118). Les résultats des objectifs secondaires ont montré une diminution du risque d'évènements multiples de 23%, de leur morbidité de 22%.

Il a également été démontré qu'il conservait son activité anti résorptif après un traitement par biphosphonates (119,121).

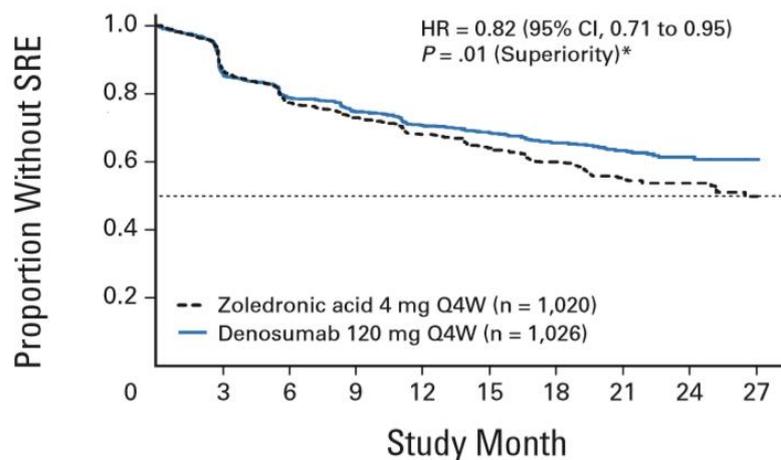


Figure 16 - Kaplan Meier estimant le temps écoulé jusqu'au 1er évènement osseux pour le zolédronate et le dénosumab dans l'étude « *Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study* » (120)

I.6.4. Effets indésirables des anti résorptifs osseux

Les études s'intéressant à l'efficacité du Dénosumab comparé au Zolédronate ont montré un profil de toxicité quasiment équivalent (118,120,121). Selon Stopeck et al., des infections principalement urinaires et nasopharyngées étaient retrouvées de manière identique dans les deux bras (121).

Des réactions à la perfusion dans les trois jours suivant l'administration, se traduisant par une hyperthermie plus ou moins accompagnée de frissons, de flush, d'arthralgies, de myalgies ont essentiellement été décrites pour les biphosphonates. L'équipe de Stopeck a trouvé une incidence 2,7 fois plus importante dans le bras Zolédronate (120).

Le taux d'insuffisance rénale en cours de traitement est significativement plus élevé en cas d'administration de biphosphonates : 8,5% versus 4,9% ($p=0,001$)(120).

Des douleurs musculo squelettiques ont été décrites pour les deux familles de traitement et étaient relativement fréquentes. Quelques rares cas de fractures atypiques du fémur ont été rapportées dans le bras Dénosumab.

Concernant les hypocalcémies, aucune différence n'a été mise en évidence dans l'étude citée précédemment alors que Lipton et al. ont montré une tendance plus marquée dans le bras Dénosumab à générer des hypocalcémies de grade 3-4 (3,7% dans le bras dénosumab contre 1,7% dans le bras Zolédronate) (118). A noter que des cas sévères (incluant des cas avec une issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation du Dénosumab, la majorité survenant lors des premières semaines d'initiation de la thérapie.

Enfin l'ostéochimionécrose de mâchoire (Osteonecrosis of the Jaw = ONJ) qui, malgré une faible incidence, est un des effets indésirables le plus souvent cité du fait de son importante morbidité. Aucune des études réalisées n'a démontré une incidence plus élevée de manière significative dans un des bras. Au cours des trois essais de phase III comparant le Zolédronate au dénosumab, une ostéochimionécrose a été confirmée chez 1,8% des patients traités par dénosumab contre 1,3% pour ceux du bras Zolédronate ($p=0,13$). Des chiffres quasi identiques ont été rapportés dans l'étude de Stopeck et al. avec un impact de la durée d'exposition et des doses reçues.

Des facteurs de risques ont été mis en évidence : 70-90% des patients présentant une ONJ avaient un problème dentaire antérieur à la mise en route du traitement ou avaient une mauvaise hygiène buccodentaire ; les traitements par chimiothérapie et thérapie anti angiogénique faisaient également parti des facteurs influençant.

Tableau 7 - Incidence cumulée des ostéochimionécroses (120)

	Zolédronate	Dénosumab
1 an	0.5	1.9
2 ans	1.2	1.9
3 ans	1.4	2

Les essais de phase III concernant les cancers du sein et de la prostate comprenaient une phase d'extension. L'exposition médiane globale était de 14,9 mois (extrêmes 0,1-67,2 mois) et une ONJ a été mise en évidence chez 6,9% des patients. La majorité des ONJ étaient de faibles grades avec un temps médian d'apparition de 20,6 mois. Ce qui a permis une prise en charge essentiellement conservatrice : 37% des patients ayant un cancer du sein ont bénéficié d'un traitement local (bains de bouches anti septiques et antibiotiques) et 63% une chirurgie peu invasive (séquestromie, débridement, curetage). Une résolution complète, définie par une couverture muqueuse complète, a été montré chez 42% de ces patientes avec un temps médian estimé entre 7,9 et 9,2 mois (121).

I.7. Ostéochimionécrose de mâchoire (ONJ)

I.7.1. Définition

La définition de l'ostéochimionécrose a été établie et réactualisée en 2009 par l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)(122) : il s'agit d'une exposition osseuse ou fistule intra ou extra buccale de la région maxillo-faciale persistant, malgré des soins locaux, sur une durée supérieure à 8 semaines et ce en l'absence d'antécédent de radiothérapie de la zone concernée. Elle concerne les patients en cours de traitement ou précédemment traités par anti résorptifs osseux et, ou agents anti angiogéniques.

De nombreux auteurs trouvent cette définition trop réductrice : en effet l'exposition osseuse n'est qu'une des manifestations possibles et n'est pas systématiquement retrouvée. Cette idée est basée sur l'étude de Fedele et al. qui a démontré que 76% seulement des ONJ étaient mise en évidence selon les critères de l'AAOMS (123). Ainsi en 2012, la SICMF (Italian Society for Maxillo Facial Surgery) et la SIPMO (Italian Society of Oral Pathology and Medicine) ont proposé une nouvelle définition considérant que toute exposition à ces traitements, en l'absence d'antécédent d'irradiation, responsable d'une destruction progressive de l'os mandibulaire et/ou maxillaire devait être considérée comme étant une ONJ (124).

I.7.2. Physiopathologie

La physiopathologie relève de mécanismes multiples et incomplètement compris.

Une relation certaine existe entre ostéonécrose, processus inflammatoires et infectieux (100,106,122). Une agrégation de bactéries et de leucocytes est généralement visualisée et forme un biofilm qui serait en étroite association avec une activité ostéoclastique. Le germe principalement retrouvé est actinomyces, connu pour la constitution d'abcès oraux avec évolution possible vers des ostéites mandibulaires et des spondylites cervicales et ayant pour facteur favorisant la réalisation de soins dentaires ou une pathologie locale. De plus certaines bactéries, plus spécifiquement des gram négatifs, produisent des lipopolysaccharides qui stimulent la production locale de cytokines responsables d'une activation de la résorption osseuse. Il est toutefois difficile de déterminer si l'infection est le premier évènement causal ou s'il complique un autre évènement comme une extraction dentaire, un traumatisme, une suppression immunitaire chimio ou cortico induite.

Le deuxième mécanisme généralement incriminé dans les études est l'inhibition du remodelage osseux via l'inhibition de l'activité ostéoclastique. Une étude rétrospective réalisée sur des tumeurs pulmonaires semble montrer que cette hypothèse, qui se base sur un renouvellement plus intense de l'os alvéolaire de la mâchoire par rapport aux os du squelette

axial, n'est pas correcte (125). En effet ils ont démontré que le turn over de l'os mandibulaire était équivalent à celui du fémur et que celui de l'os maxillaire était plus important que celui de la mandibule alors que 2/3 des ostéonécroses sont localisées dans la mandibule.

L'inhibition de l'angiogénèse induite par certains traitements comme les biphosphonates, les traitements angiogéniques (Bévacizumab, Sunitinib) est également incriminée (126). Hypothèse supportée par une étude évaluant le taux et la vitesse de survenue des ostéochimionécroses sous inhibiteurs de la résorption osseuse et thérapies ciblant le VEGF et les inhibiteurs des tyrosines kinases : l'incidence cumulée à 1 an était de 1.1% dans le bras anti résorptif seul contre 6,7% dans le bras avec association ($p=0,0035$) (126). Le délai de survenu était également réduit de manière significative ($p<0,0001$). Le Trastuzumab, thérapie ciblée largement utilisée dans les cancers du sein HER2 métastatiques, de par ses propriétés anti angiogéniques, favoriserait également la survenue d'ostéochimionécrose (127).

Une toxicité directe sur les tissus, une dysfonction de l'immunité acquise, une prédisposition génétique ont également été évoqués.

Les lésions se situent essentiellement au niveau mandibulaire sans réelle explication physiologique.

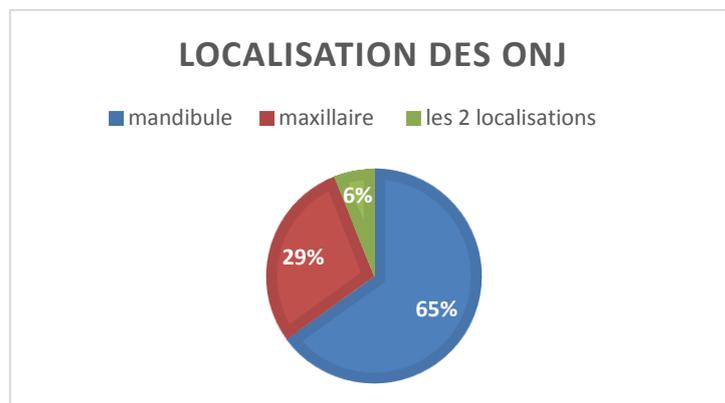


Figure 17 - Répartition des ostéonécroses de mâchoire d'un point de vu anatomique (128)

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés et retenus (122,128–130) : les comorbidités (âge, diabète, anémie chronique, insuffisance rénale, hyperthyroïdie), les anomalies locales (inflammation parodontale, infection locale, denture abimée, extraction dentaire), les traitements systémiques (biphosphonates, Dénosumab, chimiothérapies, corticoïdes), le tabagisme [Cf tableau 8].

Un des facteurs principaux retrouvé dans l'ensemble des études est la durée d'exposition ainsi que la quantité de traitement reçu. Concernant le Dénosumab, un plateau est décrit vers 2-3 ans d'exposition (124).

Un des facteurs régulièrement sous-estimés est l'utilisation d'un dentier expliquant la nécessité de proposer une consultation odontologique à l'ensemble des patients.

Tableau 8 - Principaux facteurs de risque d'ostéochimionécrose

	Etude de Schiodt M et al. (131)	Etude de Saad F et al. (132)	Etude de Boquete-Castro A et al.(133)
Extraction dentaire	47%	66%	66-77%
Infection locale, mauvaise hygiène	10%	50%	55-77%
Traumatisme	10%		
Aucun	31%		

I.7.3. Symptômes

Les signes les plus fréquents sont les douleurs, un trismus associé, une hyper salivation, une inflammation locale associés à une exposition osseuse ou à une fistule. Certains patients sont asymptomatiques de manière prolongée ce qui explique la nécessité d'une surveillance spécialisée 1 à 2 fois par an. Au contraire certains symptômes peuvent précéder l'exposition osseuse : la douleur, la mobilité dentaire, un œdème, une paresthésie ou une anesthésie locale. Le délai de survenu habituel est de 4-25 mois selon les traitements anti néoplasiques associés et les autres facteurs de risque (121,131,132,134).

