



# « Os » secours, des métastases !

*Jocelyne Fluet*

*Lundi matin, vous prenez la garde en main. Votre collègue a fait le transfert des patients en bonne et due forme. L'infirmière vient vous remettre le rapport de scintigraphie osseuse d'Églantine, à qui vous pensiez pouvoir donner son congé aujourd'hui. Elle vous demande gentiment de réévaluer sa lombalgie avant son congé. En effet, la patiente a été souffrante la nuit dernière et a demandé des analgésiques. Vous regardez les notes de transfert. Il s'agit de cette patiente de 72 ans hospitalisée en raison d'une fièvre et qui a déjà eu de nombreux bilans. Le résultat de sa scintigraphie osseuse au gallium est négatif, mais est-ce suffisant pour vous rassurer ? Vous retournez donc au chevet d'Églantine, qui ne fait plus de fièvre. Son examen physique ne vous révèle rien de bien concluant, sinon quelques limitations antalgiques au rachis dorsolombaire. Vous demandez donc une radiographie simple. En après-midi, vous allez voir votre radiologiste pour obtenir le résultat et savoir si vous pouvez autoriser Églantine à quitter l'hôpital. Le cliché montre la présence de lésions lytiques ! Le radiologiste soupçonne la présence de métastases et vous demande si votre patiente a un diagnostic de cancer.*

**L**E SQUELETTE EST FRÉQUEMMENT le siège de métastases dans le cadre de différents cancers. En raison de la douleur qu'elles engendrent, les métastases osseuses sont une cause de morbidité importante pour les patients atteints. Le soulagement de la douleur ainsi que la prévention et le traitement des complications s'avèrent donc primordiaux.

## Quels sont les cancers associés à des métastases osseuses ?

Les principaux cancers qui tendent à produire des métastases osseuses sont ceux du sein, de la prostate, de la thyroïde, du poumon et du rein ainsi que le myélome multiple (tableau I).

*La D<sup>re</sup> Jocelyne Fluet, omnipraticienne, exerce à l'Hôpital Charles LeMoine, à Greenfield Park. Elle a une pratique essentiellement hospitalière, dans les services de médecine générale, de gériatrie et de réadaptation.*

**Tableau I**

### Incidence de métastases osseuses pour différents cancers<sup>8</sup>

#### À l'autopsie

Sein	73 %
Prostate	68 %
Thyroïde	42 %
Poumon	36 %
Rein	35 %
Tractus gastro-intestinal	5 %

Le siège de métastases osseuses le plus fréquent est le squelette axial, c'est-à-dire la colonne, le bassin et les côtes. Les extrémités distales tendent à être épargnées. L'explication de cette répartition viendrait de la propagation par voie hématogène des cellules tumorales. En effet, il semble exister un réseau ou un plexus veineux vertébral de part et d'autre de celui de

**Les principaux cancers qui tendent à produire des métastases osseuses sont ceux du sein, de la prostate, de la thyroïde, du poumon et du rein ainsi que le myélome multiple.**

Repère

**Tableau II****Lésions lytiques et blastiques selon les types de cancer<sup>2</sup>**

Lésions blastiques	Lésions lytiques	Lésions mixtes
<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ Prostate</li> <li>☉ Tumeur carcinoïde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ Myélome multiple</li> <li>☉ Rein</li> <li>☉ Poumon</li> <li>☉ Thyroïde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ Sein</li> </ul>

la veine cave. Le reflux veineux des régions du bassin et du thorax draine le sang dans ce réseau à basse pression où le débit est lent, et l'absence de valves engendre des mouvements d'aller-retour. Cette action favoriserait l'adhésion de certaines cellules tumorales aux structures osseuses centrales et expliquerait la propension des cancers du sein et de la prostate à engendrer des métastases axiales<sup>1</sup>. Il existe également une certaine corrélation entre l'activité de la moelle osseuse et la tendance aux métastases osseuses<sup>2</sup>. Le squelette axial étant le siège de la moelle dite rouge, où l'activité hématopoïétique est importante, il serait donc plus vulnérable que les extrémités à l'apparition de métastases. L'os étant par ailleurs une source abondante de divers facteurs de croissance inactifs, il constitue un terrain fertile pour le développement de cellules tumorales lorsque des phénomènes d'ostéolyse se déclenchent<sup>3</sup>.

### Lésions lytiques ou blastiques, quelle différence ?

L'os est un lieu constant de remodelage par une activité couplée des ostéoclastes et des ostéoblastes. Dans l'os normal, les ostéoclastes sont activés par des hormones circulantes (parathormone ; 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> ; thyroxine-T<sub>4</sub>) et des cytokines produites localement<sup>3</sup>. Une fois activés, les ostéoclastes résorbent l'os en sécrétant des protéases qui dissolvent la matrice. Les ostéoblastes, quant à eux, sous l'effet de prostaglandines, de cytokines et de facteurs de croissance, produisent la matrice osseuse et sont responsables de sa minéralisation. Le déséquilibre entre l'activité ostéoblastique et l'activité ostéoclastique aura tendance à donner des lésions blastiques

ou lytiques, qui constituent les deux extrêmes d'un continuum dans lequel le remodelage osseux est perturbé<sup>3</sup>.

