

# Les bisphosphonates

## Aussi contre le cancer du sein

Par **Guy Sabourin**

Il existe, heureusement, des groupes indépendants qui font des recherches sur des médicaments qui ne sont ni nouveaux ni coûteux. C'est le cas du *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), financé par le gouvernement britannique, et de *Cancer Research UK*, un organisme indépendant qui reçoit des dons du public.

Actif depuis 30 ans, le collectif EBCTCG a découvert qu'une classe de médicaments déjà bien connue diminuait significativement la mortalité due au cancer du sein après la ménopause. Il s'agit des bisphosphonates, qui sont utilisés pour prévenir et traiter l'ostéoporose mais sont aussi prescrits à des femmes atteintes du cancer du sein pour réduire les éventuelles pertes et complications osseuses. Les cellules du cancer du sein se logent souvent dans les os ; elles peuvent y rester dormantes quelques années, puis envahir d'autres parties du corps par un mécanisme encore méconnu.

Les bisphosphonates renforcent les os et les empêchent de se dégrader. Les chercheurs ont voulu vérifier si cet effet physiologique pouvait aussi protéger la santé des os en présence d'un cancer

du sein et modifier l'évolution des métastases osseuses.

### Postménopause

Pour en savoir davantage sur l'utilité des bisphosphonates comme adjuvant dans le traitement du cancer du sein, les chercheurs ont analysé les données de 26 essais cliniques portant sur 18 766 femmes atteintes. Ces femmes ont été réparties en deux groupes selon qu'elles avaient ou n'avaient pas pris des bisphosphonates comme adjuvant. Les chercheurs ont surtout mesuré la récurrence proche et lointaine du cancer, la survenue de métastases osseuses et la mortalité par cancer du sein dans les deux groupes.

Les premiers résultats sur l'ensemble des 18 766 femmes de l'échantillon se sont avérés peu significatifs. Les chercheurs ont ensuite créé plusieurs sous-groupes ; ils ont pu ainsi observer que les résultats les plus bénéfiques survenaient chez les femmes plus âgées qui avaient commencé la prise de bisphosphonates alors qu'elles étaient postménopausées.

Cette observation concorde avec de précédentes découvertes selon lesquelles les bisphosphonates ont un effet plus marqué sur la santé osseuse

des femmes ayant de faibles taux d'œstrogènes.

Ainsi, les chercheurs constatent que chez les femmes postménopausées – de façon naturelle ou artificielle – atteintes d'un cancer du sein, un traitement aux bisphosphonates de deux à cinq ans diminue de 28 % le risque de récurrence des métastases osseuses et de 18 % la mortalité par cancer du sein dans les 10 années suivant le diagnostic.

Aux yeux des chercheurs, il s'agit de gains importants. Les bénéfices sont toutefois peu significatifs pour les femmes de moins de 45 ans mais importants pour celles de plus de 55 ans, précisent-ils.

« Nos résultats montrent qu'un traitement adjuvant aux bisphosphonates peut procurer un bénéfice oncologique », affirment les chercheurs. À leur avis, ce traitement devrait être envisagé pour une plus forte proportion des femmes postménopausées souffrant d'un cancer du sein.

Selon la Société canadienne du cancer, 25 000 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du sein en 2015, soit 26 % de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme. ■

### Sources

Coleman, R., T. Powles, A. Paterson, M. Gnant, S. Anderson, I. Diel *et al.* « Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials », *The Lancet*, vol. 386, n° 10001, 3 oct. 2015, p. 1353-1361.

Société canadienne du cancer. « Statistiques sur le cancer du sein », 2015. [En ligne : [www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/statistics/?region=on](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/statistics/?region=on)] (Page consultée le 20 août 2015.)

« Un traitement adjuvant aux bisphosphonates peut procurer un bénéfice oncologique surtout aux femmes postménopausées souffrant d'un cancer du sein. »

# Clarithromycine et certaines statines

## Une mauvaise combinaison

**C**ombiner l'antibiotique clarithromycine à une statine que ne métabolise pas le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) accroît le risque d'effets indésirables chez les personnes âgées.

La rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine sont en cause. On croit généralement qu'elles sont métabolisées de la même manière que les autres statines et qu'elles ne sont pas affectées par d'autres médicaments. En effet, des études antérieures avaient même indiqué que ces types de statines étaient plus sûres que d'autres si elles étaient prises avec la clarithromycine. Or, de nouvelles études laissent entendre que ce n'est peut-être pas le cas.

Par ailleurs, les statines sont l'un des médicaments les plus prescrits au monde, bientôt à un milliard d'individus. Les études cliniques les déclarent généralement sécuritaires, mais un sondage en ligne de 2012 indique que presque un tiers des utilisateurs éprouve des effets secondaires. Pour certains, il s'agit d'effets sérieux : rhabdomyolyse, atteinte aiguë aux reins, hyperkaliémie et décès.

De plus, le risque s'accroît quand d'autres médicaments altèrent la métabolisation des statines et augmentent la concentration de celles-ci dans le sang. Or, les chercheurs ont découvert que la clarithromycine avait cet effet.

Ils ont étudié une cohorte de 104 041 adultes ontariens de plus de 66 ans prenant une statine non métabolisée par le CYP 3A4 entre 2002 et 2013, et conjointement de la clarithromycine (51 523 patients) ou de l'azithromycine (52 518 patients, groupe contrôle), deux antibiotiques courants mais non métabolisés de la même manière.

Ces patients ont été suivis durant les 30 jours subséquents à la prescription qui associait les deux médicaments. Les chercheurs avaient ciblé quatre risques : décès, hospitalisation pour

rhabdomyolyse, hyperkaliémie et atteinte aiguë aux reins.

### Résultats

L'étude a été réalisée par l'Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) et les renseignements provenaient des grandes banques de données : admissions dans les hôpitaux, assurance médicaments de l'Ontario, etc.

Par rapport au groupe contrôle, les patients ayant une ordonnance conjointe de clarithromycine et de statine non métabolisée par le CYP 3A4 étaient à risque accru d'hospitalisation pour atteinte aiguë aux reins et hyperkaliémie, ou de décès. L'accroissement du risque était modeste, soit un peu moins de 1 %. Mais en chiffres absolus, le phénomène peut toucher beaucoup d'individus puisque les utilisateurs de statines se comptent par millions dans le monde.

« L'impact de ces effets secondaires évitables sur la population devrait être considéré dans le contexte d'une fréquence importante d'ordonnances conjointes de clarithromycine et de statines (la rosuvastatine (Crestor) était le second médicament le plus prescrit au Canada en 2010) », écrivent les chercheurs.

Ces derniers croient également que ces effets secondaires pourraient être causés par la toxicité des statines chez les adultes plus âgés. À titre de prévention, ils suggèrent d'utiliser l'azithromycine ou un autre antibiotique qui n'interagit pas avec les statines. ■ **G.S.**

### Source

Li, D.Q., R. Kim, E. McArthur, J.L. Fleet, D.G. Bailey, D. Juurlink *et al.* « Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4 », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 187, n° 3, 2015, p. 174-180. [En ligne : [www.cmaj.ca/content/early/2014/12/22/cmaj.140950.full.pdf](http://www.cmaj.ca/content/early/2014/12/22/cmaj.140950.full.pdf)] (Page consultée le 22 janvier 2015.)

L'impact de ces effets secondaires sur la population devrait être considéré dans le contexte d'une fréquence importante d'ordonnances conjointes de clarithromycine et de statines.