La classification actuellement utilisée est celle de l'AAOMS adaptée de celle de Ruggiero et al.(135) et à laquelle il peut être associé des caractéristiques radiologiques selon Bedogni et al. (136) [Cf tableau 9].

Tableau 9 - Classification des ONJ

Stade	Ruggiero et al. 2009	Bedogni et al. 2012
0	Aucun signe apparent de nécrose osseuse mais présence de signes cliniques non spécifiques (douleur, mobilité dentaire...)	
1	Nécrose osseuse apparente en l'absence de symptômes cliniques ni d'infection associée	Exposition osseuse avec ou sans symptômes (mobilité dentaire, absence de cicatrisation de l'alvéole à la suite d'une avulsion, fistule muqueuse, œdème, abcès, trismus, déformation mandibulaire, hypoesthésie/paresthésie des lèvres) Au scanner : augmentation de la densité osseuse limitée à la région de l'os alvéolaire avec ou sans épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura ; persistance et/ou disparition de la corticale.
2	Nécrose osseuse apparente associée à une infection se traduisant par des douleurs et un érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent	Exposition osseuse avec symptômes cités ci-dessus. Scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal avec ou sans proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périostée, sinusite, présence d'un séquestre osseux et/ou fistule oro antrale.
3	Nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma). Conséquences possibles : fracture, fistule extra orale, communication bucco sinusienne ou bucco nasale, ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien	Exposition osseuse avec symptômes décrits antérieurement auxquelles peuvent s'ajouter une fistule extra orale, un déplacement de fragments mandibulaires, une fuite nasale de liquides. Scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.

D'un point de vue radiologique différents examens peuvent être utilisés : la scintigraphie osseuse est l'examen qui mettra en évidence une inflammation le plus précocement mais de manière non spécifique. La radiographie peut mettre en évidence l'épaississement de la lamina dura, une ostéolyse, une sclérose diffuse, un os ayant un aspect de « sucre mouillé », des dépôts osseux sous périostée, l'absence ou la mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion. Sa sensibilité reste limitée. Le « cone beam » (CBCT) est une technique tomodensitométrique utilisant un faisceau conique de rayon X moins irradiant que le scanner et qui peut être prescrit en seconde intention après le panoramique dentaire. A l'heure actuelle l'examen ayant le meilleur rendement reste le scanner : la détection des lésions étant évaluée à 96% pour le scanner contre 92% pour l'IRM et 54% pour le panoramique dentaire (137).

I.7.4. Prise en charge

L'élément central est la prise en charge des facteurs de risque et la mise en place de mesure de prévention : ce qui permet une réduction de l'incidence des ostéochimionécrose de 3,2% à 1,3% selon Ripamonti et al.(138)

Des recommandations (122,128–130,139) concernant l'instauration du dénosumab et des biphosphonates ont donc été rédigées et insistent sur la nécessité d'une consultation avec un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan buccodentaire avant l'initiation du traitement y compris chez les patients édentés porteur d'une prothèse. Le professionnel doit évaluer cliniquement l'état dentaire et prescrire un bilan radiologique (panoramique dentaire) pour évaluer la nécessité ou non de réaliser des soins. Tous soins jugés nécessaires et notamment les avulsions dentaires doivent être réalisés avant la prescription du traitement anti résorptif et la cicatrisation complète doit être obtenue (2 à 3 semaines de délai). Tout dentier inadapté doit être revu pour limiter la pression imposée aux tissus sous-jacent et créer des zones sensibles.

L'ensemble des intervenants médicaux et para médicaux ont pour mission d'informer le patient sur les risques et les bénéfices de ces traitements, d'éduquer le patient sur les mesures d'hygiène à respecter de manière rigoureuse. Un contrôle régulier par un professionnel, au minimum deux fois par an, est nécessaire afin de détecter précocement et de traiter toute pathologie dentaire.

Lors des évaluations bucco dentaires sous traitement anti résorptif, l'existence de lésions à risques doivent être immédiatement prises en charge. Il est recommandé au professionnel de la cavité buccodentaire de signaler au médecin prescripteur la nécessité de réaliser le geste pour adapter les traitements spécifiques de la néoplasie évolutive et arrêter les biphosphonates ou le dénosumab. En effet il est recommandé de suspendre le traitement anti résorptif jusqu'à cicatrisation complète dans différentes études y compris pour les biphosphonates qui ont pourtant la capacité de rester dans l'os pendant des années (122,124,128,129).

La prescription de bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine par exemple) est nécessaire avant et pendant les jours suivant l'intervention. Des antibiotiques (Amoxicilline 2 grammes par jour en deux prises ou de la Clindamycine 1200mg par jour) sont prescrits la veille de l'intervention et jusqu'à cicatrisation.

Une surveillance rapprochée est réalisée et l'accord du chirurgien-dentiste doit être obtenue avant de reprendre le traitement anti résorptif.

En cas d'ostéochimionécrose documentée une approche multi disciplinaire (chirurgien-dentiste, chirurgien maxillo-facial et oncologue) et une prise en charge conservatrice doit être

proposée dès que possible. Elle permet d'obtenir dans environ 60% à 100% des cas des résultats satisfaisants (139).

La prise en charge adaptée selon la gravité des lésions est donnée dans le tableau 10.

Tableau 10 - Prise en charge des ONJ selon le degré de gravité

Stades	Prise en charge
1-2	<p>Bains de bouche anti septiques (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène) 2 fois par jour Antalgiques de palier adapté Antibiotiques pendant 7 à 14 jours (généralement une pénicilline ; en cas d'allergie une combinaison Quinolone Metronidazole). Un prélèvement local peut être réalisé pour documenter l'infection</p> <p>En l'absence d'évolution favorable un débridement superficiel pour limiter l'irritation des tissus mous plus ou moins associé à l'élimination des séquestres osseux mobiles sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer l'os sain peut être réalisé.</p> <p>Si ces mesures ont échoué ou pour les stades 2 après deux semaines de traitement médical, un débridement chirurgical avec séquestromie est réalisé. Il doit être associé à une régularisation de tous les bords osseux qui pourraient blesser les tissus alentours. La fermeture doit être réalisée sans tension.</p>
3	<p>Une chirurgie radicale est nécessaire et doit être accompagnée de prélèvements à visée histologique (rare cas de métastases osseuses) et bactériologique.</p> <p>Un débridement avec de larges marges de résection est nécessaire pour laisser apparaître un tissu osseux sain c'est-à-dire qui saigne.</p> <p>Pour un nombre limité de patient, en présence de segments lysés étendus ou d'une fracture pathologique, une résection segmentaire de la mandibule ou une maxillectomie partielle est réalisée, associée à une reconstruction par lambeau osseux micro vascularisé (fibula) ou lambeau tissulaire régional.</p> <p>Cette prise en charge doit être proposée uniquement si elle améliore la survie et la qualité de vie sinon une prise en charge symptomatique est réalisée.</p> <p>La prise en charge chirurgicale doit être associée aux mesures antiseptiques et antalgiques décrites pour les stades 1 et 2.</p>

I.8. Case Report

Afin d'illustrer cette revue de la littérature une étude de cas est proposée.

Histoire de la maladie

Il s'agit de Mme X, patiente ayant pour antécédents médicaux un diabète de type 2 insulino-requérant difficilement contrôlé malgré un traitement comprenant de la Metformine, de l'insuline (Lantus) et du Liraglutide. Elle présentait également une insuffisance rénale modérée et une ostéoporose débutante. La patiente était ménopausée au moment du diagnostic du cancer du sein.

L'histoire de sa pathologie néoplasique a débuté en **mai 2005** à l'âge de 59 ans : découverte d'un carcinome canalaire infiltrant de grade 2 du sein gauche de type luminal B HER2 négatif.

Le traitement adjuvant a consisté en une mastectomie avec curage axillaire (pT2N1) suivi d'une chimiothérapie adjuvante type FEC 100 (5fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide) et d'une radiothérapie (45 gray (Gy) sur la paroi + aires ganglionnaires sus claviculaire et chaîne mammaire interne (CMI)). Le traitement a été complété par une hormonothérapie (Tamoxifène puis Arimidex) pour une durée de 5 ans (octobre 2005 à octobre 2010).

En **mars 2015**, soit dix ans après la prise en charge initiale, la patiente a présenté une récurrence uniquement osseuse avec localisation rachidienne et pelvienne. Le bilan de la récurrence a été complété par une IRM rachidienne pour évaluer le risque de complication neurologique (compression médullaire). Le traitement a consisté initialement en la prescription d'un **inhibiteur de l'aromatase (Létrozole)** et de la mise en route du **Dénosumab** 3 mois après le diagnostic de la récurrence. La patiente a bénéficié d'un suivi régulier odontologique et n'a pas présenté de complication liée à la calcémie.

Devant une progression hépatique en 2016, le traitement a été modifié en faveur de **l'Everolimus associé à l'Exemestane**.

En 2018, une nouvelle progression hépatique et ganglionnaire motive un traitement par **Palbociclib et Faslodex**.

Le Dénosumab a été maintenu pendant une durée de 36 mois avec un suivi régulier et a été arrêté devant l'apparition de lésions dentaires se compliquant de 2 épisodes d'ostéochimionécrose de mâchoire et n'a pas été repris depuis.

La patiente a poursuivi sa progression au niveau hépatique avec apparition d'une encéphalopathie hépatique la menant jusqu'au décès en **janvier 2019** à l'âge de 73 ans.

Concernant les complications buccales :

La symptomatologie a débuté par l'apparition de douleurs dentaires en janvier 2018. Un bilan complet a été réalisé et comprenait une consultation, un panoramique dentaire puis un dentascan [Cf figure 18]. Une avulsion dentaire a été proposée à l'issue de ce bilan en milieu hospitalier pour favoriser la surveillance. Malgré cette prise en charge, la patiente a développé une ostéochimionécrose au niveau de l'os maxillaire gauche avec une exposition osseuse facilement identifiable cliniquement [Cf image 19].

Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire malgré un traitement conservateur initial comprenant des bains de bouches anti septiques, des antibiotiques, un traitement antalgique et l'arrêt du Dénosumab.

Elle a consisté en un curetage de l'os nécrotique sous anesthésie générale avec avulsion des dents 23, 25, 26 et 27. Une régularisation de la crête osseuse résiduelle a été réalisée pour limiter l'irritation locale. L'utilisation de la boule de bichât a permis une couverture complète de

la lésion associée à un lambeau vestibulaire pour gagner en laxité et permettre une fermeture hors tension [Cf figure 20]. La patiente a bénéficié d'une alimentation entérale par sonde nasogastrique pendant quelques jours pour protéger la plaie. La prise en charge a permis de retrouver un état basal sous couvert d'une antibiothérapie.

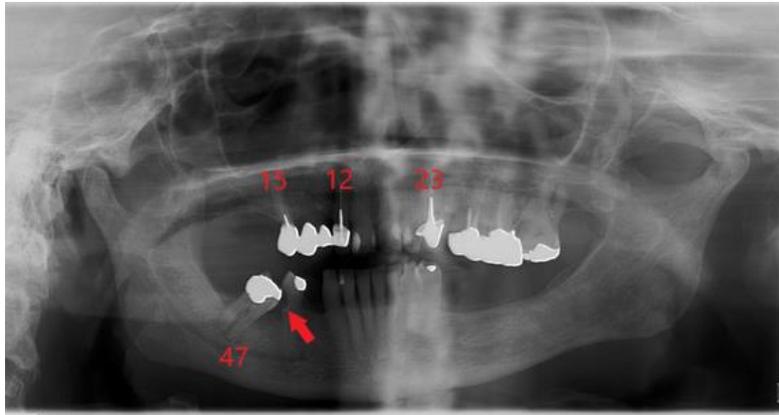


Figure 18 - Panoramique dentaire de qualité moyenne. Les dents 12 et 15 sont dépulpées et porteuses d'un bridge, sans lésions apicales visibles. Les dents 23, 25, 26 (couronnes pour les 2 dernières) sont dépulpées, sans lésions apicales clairement identifiables. La mandibule gauche est édentée. Présence d'une obturation avec un amalgame au niveau des dents 45 et 47, encoche sur 45 pouvant évoquer, soit une carie, soit une obturation radio opaque.

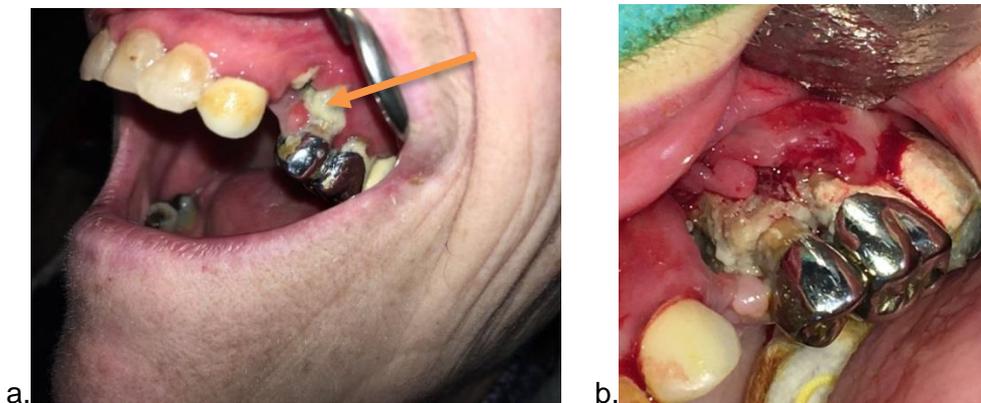


Figure 19 – Photographies réalisées au CHU de Limoges de l'exposition osseuse de la patiente (a. en consultation, b. au bloc opératoire). A) visualisation d'une ulcération de la muqueuse avec dépôts importants et exposition osseuse (flèche orange). B) Lésion nettoyée au bloc avec visualisation de l'exposition osseuse qui correspond à un grade 2 d'ostéonécrose selon la classification de l'AAOMS (122)



Figure 20 - Photographie du lit post opératoire initial. Récupération d'une muqueuse saignante avec couverture de la zone grâce à la boule de bichât et un lambeau vestibulaire.

Cependant, en septembre 2018 la patiente a présenté une nouvelle infection au niveau mandibulaire droit en regard de la dent 45. Elle a bénéficié de nouveau d'un bilan comprenant un dentascanner mettant en évidence une ostéonécrose de la mandibule droite avec début de cal osseux, s'étendant sur 35mm de diamètre antéro postérieur [Cf figure 21]. Le siège était en regard des dents 45, 46, 47, 48 avec présence d'une carie en 45.

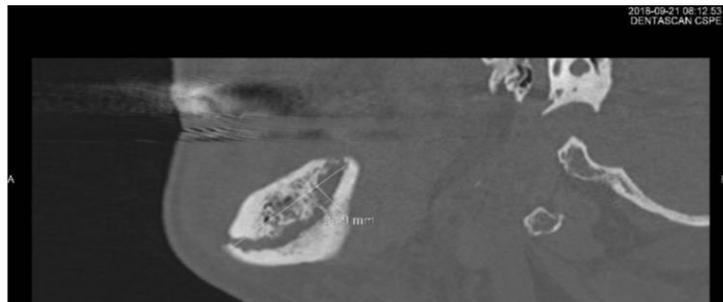


Figure 21 – Dentascanner. Visualisation d'un cal osseux de 35mm de diamètre antéro postérieur de l'os mandibulaire droit compliquant une ostéonécrose de grade 3.

De nouveau la patiente a bénéficié d'un traitement local avec antiseptiques locaux et antibiotiques afin de réduire l'inflammation locale.

Dans un second temps, elle a bénéficié d'une pelvi glosso-mandibulectomie non interruptrice par voie intra buccale. Un prélèvement a été envoyé en anatomopathologie pour éliminer la présence d'une lésion secondaire et en bactériologie pour une éventuelle adaptation de l'antibiothérapie.

L'ensemble de la prise en charge a permis une cicatrisation complète avec récupération d'une alimentation orale et avec disparition quasi complète des douleurs.

Ce cas clinique illustre parfaitement la morbidité associée à l'utilisation du Dénosumab y compris lorsque les recommandations sont suivies. Le traitement a été instauré devant l'apparition de métastases osseuses et a été poursuivi jusqu'à l'apparition d'une complication contre indiquant la poursuite du traitement en suivant les recommandations de l'ESMO (73). Elle présentait des facteurs de risque : diabète insulino-requérant, insuffisance rénale modérée et chimiothérapie concomitante (Evérolimus puis Ibrance).

D'un point de vu local, identification de 2 facteurs de risque majeur : notion d'avulsion dentaire récente pour la première ostéochimionécrose et existence d'une infection (carie) pour le deuxième épisode. La symptomatologie a été essentiellement marquée par des douleurs qui avaient nécessité l'instauration d'un traitement antalgique de palier 2.

La prise en charge réalisée sur le Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Limoges a suivi les recommandations de bonnes pratiques de l'AAOMS (122) et celles de l'association française (139) : elle a bénéficié d'un suivi régulier pour prévenir l'apparition de lésions ce qui a permis l'identification du premier évènement dentaire. L'avulsion dentaire a été réalisée sous le contrôle d'un chirurgien-dentiste hospitalier avec arrêt au préalable du traitement anti résorptif, et prévention des infections par antibiothérapie. Malgré cela, une première ostéochimionécrose est apparue et a été traitée par chirurgie locale avec débridement osseux large jusqu'à obtenir un os sain c'est-à-dire saignant. La fermeture sans tension a bien été respectée.

La 2^{ème} localisation a nécessité une intervention chirurgicale plus lourde mais qui respectait également les recommandations en vigueur.

II. Objectifs de la thèse

Du fait de son efficacité dans la prévention des évènements osseux, le dénosumab est couramment utilisé et tend à remplacer le zolédronate pour des questions pratiques. Les deux effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont l'hypocalcémie et l'ostéochimionécrose (121). Ces 2 effets ont la particularité de pouvoir être prévenus et traités précocement pour limiter leur impact. L'ostéochimionécrose de mâchoire est responsable d'une altération de la qualité de vie en lien avec des douleurs, un impact sur l'image corporelle en cas de grade élevé et un impact sur la survie si les traitements néoplasiques doivent être suspendus le temps du traitement spécifique (140–142). Son incidence est estimée entre 1 et 7% ce qui, au vu des conséquences fonctionnelles, est relativement élevé (118,120,121). Cette molécule a été mise sur le marché récemment (janvier 2011) ce qui sous-entend un recul limité pour le suivi et la gestion des différents évènements indésirables. Même si les études ont montré un profil de tolérance sensiblement identique aux autres anti résorptifs osseux (118,120,121), leurs caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques diffèrent.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer, en situation de vie réelle, les modalités d'utilisation du dénosumab et ses effets secondaires chez des patients traités pour un cancer du sein métastatique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les mesures encadrant la prescription, le suivi de ce dernier. Enfin, nous souhaitons évaluer la prise en charge réalisée en cas d'identification d'une complication liée directement à la prescription de cet anti résorptif avec notamment les ostéochimionécroses de mâchoire.

Pour répondre à ces objectifs, une étude observationnelle, rétrospective, se basant sur les données en vie réelle des patients suivis au CHU de Limoges a été conduite. Les données ont été analysées sur une période de six ans : de 2011 (date de mise sur le marché en France) à 2017.



III. Matériel et méthode

III.1. Identification des patients

Les données des patients présentant un cancer du sein ont été analysées car il s'agit d'un cancer avec des métastases qui sont très ostéophiles (3,73). De plus, le développement de nouvelles molécules associé à l'amélioration des techniques de surveillance, de radiothérapie ont également permis d'améliorer le pronostic des patients y compris au stade métastatique (5,6,67).

L'ensemble de ces données explique qu'il est d'ordre de santé publique de respecter la qualité de vie de ces patients et de diminuer le nombre d'hospitalisation génératrice de surcouts (74,92). La gestion des complications liées à l'apparition des métastases osseuses possède un potentiel important pour y parvenir.

L'identification des patients était fondée sur les données du codage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) en ciblant deux caractéristiques : le diagnostic C509 (cancer du sein) et le C795 (métastase osseuse) sur une période de six ans (2011 à 2017). Cette méthode permettait uniquement d'identifier les patients ayant bénéficiés d'une hospitalisation pendant la période définie ; elle ne permettait pas d'extraire les données des patients qui étaient suivis en ambulatoire.

Les données cliniques et paracliniques ont été obtenues par consultation des dossiers médicaux informatisés ainsi que les versions papiers qui étaient conservées dans les archives du CHU.

Les données ont été collectées conformément aux lois françaises sur la bioéthique. Elles sont issues de la base régionale de tumeurs solides BRTS validée par le comité d'éthique (N° 200-2016-14).

Le caractère non interventionnel de cette étude ne nécessitait pas l'obtention d'un avis spécifique auprès du comité d'éthique.

Les critères de la population qui a été étudiée sont listés dans le tableau 11.

Tableau 11 - Critères d'inclusion / exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Patients de plus de 18 ans	Erreur de codage PMSI
Traitement par Dénozumab (≥ 1 injection)	Données manquantes en nombre trop important
Primo diagnostic de cancer du sein métastatique avec lésions osseuses prouvées à l'imagerie (scanner en fenêtre osseuses et/ou scintigraphie osseuses et/ou IRM rachidienne et/ou TEP-TDM)	Absence d'injection de Dénozumab quel que soit le statut vis-à-vis des autres anti-résorptifs osseux
	Antécédents de néoplasie autre que le cancer du sein à l'exception des cancers basocellulaires superficiels.

L'existence de métastases et notamment osseuses, se basait sur les données de l'imagerie : scanner en fenêtre osseuse et/ou la scintigraphie osseuse et/ou le TEP scanner.

III.2. Données clinico-pathologiques

Les données socio-démographiques des patients étaient issues des données administratives des patients (date de naissance), des données du dossier patient : antécédents médicaux et chirurgicaux (existence d'une ostéoporose, de néoplasies autres), date du diagnostic initial.

Les caractéristiques histologiques reposaient sur les données du laboratoire d'anatomopathologie rattaché au lieu de la biopsie ; majoritairement du laboratoire du CHU de Limoges.

- Le compte rendu anatomopathologique donnait la classification de base selon les critères histologiques reconnus internationalement (143) et le grade (17).
- Le statut hormonal était déterminé à partir des données de l'immunohistochimie selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du College of American Pathologists (22). Le seuil de positivité était fixé à 10% ou plus selon les recommandations Européennes.
- Le statut HER2 était déterminé par immunohistochimie et vérifié par FISH en cas de résultat équivoque et pour tous les statuts HER2 deux croix (23).
- L'évaluation du KI67 réalisée à partir de l'immunohistochimie avec distinction en deux groupes : élevé si $\geq 20\%$ ou faible si $< 20\%$ en se basant sur les recommandations de St Gallen (28).
- Selon les données histopathologiques recueillies, les lésions étaient classées en luminal A, luminal B (HER2 positif ou négatif), HER2 et triple négatif.

- L'extension anatomique des lésions primitives se fondait sur la classification TNM telle qu'elle était définie par le comité américain de l'année (17,144).

III.3. Prise en charge thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique au moment du diagnostic, les données ont été séparées selon que le traitement concernait des stades localisés ou localement avancés versus les stades métastatiques d'emblées.

Les traitements proposés correspondaient aux référentiels correspondants au moment du diagnostic. Une distinction a été faite pour la chirurgie entre mastectomie et tumorectomie. Les caractéristiques du dossier de radiothérapie (dose délivrée, technique employée) n'ont pas été relevées. L'hormonothérapie était adaptée au statut hormonal de la patiente mais n'a pas été relevé de manière spécifique.

La prise en charge des métastases osseuses consistait, pour les fractures des os longs en une chirurgie (prothèse, clou) ; pour le rachis, en une radiologie interventionnelle (cimentoplastie) ou une prise en charge chirurgicale (laminectomie). Une radiothérapie seule ou associée à la chirurgie était proposée. Le détail des techniques employées n'a pas été inséré dans les données de l'article.

Les données recueillies concernant le dénosumab comprenaient : la date à laquelle il a été instauré, la date à laquelle il a été stoppé permettant de calculer la durée d'exposition ; le motif de mise en route ; l'existence d'un traitement anti résorptif osseux antérieur ; la survenue ou non de complications ; le motif d'arrêt.

III.4. Ostéochimionécrose

L'identification de complications dentaires reposait sur les données des denta-scanners et des dossiers patients non informatisés du service d'odontologie disponibles sur le CHU de Limoges. Les données de suivi par le dentiste en ville n'étaient pas accessibles. L'existence ou non d'un suivi à l'extérieur reposait donc uniquement sur les données relevées dans le dossier personnel par les différents intervenants.

Les classifications proposées par Rugiero et al. (135) et Bedogni et al. (136) n'étaient pas précisées dans les dossiers, l'existence d'une ostéochimionécrose ou non reposait donc uniquement sur les données de l'imagerie et l'appréciation du spécialiste.

La prise en charge était réalisée par les chirurgiens-dentistes ou les stomatologues du CHU selon la technique nécessaire.

III.5. Analyse statistique

La description des variables quantitatives a été exprimée en nombre, médiane, minimum et maximum. Quant aux variables qualitatives elles ont été exprimées en nombre et en pourcentage.

IV. Résultats

Article soumis à BMJ (British Medical Journal) supportive and palliative care.

Le 27/08/2019

In current practice, what use of denosumab in metastatic breast cancer?

Clementine Peyramaure ¹, Sophie Leobon ¹, Julie Usseglio ², Julia Pestre ¹, Anissa Zitouni ³, Joël Brie ², Nicole Tubiana-Mathieu ¹, Elise Deluche ¹

¹Department of Medical Oncology, University Hospital, Limoges, France

²Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital, Limoges, France.

³Department of Odontology, University Hospital, Limoges, France.

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women, ahead of both colorectal and pulmonary cancers, with 1.7 million new cases diagnosed worldwide each year (1-4). The preferential metastatic site of many tumours, with 70% of patients with metastatic breast cancer, is bone metastases (5-8). The strong preference for the axial skeleton and pelvis responsible for complications are grouped under the term skeletal-related events (SRES), which encompasses pathological fractures, the need to use radiation therapy or surgery, spinal cord compression, and hypercalcemia (9). It is relatively common in breast cancers (10); a multidisciplinary approach involving surgeons, radiotherapists, interventional radiologists, and oncologists is therefore required.

According to international recommendations, (73,93,95,145), with no preference between drugs (9,11-13). Anti-resorptive therapy should be initiated as soon as lesions are identified using either a bone-window scanner or magnetic resonance imaging (MRI) (in addition to the bone scan) (14) and maintained for at least one year or until the patient's general condition deteriorates. Trials evaluating the effectiveness of denosumab compared with zoledronate showed a broadly equivalent toxicity profile, characterised by hypocalcemia, osteochemionecrosis, musculoskeletal pain, and other symptoms (15-17). Despite its low cumulative incidence, osteochemionecrosis is one of the most commonly cited side effects of both drugs due to its high morbidity, estimated at 2.5% (adjusted to the number of years of exposure) over an average of 19.1 months (17).

To our knowledge, few studies have examined the management of denosumab including the initiation, monitoring, and treatment of adverse effects associated with denosumab outside of clinical trials (17-19) Here, we sought to evaluate the full spectrum of denosumab-related management in patients with metastatic breast.

Materials and methods

This retrospective observational study was conducted at our University Hospital between 2011 and 2017 using data from patients with metastatic breast cancer whose cancer had at least bone metastasis and who had received denosumab. The date of first authorisation for

denosumab was in July 2011 in France, starting point of this study. We stopped the inclusion in 2017 to evaluate a least two potential years of treatment.

Patient identification was based on data codes from the Program for Medicalisation of Information Systems (PMSI) targeting two characteristics: C509 diagnosis (breast cancer) and C795 (secondary bone metastases). Using this method, we were able to identify patients who had been hospitalised in the medical oncology department over the period of inclusion. The associated inclusion criteria were: (1) patients over 18 years of age, (2) receiving at least one injection of denosumab, (3) metastatic breast cancer with bone lesions proven by imaging or biopsy.

The exclusion criteria were: (1) a diagnostic coding error, (2) the absence of denosumab injection, (3) lack of essential clinical data directly related to the study, (4) a history of cancers other than breast cancer, (5) and the absence of bone metastases. Clinical and paraclinical data were obtained by consulting medical records. All records were collected in accordance with French bioethics laws. Patient data were derived from the regional database of solid tumours (BRTS), with approval from the Ethics Committee (N ° 200-2016-14). The non-interventional nature of this study did not require specific oversight from the Ethics Committee.

The clinico-pathological data included: (1) the socio-demographic data of patients (age at the time of initial diagnosis), (2) the characteristics of the initial tumour (histological type, grade, hormonal receptors and HER2, Ki67 evaluation, lymph node invasion), molecular classification according to the recommendations of St. Gallen (20), (3) initial treatment type (chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, surgery), (4) the characteristics of metastases (localisation, number, management), (5) and all data directly related to denosumab therapy (initiation time, average time of treatment, number and type of complications attributable to care, and treatment). Histological data of the primary tumor were considered for patients with secondary metastases. In the case of an initial metastatic tumour, the histology of the metastasis or breast tumour was taken into account.

The classification of the primitive lesions was based on the 8th edition of the TNM classification as defined by the American Committee of 2017(21). HER2 status was determined based on protein expression by immunohistochemistry (IHC), supplemented by an *in-situ* hybridisation technique used to identify possible amplification of the gene in the event of equivocal results (22). The diagnosis of osteonecrosis of the jaw was provided by professionals in the oral cavity (dental surgeon or maxillofacial surgeon) according to the criteria defined by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS 2014) (23).

Quantitative variables are expressed as number, median, minimum, and maximum, while qualitative variables are expressed as number and percentage.

Results

Of the 382 patients screened at the University Hospital of our centre, 147 patients met the eligibility criteria for inclusion in this study, with a median age of 56 years (26-85). Among them, two patients were male. Sixty-six percent of patients were post-menopausal at the time of diagnosis.

Initial characteristics of the population and treatment

Forty-five patients (30.6%) had metastases at the time of initial diagnosis and 102 had secondary metastases (69.4%). Tumours were predominantly classified as T2 (n = 64, 47.0%), invasive ductal carcinoma type (n = 125, 86.2%), luminal B HER2 negative (n = 71, 55.0%), grade II (n = 78, 60.4%) and an expression of Ki67 > 20% (n = 53, 58.9%) (Table 1).

For stage I-III breast cancer, most patients had adjuvant therapy with chemotherapy (n = 55, 56.7%), 85 had adjuvant radiotherapy (87.6%), and/or 84 endocrine therapy (86.5%). Patients

were similarly treated by tumourectomy (n = 48) or mastectomy (n = 46) in the absence of metastases (Table 2)

Metastatic characteristics of the population

Median time to first metastasis was 65 months (8-334) whereas it was 90 months for the first bone metastasis (10-197). A majority of patients received chemotherapy (n = 82, 55.8%) and/or endocrine therapy (n = 105, 71.4%) associated or not with targeted therapy, on first line treatment. Surgery and radiotherapy on the breast were achieved in 23 cases (15.6%) for each of them. Localised treatment as vertebroplasty for spinal metastasis and/or an analgesic treatment by radiotherapy were performed in 31 cases (21.0%) and 65 cases (44.2%) respectively (Table 2).

Thirty-two patients (21.7%) presented only bone metastasis. The most common site was the spine (n = 134, 91.2%) (Table 3). MRI was realised in nearly 80% of cases to clarify spinal lesions and to investigate complications. Fifty-one patients (34.7%) received denosumab in case of one to three bone metastasis sites while 96 patients (65.3%) had more than three bone metastasis sites.

The median follow-up of all patients was 77 months (12-423).

Use of denosumab for the 147 patients

The median time to initiate treatment with denosumab following discovery of bone lesions was 4 months (0-117). The main reasons to initiate denosumab were pain at the time of diagnosis (n = 73, 52.8%) then the presence of bone metastasis without pain (n = 39, 28.2%) and replacement after another biphosphonate (n = 25, 18.2%) (Table 4). Patients were switched to denosumab in replacement of standard bisphosphonate treatment (Lytos, clastoban, or Zometa) for practical reasons or as a result of poor tolerance.

Within the studied population, odontological monitoring data were only reported for 78 patients (53.0%), with data from the University Hospital of our centre' consultations identified for 51 patients of them (65.3%). However, despite this absence of odontological monitoring data, all files reported that denosumab treatment was initiated after a dental assessment.

Once established, denosumab was continued for a median duration of 19 months (0 -58).

Thirty-five complications were reported (23.8%) and 24 led to stop denosumab (16.3%). The median time before complications was 15 months (2-41), and 30 months (5-41) for osteonecrosis. Dental lesions that did not meet the definition of osteonecrosis (absence of bone exposure) were reported in 12 cases (8.1%) and 8 of cases (5.5%) reported osteonecrosis of the jaw (Table 4). Among patients with dental lesions complications, including osteonecrosis, six patients received exclusively non-surgical care (antiseptic mouthwash, antibiotics, close monitoring), and four patients received local care with superficial surgery (dental avulsion and debridement). Two patients required radical surgery including a partial maxillectomy with closure of an oral communication sinus using a flap of cheek adipose tissue and a debridement. In all cases of dental lesions, denosumab has been definitively stopped.

The treatment was stopped definitively in 94 cases (63.9%): alteration of the general condition leading to death was the most common cause (n = 45), 24 cases due to complications (16.3%), 7 cases after two years of treatment (decision of practitioner) and 7 cases after patient choice without reason being known.

Discussion

This study represents the first real world study evaluating practices related to the use of denosumab in patients with bone metastatic breast cancer. The average time between the discovery of bone lesions and the initiation of denosumab was 4 months, which usually corresponded to the time required to perform an odontological assessment and to carry out

the appropriate care. The primary reason for initiating denosumab treatment was the present of pain then the presence of bone metastasis, consistent with the recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO) (9,24).

Interestingly, the majority of patients treated with denosumab had more than three metastatic bone sites, which would suggest that physicians tend to initiate treatment for a more aggressive metastatic disease, which is maybe to be due to the shorter expected duration of treatment. On the other hand, in the case of a single lesion, physicians hope to have a longer survival and delay the initiation of treatment for fear of complications.

The incidence of osteonecrosis in this study (5.5%) was similar than in previous trials, with an estimate gap of 1-7% (15-17). On the other hand, the average time of occurrence was the same as that of previous reports (30 months vs 4 - 30 months) (17, 25-27). However, the absence of reported stomatological follow-up data and the absence of an appropriate classification of osteonecrosis in the medical records could lead to a suspicion of a higher prevalence of osteonecrosis. In medical records, osteonecrosis diagnosis was only reported as : "existence or absence", as opposed to the AAOMS criteria which describe 4 stages (23) and sometimes non-osteonecrosis dental injuries has been considered as osteonecrosis. A classification still has been validated by AAOMS based on data from Ruggiero *et al.* (28) to which radiologic characteristics may be linked, according to Bedogni *et al.* (29) but no practitioner records it in the file. This could lead to a suspicion of a higher incidence of side effects due to inconsistencies in grading. As a consequence, it impacts on the continuation of denosumab therapy. In case of dental complications, patients received symptomatic treatment and conservative management with the exception of a handful of extreme cases, consistent with international best practices recommendations (23, 30-33). However, all patients stopped denosumab and dental complications was the second cause of ending treatment even if it was not maybe not necessary. For example, for stages 0 and 1, continued denosumab treatment is feasible. This study highlighted that the professional contact between oncologists and dentists/stomatologists is to improve as evidenced by the lack of documentation of complications and information on their classification that can be a risk for patients.

In case of dental complications, patients received symptomatic treatment and conservative management with the exception of a handful of extreme cases, consistent with international best practices recommendations (23, 30-33). However, most patients need to stopped denosumab and dental complications was the second cause of ending treatment.

Several patients had received another anti-resorptive treatment prior to the initiation of denosumab, which may have influenced our results. Unlike denosumab, whose half-life is estimated at ~32 days (34), bisphosphonates have been shown to persist in bone tissue for months or even years. The duration of exposure, number of injections, and the cumulative dose associated with these anti-resorptive agents are also significant factors influencing the incidence of osteonecrosis of the jaw (16).

The average duration of treatment with denosumab was higher than the study conducted by Amgen between February 2013 and January 2014 considering chemistries data, regardless of tumour type (18.6 months vs 10 months) (Amgen investigation from February 2013 to January 2014 with 7300 chemistries covering 1201 patients). At one year, half of the patients stopped the treatment with denosumab in Amgen study. However, our duration of treatment with denosumab was similar to the median duration in clinical trials (19.2 months) (17).

In this study, only data from the PMSI coding system were used to identify patients receiving denosumab treatment, which implies that they were hospitalised at least once, leading to a potential bias in patient selection. However, there is no way to monitor the use of this drug outside of such a setting, even in cases with significant side effects. Another limitation of this study was the lack follow-up data once patients were discharged from the hospital. Especially since by direct follow up, it has been proved that prevention and early care of local risk factors

(periodontal inflammation, dental avulsion, infections) could reduce incidence of complication significantly (decrease in incidence from 3.2% to 1.3%) (35). Furthermore, two previous studies (15, 16), which suggested a tendency towards the superiority of denosumab over the former gold standard (zoledronic acid) in the prevention of bone events, required close monitoring of these parameters in a manner that was not possible over the study duration used here.

Conclusions

The decrease in bone events is an important public health objective since they are responsible for a 32% increase in the risk of death (36), a decrease in the quality of life (37), and an increase in costs related to their support (5). Both denosumab and bisphosphonates are recommended by major international medical organisations due to their efficacy in treating bone metastatic cancers. The data presented here strongly support such a finding, though the impact of this study is limited due to insufficient training of medical personnel, as well as difficulties encountered between the city and hospital. Given the increased incidence of osteonecrosis of the jaw, there remains a real need to improve the delivery and follow up of these treatments. As previously noted the professional contact between oncologists and dentists/stomatologists was deficient: lack of proper classification in medical records, lack of stomatological follow-up data, early discontinuation of treatment in some cases. Based on these observations, it may be necessary to establish a patient follow-up booklet to be distributed at the time of diagnosis to guide long-term patient care. This booklet would include basic prevention information, as well as information to guide discussions with dentists regarding the detection and care of complications. Suggested follow-up with city practitioners would include two yearly consultations in the absence of symptoms. Additional real-world studies will be necessary to manage use of these medications more effectively in an ambulatory medical environment.

References

1. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *The Breast*. juin 2018;39:131-8.
2. Le cancer du sein [Internet]. institut national du cancer; 2018 [cité 28 juill 2018]. Disponible sur: www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein
3. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique.
4. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
5. Félix J, Andreozzi V, Soares M, Borrego P, Gervásio H, Moreira A, et al. Hospital Resource Utilization and Treatment Cost of Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Breast or Prostate Cancer: Estimation for the Portuguese National Health System. *Value in Health*. juin 2011;14(4):499-505.
6. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 15 oct 2006;12(20):6243s-9s.
7. Henderson MA, Danks JA, Moseley JM, Slavin JL, Harris TL, McKinlay MR, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein Production by Breast Cancers, Improved Survival, and Reduced Bone Metastases. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 7 févr 2001;93(3):234-7.
8. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities: Metastasis. *Nature Reviews Cancer*. août 2002;2(8):584-93.
9. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 1 sept 2014;25(suppl 3):iii124-37.
10. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89(2):363-8.
11. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 20 mars 2011;29(9):1221-7.
12. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 10 déc 2017;35(35):3978-86.
13. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fournier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. août 2013;11(suppl 3):S-1-S-50.
14. Van Poznak CH, Von Roenn JH, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update: Recommendations on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice*. mars 2011;7(2):117-21.
15. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *European Journal of Cancer*. nov 2012;48(16):3082-92.
16. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology*. 10 déc 2010;28(35):5132-9.

17. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Supportive Care in Cancer*. janv 2016;24(1):447-55.
18. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical Oral Implants Research*. mars 2016;27(3):367-75.
19. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. avr 2014;52(4):308-13.
20. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. sept 2013;24(9):2206-23.
21. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Updates to the AJCC Breast TNM Staging System: The 8th Edition. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 8 juill 2017;67(4):290-303.
22. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. févr 2014;138(2):241-56.
23. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. oct 2014;72(10):1938-56.
24. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Annals of Oncology*. 18 sept 2014;25(10):1871-88.
25. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*. juin 2018;26(6):1905-15.
26. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*. mai 2012;23(5):1341-7.
27. for the MASCC Bone Study Group, Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. févr 2019;27(2):383-94.
28. Ruggiero SL. Diagnosis of BRONJ. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. sept 2009;67(9):2-3.
29. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis*. sept 2012;18(6):621-3.
30. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2016;6(2):97.
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: osteonecrosis of the jaw: report from the international onj task force. *Journal of Bone and Mineral Research*. janv 2015;30(1):3-23.

32. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*. janv 2017;20(1):8-24.
33. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques). *Recommandations de Bonne Pratique*. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale; 2013.
34. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. nov 2015;27(4):489-96.
35. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*. janv 2009;20(1):137-45.
36. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 15 oct 2007;110(8):1860-7.
37. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 1 avr 2005;16(4):579-84.

Tables

Table 1. Clinico-pathological characteristics at initial diagnosis

Clinico-pathological characteristics	N = 147
Median age (years) at diagnosis (min-max)	56 (26-85)
Sex, n (%)	
Women	145(98.6)
Men	2 (1.4)
Menopausal status, n (%) by excluding males	n=145
Yes	96 (66.2)
No	49 (33.8)
Histological type, n (%)	n = 145
Invasive ductal carcinoma	125 (86.2)
Invasive lobular carcinoma	20 (13.8)
Hormonal status, n (%)	n = 143
Positive ER, negative PR	27 (18.9)
Negative ER, positive PR	1 (0.7)
Positive ER, positive PR	99 (69.2)
Negative ER, negative PR	16 (11.2)
HER2 status, n (%)	n = 140
Positive	21 (15.0)
Negative	119 (85.0)
Ki67, n (%)	n = 90
<20	37 (41.1)
≥20	53 (58.9)
Subtype classification, n (%)	n = 129
Luminal A	28 (21.8)
Luminal B HER2 negative	71 (55.0)
Luminal B HER2 positive	14 (10.9)
HER2 positive	5 (3.8)
Triple negative	11 (8.5)
Grade, n (%)	n= 129
I	6 (4.6)
II	78 (60.4)
III	45 (35.0)
Tumour size, n (%)	n = 136
T1	34 (25.0)
T2	64 (47.0)
T3	18 (13.2)
T4	20 (14.8)
Metastatic at diagnosis	
Yes	55 (30.6)
No	102 (69.4)

ER: oestrogen receptor, PR: progesterone receptor

Table 2. Treatment at the initial diagnosis for stage I-III and for stage IV

Treatment at the initial diagnosis for stage I-III, n (%)		n = 102
Neoadjuvant chemotherapy		
Yes		27 (26.5)
No		75 (73.5)
Surgery		
Tumourectomy		48 (47.1)
Mastectomy		46 (45.1)
No surgery		8 (7.8)
Adjuvant treatment, n (%)		n = 97
Chemotherapy		
Yes		55 (56.7)
No		42 (43.3)
Radiotherapy		
Yes		85 (87.6)
No		12 (12.4)
Endocrine therapy		
Yes		84 (86.5)
No		13 (13.5)
Treatment in metastatic setting, n (%)		N = 147
Chemotherapy +/- Targeted therapy (bevacizumab, HER2 therapy)		
Yes		82 (55.8)
No		65 (44.2)
Endocrine therapy +/- Targeted therapy (bevacizumab, CDK4/6 inhibitor...)		
Yes		105 (71.4)
No		42 (28.5)
Breast surgery		
Yes		23 (15.6)
No		124 (84.4)
Metastatic site surgery (vertebroplasty for spinal metastasis...)		
Yes		31 (21.0)
No		116 (79.0)
Breast radiotherapy		
Yes		23 (15.6)
No		124 (84.4)
Metastatic site radiotherapy		
Yes		65 (44.2)
No		82 (55.8)

Table 3. Distribution of Metastases

Metastatic sites, n (%)	N = 147
Spine	134 (91.2)
Upper limb	24 (16.3)
Lower limb	51 (34.7)
Number of metastatic sites	
1 to 3	51 (34.7)
> 3	96 (65.3)
Only bone metastasis	32 (21.7)
Brain metastasis	62 (42.2)
Liver metastasis	62 (42.2)
Lymph node metastasis	68 (46.3)
Lung and pleura metastasis	65 (44.2)

Table 4. Causes motivating the initiation of denosumab therapy and denosumab-induced complications

Causes motivating the initiation of denosumab therapy, n (%)		N = 138
Presence of bone metastases with symptoms		73 (52.8)
Presence of bone metastases without symptoms		39 (28.2)
Switch from another bone resorptive treatment		25 (18.2)
Clinical trial		1 (0.8)
Denosumab complications, n (%)		N = 147
Yes		35 (23.8)
Non-osteonecrosis dental injuries		12 (8.1)
Osteonecrosis		8 (5.5)
Refractory hypocalcaemia		8 (5.5)
No reported		7 (4.7)
No		112 (76.2)

V. Discussion

V.1. Objectifs et résultats

V.1.1. Résultats concernant l'objectif principal.

Cette étude avait pour originalité d'étudier des patients en situation de vie réelle, c'est-à-dire non sélectionnés sur leur état général, leurs comorbidités, le nombre de lignes antérieures reçues ou la notion d'un traitement antérieur par biphosphonate. A notre connaissance la majorité des publications réalisées se basaient sur les patients inclus dans les 3 grandes études qui ont permis de valider l'utilisation du dénosumab (110,114,120).

Concernant les modalités de mise en route du traitement, notre étude montrait que le dénosumab était débuté devant l'apparition de métastases osseuses généralement symptomatiques (n = 73, 52.8%) et ce dans un délai de 3,8 mois. Actuellement les traitements anti résorptifs sont recommandés par les sociétés savantes dès l'apparition de métastases osseuses dans les pathologies malignes solides, à l'exception du cancer de la prostate où l'indication est posée en cas d'hormono-résistance (73,93,95).

On peut supposer que les praticiens mettaient en route le dénosumab à des stades plus avancés ou sur des maladies plus agressives afin de limiter la durée d'exposition qui est reconnue pour être un facteur indépendant prédisposant aux complications (124).

Le délai entre la découverte des métastases osseuses et la mise en route du dénosumab correspondait par ailleurs à la réalisation du bilan dentaire par des professionnels en ville ou au sein du CHU. Le praticien en charge du patient avait obtenu l'accord d'un chirurgien-dentiste de manière systématique avant l'instauration du traitement. Ceci était nécessaire car la prise en charge préalable de tout foyer infectieux ou facteurs pouvant favoriser l'apparition de sites inflammatoires chroniques est recommandée pour limiter l'incidence des ostéonécroses (100,106,138). De ce fait il est recommandé par les différentes institutions, ce qui implique que le temps avant mise en route du dénosumab est incompressible (122,128,129,139).

Le dénosumab est la dernière molécule développée dans cette indication et, même s'il n'existe pas de recommandations pour la préférer aux biphosphonates, elle semble vouloir prendre la première place dans la prise en charge des patients métastatiques. Cette tendance se base sur des chiffres qui montrent une supériorité du dénosumab (de manière non significative) par rapport à l'acide zolédronique dans la prévention des événements osseux (118). Certains auteurs ont également décrit une amélioration du contrôle des douleurs et donc de la qualité de vie chez les patients traités par dénosumab plutôt que zolédronate (146,147). L'absence

d'adaptation aux valeurs de la fonction rénale est également un argument supplémentaire en sa faveur.

V.1.2. L'ostéonécrose de la mâchoire

Le taux d'ostéonécrose a été évalué à 5,5% ce qui correspond aux données de la littérature qui l'évalue entre 1 et 7% (118,120,121). Le délai d'apparition était de 30 mois en moyenne, ce qui était plutôt tardif tout en restant dans les limites données par les publications (121,131,132). L'exposition était pourtant plus longue que les valeurs retrouvées par AMGEN lors d'une étude menée entre février 2013 et janvier 2014 (18.6 mois versus 10 mois) (Amgen investigation from february 2013 to January 2014 with 7300 chemistries covering 1201 patients).

Il faut noter que dans 18.2% des cas, il faisait suite à un autre traitement anti résorptif (clastoban, zométa...). Cette modification de traitement était justifiée par deux études ayant prouvées que le dénosumab conservait son efficacité y compris après l'utilisation d'un biphosphonate (119,121).

Dans une population où la survie augmente, y compris au stade métastatique, le maintien de la qualité de vie, la diminution du nombre d'hospitalisation et donc du cout de prise en charge devient primordiale. Cette qualité de vie semble améliorée en cas de prévention des SREs par l'utilisation des traitements anti résorptifs mais cela est sans compter sur la survenue des effets indésirables qui leurs sont imputables (hypocalcémie réfractaire et ostéochimionécrose de mâchoire principalement).

Une étude s'est intéressée à l'impact des ostéochimionécroses de mâchoire et a montré qu'il était significativement corrélé à des difficultés liées à l'alimentation avec un risque augmenté de dénutrition, à une atteinte de l'image corporelle et donc à une répercussion sur l'humeur. Il a également été prouvé qu'il était proportionnel à la sévérité de la nécrose (140). Des résultats identiques sont retrouvés dans la littérature quel que soit l'indication pour la prescription des biphosphonates (141,142).

Ces effets indésirables sont responsables d'une méfiance avec un conseil pour stopper sa prescription dans l'ostéoporose par la Revue Prescrire malgré des posologies inférieures et un taux de complication moindre (148). Cette recommandation n'est toutefois pas reprise par le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) (149).

Ces données montrent l'importance de savoir prévenir, dépister précocement les effets indésirables liés au traitement (138). Cette prévention passe essentiellement par la formation des différents intervenants et surtout par l'information des patients.

La prise en charges des lésions répondait aux recommandations de la société française de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale puisque la majorité ont bénéficiés d'un traitement non invasif (bains de bouche anti septiques associés à une antibiothérapie systémique) (139). Seulement deux patients ont bénéficié d'une chirurgie lourde avec reconstruction. L'ensemble des patients présentant une complication orale avaient arrêté de manière définitive les traitements anti résorptifs.

V.1.3. Gestion des autres effets secondaires

Une hypocalcémie réfractaire était observée dans des proportions identiques à l'ostéochimionécrose (n= 8, 5.5%) malgré la supplémentation par calcium vitamine D. Une prise de sang devait être faite de manière systématique avant toute injection du produit mais n'était pas retracée. Il peut donc se poser la question de la réelle vérification de la valeur avant l'injection du produit par l'infirmière à domicile et de l'adaptation systématique de la supplémentation par le médecin.

Le traitement avait été stoppé de manière définitive chez 94 patients (63.9%) ; dans la majorité des cas la raison de cet arrêt était l'altération de l'état général conduisant au décès des patients (n=45). Vingt-quatre patients avaient arrêtés le traitement suite à des complications, 7 avaient décidé de la stopper pour des raisons personnelles et pour 7 autres la prescription n'avait pas été reconduite car ils avaient été exposés pendant 2 ans avec une maladie osseuse stable.

La durée du traitement n'est pas clairement définie dans les recommandations bien que les données montrent une relation étroite entre durée et dose cumulée avec la survenue des ostéonécroses (120,132).

Du fait de son mode d'action le dénosumab n'est pas incorporé dans la matrice osseuse contrairement aux biphosphonates et donc ses effets sur la densité osseuse sont réversibles (150,151). Cette propriété peut présenter un avantage : en cas de lésion avec nécessité de soins dentaires il semble préférable de suspendre les injections jusqu'à cicatrisation comme le recommande les institutions avec un réel intérêt que l'on ne retrouve pas avec les biphosphonates. L'inconvénient évident est la disparition de son effet en cas d'arrêt ce qui sous-tend la nécessité de poursuivre au long court les injections chez les patients métastatiques.

Les rhumatologues se sont intéressés aux répercussions de l'arrêt du traitement dans le cadre de l'ostéoporose afin de voir si une recrudescence des fractures ostéoporotiques était observée à l'arrêt du traitement. Les données sont plutôt contradictoires mais sont toutes en accord avec le fait que les bénéfices sur la densité osseuse sont totalement réversibles (152,153).

Une désescalade de dose pourrait être une solution pour maintenir le bénéfice tout en limitant le cumul de dose et donc la survenue des effets indésirables. A notre connaissance aucune étude n'a étudié cette possibilité.

V.1.4. Attitude pour prévenir et gérer les complications

La prévention des complications doit être au centre des préoccupations car elles permettent de diminuer de manière significative la survenue d'évènements indésirables graves (138). Ce d'autant plus que la prévention passe par des règles hygiéno-diététiques simples (hygiène buccodentaire, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, supplémentation vitaminique), une surveillance essentiellement clinique. Un rendez-vous avec un dentiste est préconisé tous les 6 mois afin de détecter le plus précocement possible les lésions pouvant dégénérer vers une ostéonécrose (122,128–130,139).

En cas de douleur ou de signes cliniques évoquant une ostéochimionécrose les patients doivent bénéficier d'une consultation avec un spécialiste pour une prise en charge précoce avec suspension du traitement.

Cette prise en charge doit être adaptée au grade des lésions et doit être conforme aux recommandations (122,139) ce qui sous-entend une formation des chirurgiens-dentistes.

Le traitement pourra généralement être repris après cicatrisation des lésions pour les grades 1 et 2 et ce après concertation avec le médecin prescripteur. Pour les grades 3 les données sont contradictoires et ne permettent pas de formaliser des conclusions sur la marche à suivre (139).

Le principe de prise en charge repose essentiellement sur une diminution de l'inflammation locale dans un premier temps en ayant recours à des bains de bouche antiseptiques, une antibiothérapie puis par des gestes locaux conservateurs. La prise en charge des grades 3 imposent des chirurgies lourdes avec des répercussions fonctionnelles et sur l'intégrité physique générant une altération franche de la qualité de vie. D'où l'importance d'une prise en charge préventive.

V.2. Biais et limites de l'étude

La première limite de cette étude tient au fait que les données de cette étude étaient issues des données du PMSI : seuls les patients qui ont été hospitalisés sur la période de suivi ont été inclus. Les patients qui bénéficiaient uniquement d'un suivi ambulatoire n'ont pas été pris en compte. Ceci peut constituer un biais de sélection.

Même si le taux d'ostéonécrose est comparable aux données habituellement décrites, nos chiffres sont probablement surestimés dans la mesure où les praticiens relevaient l'existence ou non de lésions dentaires sous dénosumab, mais n'utilisaient pas les échelles d'évaluation validées par l'AAOMS. Elles ont pourtant été développées afin de différencier les lésions dentaires simples d'une réelle ostéochimionécrose en se basant sur les données cliniques et paracliniques (122).

Enfin, le fait que 18,2% des patients avaient reçus des biphosphonates avant la mise en route du traitement par dénosumab peut avoir un impact que nous sommes incapables d'évaluer à l'heure actuelle. En effet, ils ont une demi-vie longue et peuvent rester dans le tissu osseux pendant des années, or, à notre connaissance, aucune étude n'a étudié spécifiquement les conséquences de cette double exposition. Seule donnée clairement établie est la corrélation entre la durée d'exposition et le taux de complication liés aux traitements anti résorptifs (120,131).

V.2.1. Lien entre les oncologues et les dentistes/stomatologues

Une des données les plus marquantes de cette étude était probablement l'absence d'information concernant le suivi des patients. En effet, elle n'était renseignée que dans 53% des cas. Il n'est donc pas possible d'affirmer que les patients bénéficiaient d'une consultation tous les 6 mois, ni que les dentistes en ville avaient accès aux informations concernant les éventuels changements de ligne. Il a pourtant été démontré que certains traitements empêchaient une bonne cicatrisation, y compris après des soins dentaires simples type avulsion dentaire (126,127,134).

L'amélioration de la prise en charge passant par de la prévention des effets indésirables, sur une amélioration de la formation des intervenants et sur la continuité des soins, nous avons proposé de développer un carnet de suivi.

Celui-ci serait remis aux patients dès que la mise en route du traitement est évoquée pour s'en servir comme support d'information au patient sur les métastases osseuses et leurs complications potentielles.

Les règles hygiéno-diététiques concernant les apports phosphocalciques, les soins dentaires y seraient également notifiés.

Une page d'information destinée aux dentistes de ville serait incluse afin de faire un rappel et de donner les sources d'informations possibles.

Enfin une partie serait consacrée à l'échange d'informations entre les différents intervenants (infirmier(ères), dentistes, oncologue, médecin généraliste). Les valeurs de la calcémie au moment de l'injection seraient inscrites avec rappel des valeurs habituelles. En cas d'anomalies les numéros de téléphone des intervenants seraient annotés pour demander la conduite à tenir avant l'injection. Les modifications de posologies seraient également renseignées pour le renouvellement des ordonnances par l'oncologue ou le médecin généraliste. Un espace serait également réservé pour noter les éléments vu lors des consultations avec le dentiste tous les 6 mois [Cf tableau 12].

Tableau 12 - Plan proposé pour le carnet de suivi

Rappels généraux concernant la maladie métastatique osseuse
Mécanismes simplifiés du dénosumab
Modalités d'administration
Règles hygiéno-diététiques aussi bien dentaire que diététique (apports calciques)
Feuille d'information pour les dentistes
Fiche de liaison adressée aux infirmiers(ères) pour noter la calcémie (avec valeurs normales), le jour de l'administration et la tolérance immédiate.
Fiche de suivi pour notifier l'état dentaire et les soins à apporter par le dentiste.

VI. Conclusion

Dans une démarche de santé publique, la prise en charge des patients doit se faire de manière globale et collégiale. Ceci sous-entend la prise en charge de l'ensemble des symptômes responsables d'une altération de la qualité de vie et d'une communication avec les praticiens hospitaliers mais également extra hospitaliers et les équipes soignantes quelle que soit leur formation initiale.

Les métastases osseuses sont les premières localisations d'un grand nombre de pathologies malignes. Elles sont responsables de douleur, de complications potentiellement graves qui ont pour point commun une altération des conditions de vie.

Le dénosumab a démontré lors d'études prospectives, comparatives, randomisées son impact favorable dans la prise en charge de ces lésions. Cependant il présente des effets indésirables qui ne sont pas négligeables mais en partie évitables.

C'est sur cette donnée qu'il faut donc agir en prévenant l'apparition des complications. Pour se faire une information et une communication entre les différents intervenants est nécessaire. L'implication des patients semble également être un point crucial, d'où la proposition de mettre en circulation un carnet de suivi.

Ce carnet pourrait être évalué de manière prospective pour mesurer son impact sur la survenue de complications. La qualité de vie et une échelle de satisfaction pourrait être réalisée selon les intervenants ciblés. Il pourrait également être étendu à toutes les pathologies néoplasiques métastatiques sous dénosumab voire sous biphosphonates.

Références bibliographiques

1. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *The Breast*. juin 2018;39:131- 8.
2. Le cancer du sein [Internet]. institut national du cancer; 2018 [cité 28 juill 2018]. Disponible sur: www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 6 déc 2018;ijc.31937.
4. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique.
5. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. SaintMaurice : Santé publique France [Internet]. déc 2017; Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr
6. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 11 août 2010;341(aug11 1):c3620- c3620.
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1634- 57.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National cancer Institute. nov 2015 [cité 10 févr 2019]; Disponible sur: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
9. Haute Autorité de Santé HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
10. INCA. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. Collection recommandations et référentiels;
11. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer version 2.2019-July2, 2019 [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
12. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 5 oct 2007;19(4):614- 22.

13. Paul Cottu, Suzette Delalogue. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN. REMAGUS 2019-2021;
14. Haute Autorité de Santé HAS. Place de l'IRM Mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein - Rapport d'évaluation [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_936419/fr/place-de-l-irm-mammaire-dans-le-bilan-d-extension-locoregional-pretherapeutique-du-cancer-du-sein-rapport-d-evaluation
15. Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Synthèse. juill 2012;
16. Groheux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A -s., de Bazelaire C, et al. Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 19 déc 2012;104(24):1879- 87.
17. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Updates to the AJCC Breast TNM Staging System: The 8th Edition. CA Cancer J Clin. 8 juill 2017;67(4):290- 303.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 4 juin 2019;mdz173.
19. classification histologique et pathologie moléculaire [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38>
20. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care. 2013;8(2):149- 54.
21. Kos Z, Dabbs DJ. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. Histopathology. janv 2016;68(1):70- 85.
22. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Oncol Pract. juill 2010;6(4):195- 7.
23. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. févr 2014;138(2):241- 56.
24. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. Pathology (Phila). févr 2017;49(2):166- 71.
25. Wein L, Savas P, Luen SJ, Virassamy B, Salgado R, Loi S. Clinical Validity and Utility of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Routine Clinical Practice for Breast Cancer Patients: Current and Future Directions. Front Oncol. 3 août 2017;7:156.
26. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci. 11 sept 2001;98(19):10869- 74.

27. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 juill 2003;100(14):8418- 23.
28. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. sept 2013;24(9):2206- 23.
29. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929- 43.
30. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Finetti P, Adélaïde J, Cervera N, et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. 2006.
31. Haute Autorité de Santé HAS. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation
32. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial in High-Risk, Lymph Node-Negative Breast Cancer Patients Identified by Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 juin 2001;93(12):913- 20.
33. Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 16 janv 2002;94(2):116- 28.
34. Vénat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Saidi N, Monteil J, Mollard J, et al. Adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer: UPA/PAI-1 determinations for 163 cases. *Anticancer Res*. mars 2014;34(3):1213- 7.
35. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 févr 2012;30(6):587- 92.
36. Hoefnagel LDC, Moelans CB, Meijer SL, van Slooten H-J, Wesseling P, Wesseling J, et al. Prognostic value of estrogen receptor α and progesterone receptor conversion in distant breast cancer metastases: Prognostic Impact of Receptor Conversion. *Cancer*. 15 oct 2012;118(20):4929- 35.
37. Shiino S, Kinoshita T, Yoshida M, Jimbo K, Asaga S, Takayama S, et al. Prognostic Impact of Discordance in Hormone Receptor Status Between Primary and Recurrent Sites in Patients With Recurrent Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. août 2016;16(4):e133- 40.
38. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, et al. Loss of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Metastatic Sites of HER2-Overexpressing Primary Breast Tumors. *J Clin Oncol*. 20 févr 2012;30(6):593- 9.

39. Meric-Bernstam F, Frampton GM, Ferrer-Lozano J, Yelensky R, Pérez-Fidalgo JA, Wang Y, et al. Concordance of Genomic Alterations between Primary and Recurrent Breast Cancer. *Mol Cancer Ther.* mai 2014;13(5):1382- 9.
40. Fumagalli D, Wilson TR, Salgado R, Lu X, Yu J, O'Brien C, et al. Somatic mutation, copy number and transcriptomic profiles of primary and matched metastatic estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol.* oct 2016;27(10):1860- 6.
41. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess [Internet].* oct 2010 [cité 14 juill 2019];14(50). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14500/>
42. Aukema TS, Rutgers EJTh, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MTFD, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: A comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol EJSO.* avr 2010;36(4):387- 92.
43. Berghuis A, Koffijberg H, Prakash J, Terstappen L, IJzerman M. Detecting Blood-Based Biomarkers in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review of Their Current Status and Clinical Utility. *Int J Mol Sci.* 9 févr 2017;18(2):363.
44. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 20 août 2015;33(24):2695- 704.
45. Thomssen C, Harbeck N. ABC2 Consensus Conference on Advanced Breast Cancer: Brief Summary of the Consensus Panel on Saturday November 9, 2013. *Breast Care Basel Switz.* déc 2013;8(6):455- 6.
46. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2009;27(30):4966- 72.
47. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 juin 2015;33(17):1902- 9.
48. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 1 janv 2016;10:BCBCR.S32783.
49. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dièras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* mars 2004;40(4):536- 42.
50. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet.* mars 2011;377(9769):914- 23.

51. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol.* 20 févr 2015;33(6):594- 601.
52. Kim S-B, Dent R, Im S-A, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1360- 72.
53. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mars 2019;30(3):397- 404.
54. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mars 2019;30(3):405- 11.
55. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, Pohlmann PR, Tolaney SM, Molinero L, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):1009- 1009.
56. Winer EP, Dang T, Karantza V, Su S-C. KEYNOTE-119: A randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):TPS1102- TPS1102.
57. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 29 2018;379(22):2108- 21.
58. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mars 2018;36(9):884- 90.
59. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol.* mai 2016;27(5):812- 8.
60. Goodwin PJ, Phillips K-A, West DW, Ennis M, Hopper JL, John EM, et al. Breast Cancer Prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: An International Prospective Breast Cancer Family Registry Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol.* janv 2012;30(1):19- 26.
61. Delaloge S, Wolp-Diniz R, Byrski T, Blum JL, Goncalves A, Campone M, et al. Activity of trabectedin in germline *BRCA1/2*-mutated metastatic breast cancer: results of an international first-in-class phase II study. *Ann Oncol.* 1 juin 2014;25(6):1152- 8.
62. Domchek S, Postel-Vinay S, Bang Y-J, Park Y, Alexandre J, Delord J-P, et al. Abstract PD6-11: An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab

- (MEDIOLA): Results in germline *BRCA* -mutated (g *BRCA* m) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). In: Poster Discussion Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2018 [cité 21 juill 2019]. p. PD6-11-PD6-11. Disponible sur: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.SABCS17-PD6-11>
63. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2016;375(20):1925- 36.
 64. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):425- 39.
 65. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 20 août 2018;36(24):2465- 72.
 66. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 nov 2017;35(32):3638- 46.
 67. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann Oncol*. 18 sept 2014;25(10):1871- 88.
 68. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 mai 2013;14(6):461- 71.
 69. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. juill 2014;32(19):2078- 99.
 70. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast Edinb Scotl*. févr 2012;21(1):27- 33.
 71. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2009;27(33):5529- 37.
 72. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 juin 2017;18(6):732- 42.

73. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl 3):iii124- 37.
74. Félix J, Andreozzi V, Soares M, Borrego P, Gervásio H, Moreira A, et al. Hospital Resource Utilization and Treatment Cost of Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Breast or Prostate Cancer: Estimation for the Portuguese National Health System. *Value Health.* juin 2011;14(4):499- 505.
75. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20):6243s- 9s.
76. Henderson MA, Danks JA, Moseley JM, Slavin JL, Harris TL, McKinlay MR, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein Production by Breast Cancers, Improved Survival, and Reduced Bone Metastases. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 févr 2001;93(3):234- 7.
77. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities: Metastasis. *Nat Rev Cancer.* août 2002;2(8):584- 93.
78. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med.* 15 avr 2004;350(16):1655- 64.
79. THE RÔLE OF THE VERTEBRAL VEINS IN METASTATIC PROCESSES. *Ann Intern Med.* 1 janv 1942;16(1):38.
80. Dodds PR, Caride VJ, Lytton B. The Role of Vertebral Veins in the Dissemination of Prostatic Carcinoma. *J Urol.* déc 1981;126(6):753- 5.
81. Weinberg RA. the biology of cancer. 2nd edition. New york: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2014.
82. Perrier A. Osteoblasts and physico-chemical environment : matrix mineral content and micro-vibrations effects. 25 mai 2010;
83. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* déc 2005;115(12):3318- 25.
84. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2006;1092:385- 96.
85. Powell GJ, Southby J, Danks JA, Stillwell RG, Hayman JA, Henderson MA, et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res.* 1 juin 1991;51(11):3059- 61.
86. Coleman R, Smith P, Rubens R. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer.* janv 1998;77(2):336- 40.
87. Yücel, B, Bahar, S, Kaçan, T, Seker, M, Celasun, M, Behçeci, A. Importance of metastasis site in survival of patients with breast cancer. 2014;1(2):7.
88. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2000;89(2):363- 8.

89. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 15 oct 2007;110(8):1860- 7.
90. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop*. déc 1989;(249):256- 64.
91. Jawad MU, Scully SP. In Brief: Classifications in Brief: Mirels' Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture. *Clin Orthop Relat Res*. oct 2010;468(10):2825- 7.
92. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol*. 1 avr 2005;16(4):579- 84.
93. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fournier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. août 2013;11(suppl 3):S-1-S-50.
94. Vieillard MH, Chiras J, Clézardin P, Ferrero J-M, Barrière J, Beuzeboc P. Os, cible thérapeutique (RPC 2013). *Oncologie*. déc 2013;15(12):673- 86.
95. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mars 2011;29(9):1221- 7.
96. Sinigaglia L, Varenna M, Casari S. Pharmacokinetic profile of bisphosphonates in the treatment of metabolic bone disorders. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. janv 2007;4(1):30- 6.
97. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. avr 2011;48(4):677- 92.
98. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent*. 2014;2014:1- 9.
99. Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. sept 2001;44(9):2201- 10.
100. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol*. févr 2012;8(2):90- 6.
101. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant Osteoclast Formation and Long-Term Oral Bisphosphonate Therapy. *N Engl J Med*. 1 janv 2009;360(1):53- 62.
102. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. juin 1998;16(6):2038- 44.

103. Theriault RL. Pamidronate Reduces Skeletal Morbidity in Women With Advanced Breast Cancer and Lytic Bone Lesions: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JCO*. mars 1999;17(3):846- 54.
104. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J Sudbury Mass*. oct 2001;7(5):377- 87.
105. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 15 août 2003;21(16):3150- 7.
106. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. nov 2015;27(4):489- 96.
107. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. mai 2003;423(6937):337- 42.
108. Ranieri G. Novel strategies in the treatment of castration-resistant prostate cancer (Review). *Int J Oncol [Internet]*. 9 févr 2012 [cité 8 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2012.1364>
109. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. oct 2018;85(5):428- 40.
110. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 20 mars 2011;29(9):1125- 32.
111. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay J-Y, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone. *Clin Cancer Res*. 15 août 2012;18(16):4415.
112. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. mars 2010;11(3):275- 80.
113. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog En Urol*. nov 2018;28(12):S79- 130.
114. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. mars 2011;377(9768):813- 22.
115. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. août 2015;386(9992):433- 43.

116. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized Trial of Denosumab in Patients Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors for Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 oct 2008;26(30):4875- 82.
117. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body J-J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2007;25(28):4431- 7.
118. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. nov 2012;48(16):3082- 92.
119. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body J-J, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates. *J Clin Oncol*. avr 2009;27(10):1564- 71.
120. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 10 déc 2010;28(35):5132- 9.
121. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. janv 2016;24(1):447- 55.
122. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. oct 2014;72(10):1938- 56.
123. Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg*. janv 2015;53(1):13- 7.
124. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):97.
125. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg*. avr 2014;52(4):308- 13.
126. van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O, Willems L, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Support Care Cancer*. mars 2018;26(3):869- 78.
127. Pilanci KN, Alco G, Ordu C, Sarsenov D, Celebi F, Erdogan Z, et al. Is Administration of Trastuzumab an Independent Risk Factor for Developing Osteonecrosis of the Jaw

Among Metastatic Breast Cancer Patients Under Zoledronic Acid Treatment?: *Medicine (Baltimore)*. mai 2015;94(18):e671.

128. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *J Bone Miner Res*. janv 2015;30(1):3- 23.
129. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. janv 2017;20(1):8- 24.
130. Schmouchkovitch A, Remaud M, Simon H, Herry H, Le Toux G, Boisramé S. Les médicaments inducteurs d’ostéonécroses des maxillaires. *Presse Médicale*. janv 2018;47(1):19- 33.
131. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. juin 2018;26(6):1905- 15.
132. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. mai 2012;23(5):1341- 7.
133. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. mars 2016;27(3):367- 75.
134. for the MASCC Bone Study Group, Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. févr 2019;27(2):383- 94.
135. Ruggiero SL. Diagnosis of BRONJ. *J Oral Maxillofac Surg*. sept 2009;67(9):2- 3.
136. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis*. sept 2012;18(6):621- 3.
137. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. juin 2010;14(3):311- 7.
138. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. janv 2009;20(1):137- 45.
139. Ostéonécrose des machoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques). *Recommandations de Bonne Pratique. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale*; 2013.

140. Miksad RA, Lai K-C, Dodson TB, Woo S-B, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *The Oncologist*. 2011;16(1):121- 32.
141. Miksad RA, Come S, Weinstein M. The quality-of-life impact of osteonecrosis of the jaw: Implications for bisphosphonate use in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2007;25(18_suppl):6620- 6620.
142. Sturrock A, Preshaw PM, Hayes C, Wilkes S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open*. mars 2019;9(3):e024376.
143. Walker RA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Histopathology*. 1 févr 2005;46(2):229- 229.
144. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 1 juin 2010;17(6):1471- 4.
145. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3978- 86.
146. Cleeland CS, Body J-J, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 15 févr 2013;119(4):832- 8.
147. Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-Related Complications and Quality of Life in Advanced Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2012;18(17):4841- 9.
148. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2019. *La revue prescrire*. févr 2019;
149. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. oct 2018;85(5):519- 30.
150. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2011;96(4):972- 80.
151. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. août 2008;43(2):222- 9.
152. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After

Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases: DENOSUMAB DISCONTINUATION AND VERTEBRAL FRACTURES. J Bone Miner Res. juin 2017;32(6):1291-6.

153. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho P-R, Beck Jensen J-E, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. J Bone Miner Res. avr 2013;28(4):746-52.

Annexes

Annexe 1. Classification TNM	103
Annexe 2. Grade SBR selon Eston et Ellis.....	104
Annexe 3. Classification de Mirels (93, 94)	105

Annexe 1. Classification TNM

Catégorie		Caractéristiques
T = tumeur		
Tx, T0		Non prouvé ou absent
Tis	DCIS	Carcinome canalaire in situ
	Paget	Maladie de Paget non associé à un carcinome invasif ou à un DCIS
T1	mi	≤ 1mm de plus grand axe
	a	>1mm et ≤ 5 mm de plus grand axe
	b	> 5mm et ≤ 10 mm de plus grand axe
	c	> 10mm et ≤ 20 mm de plus grand axe
T2		2-5 cm de plus grand axe
T3		>5 cm de plus grand axe
T4	a	Extension directe à la paroi thoracique : l'invasion ou l'adhérence au muscle pectoral ne peut être classé T4 en l'absence d'envahissement de la paroi thoracique sous-jacente
	b	Ulcérations et/ou nodules de perméation et/ou œdème et/ou peau d'orange sans critères d'un sein inflammatoire
	c	T4a +T4b
	d	Sein inflammatoire
N = ganglion		
cN = non confirmé par une biopsie		
NX,N0		Non prouvé ou absent
cN1		Ganglion mobile N°1 et 2 axillaire homolatéral Mi si micro métastatique (environ 200 cellules de 0.2 à 2mm)
cN2	a	Ganglion homolatéral N°1 et 2 axillaire fixé
	b	Ganglion mammaire interne homolatéral en l'absence de ganglion axillaire
cN3	a	Ganglion homolatéral infra claviculaire
	b	Ganglion mammaire interne et axillaire homolatéral
	c	Ganglion supra claviculaire homolatéral
pN confirmé par une biopsie, pièce opératoire		
pN0	I+	Cellules tumorales isolées uniquement (< 0.2mm)
	Mol+	RT PCR positive mais pas de cellules tumorales isolées
pN1	Mi	Micro-métastases (environ 200 cellules de 0.2-2mm)
	a	Métastases dans 1-3 ganglions avec ≥ 1 métastase > 2mm
	b	Métastase homolatérale dans la chaîne mammaire interne
pN2	a	N1a + N1b
	b	4-9 ganglions axillaires métastatiques > 2mm
pN3	a	Ganglions métastatiques dans la chaîne mammaire interne clinique avec ou sans aucune confirmation microscopique, avec ganglion axillaire négatif en histologie
	b	≥ 10 ganglions métastatiques axillaires ou ganglion infra claviculaire
	c	N1a ou N2a + N2b ou N2a + N1b
M0	a	Ganglion supra claviculaire
	b	
M		
M0		Aucuns critères cliniques ou radiologiques pour une métastase
	I+	Idem M0 avec absence de dépôt ≥ 0.2mm ou en utilisant des techniques de biologie moléculaire sur sang circulant, biopsie ostéo médullaire, biopsie de ganglion extra régional.
M1		Métastases détectées cliniquement et/ou radiologiquement et/ou histologiquement ≥ 0.2mm

Annexe 2. Grade SBR selon Eston et Ellis

PARAMETRES	SCORE	GRADE TUMORAL TOTAL
Formation de tubes Majoritaire >75% Modérée 10-75% Faible ou nulle <10%	1 2 3	GRADE 1 : 3,4,5
Pléiomorphisme nucléaire Variation de taille et de forme des noyaux très discrètes Variation de taille et de forme des noyaux modérées Variations importantes de taille et de forme des noyaux	1 2 3	GRADE 2 : 6,7
Index mitotique Moins de dix mitoses pour 10 champs au grossissement 400 Entre 10 et 20 mitoses Plus de 20 mitoses	1 2 3	GRADE 3 : 8,9

Annexe 3. Classification de Mirels (93, 94)

Points	Site de la lésion	Taille de la lésion (% d'atteinte corticale)	Nature de la lésion	Douleur
1	Membre supérieur	< 1/3 du cortex	Ostéocondensante	Faible
2	Membre inférieur	1/3-2/3 du cortex	Mixte	Modérée
3	Région trochantérique	> 2/3 du cortex	Lytique	Handicapante
Score de Mirels	Risque de fracture	Recommandations		
≤ 7	4%	Observation, radiothérapie		
8	15%	Evaluer au cas par cas		
≥ 9	> 33%	Stabilisation prophylactique		

La métastase doit être évaluée selon chacune des quatre caractéristiques du tableau, et la somme des points attribués donne un score entre 4 et 12.

Les recommandations sont basées sur le risque estimé de fracture pathologique en fonction du score obtenu. Ce score peut varier en fonction de l'évolution de la maladie.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Modalités d'utilisation du dénosumab chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique au niveau osseux – Etude rétrospective en vie réelle sur 147 patients.

Le dénosumab, anticorps anti-RANKL, a démontré son efficacité dans la prévention des événements osseux dans le cancer du sein métastatique. Le dénosumab est une molécule récente (2011) pour laquelle il existe peu de données en vie réelle sur son suivi et la gestion de ses événements indésirables.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, en situation de vie réelle, les modalités d'utilisation du dénosumab et ses effets secondaires chez des patients traités pour un cancer du sein métastatique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les mesures encadrant la prescription, le suivi de ce dernier et la gestion des complications.

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, uni-centrique chez 147 patients ayant un cancer du sein métastatique d'emblée ou secondairement avec mise en route d'un traitement par dénosumab. Nous avons mis en évidence un défaut de suivi et d'interaction entre les différents intervenants ce qui pouvait être préjudiciable pour les patients puisqu'une prévention efficace permet de diminuer de manière significative l'incidence et la gravité des complications. Le taux d'ostéochimionécrose était de 5,5% ce qui était équivalent aux données de la littérature malgré une exposition jugée longue (30 mois). Nous en avons mis en évidence la nécessité de développer un outil pédagogique pour faire le lien patient-praticiens de ville et hospitaliers.

Mots-clés : cancer du sein, métastases osseuses, dénosumab, ostéonécrose de mâchoire

Denosumab use in patients with bone metastasis of breast cancer – Retrospective study on 147 patients

Denosumab is an antibody anti-RANKL and has proven efficacy to prevent bone events in metastatic breast cancer. As Denosumab is quite a recent molecule (2011), few data are available on reality use, follow up that needs to be done and side effects.

Our purpose was to evaluate in our everyday practice, the management of Denosumab and side effects in patients with metastatic breast cancer. The secondary purposes were to evaluate the rules of prescription, how to follow patients treated and how to manage side effects.

We conducted an observational, retrospective and unicentric study in 147 patients with metastatic breast cancer (newly diagnosed or progression) and who underwent a Denosumab treatment. We found a lack in the follow up and difficulties for communication between the different specialities involved. This could be damaging to patients; indeed, an effective prevention is the only measure to decrease seriousness of the side effects. There was 5.5% of OsteoNecrosis of the Jaw (ONJ) in our study (which is consistent with previous trials) even if we had a longer durations of treatment (30 months). We brought to light necessity to develop pedagogical tools to bring together patients, dentist/stemmatologist and oncologist.

Keywords: breast cancer, bones metastasis, denosumab, osteonecrosis of the jaw