Cette dénomination repose sur l'apparence radiologique des métastases, mais s'avère un peu simpliste<sup>1</sup> (tableau II).

### Lésions lytiques

Dans un contexte pathologique, les cellules tumorales sécrètent localement des facteurs qui stimulent l'activité ostéoclastique. Ces facteurs incluent des prostaglandines (PGE), des cytokines et des facteurs de croissance (TGF, TNF, interleukine-1)<sup>4</sup>. En plus de ces facteurs activés localement dans l'environnement osseux, plusieurs tumeurs solides produisent des facteurs, tels que la protéine liée à la parathormone (PTH-related peptide) qui joue un rôle général important dans l'ostéolyse<sup>5</sup>. Les dommages osseux liés au cancer sont souvent plus étendus que ce à quoi l'on pourrait s'attendre en fonction de la quantité de cellules cancéreuses, et il semble que l'essentiel de la destruction découle de l'activation des ostéoclastes<sup>4</sup> (figure).

### Lésions blastiques

Dans le cancer de la prostate, les cellules cancéreuses auraient tendance à sécréter des facteurs de croissance qui stimuleraient l'activité ostéoblastique en inhibant l'activité ostéoclastique<sup>4</sup>. Cependant, la physiopathologie des lésions blastiques est moins bien élucidée. Il semble que l'ostéolyse se retrouve à même les lésions blastiques et qu'une activité ostéoblastique survienne également dans le processus des lésions lytiques (figure).

Revenons à Églantine. À la radiographie, elle présente des lésions lytiques au rachis, mais sa scintigraphie osseuse est négative. Est-ce que ces résultats concordent ?

### Quel examen d'imagerie demander ?

Le diagnostic de métastases osseuses repose essentiellement sur la radiographie simple et la scintigraphie osseuse.

### La radiographie simple

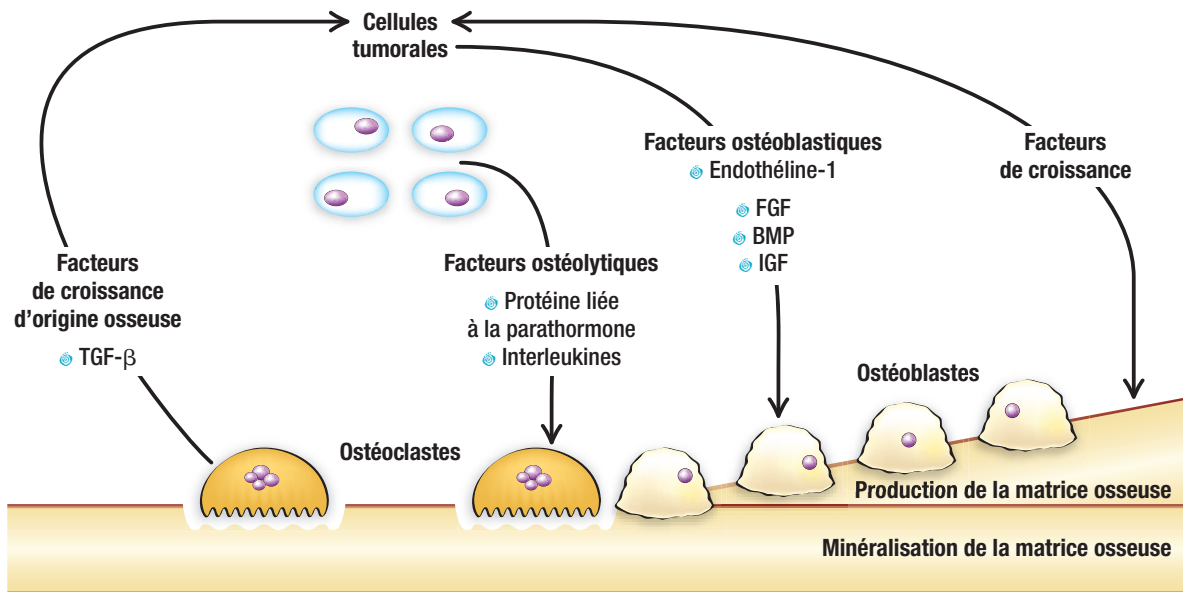
Bien que peu sensible pour détecter une atteinte mé-

**Le déséquilibre entre l'activité ostéoblastique et l'activité ostéoclastique aura tendance à donner des lésions blastiques ou lytiques, qui constituent les deux extrêmes d'un continuum dans lequel le remodelage osseux est perturbé.**

Repère

## Figure

## Pathogénie des lésions ostéoblastiques



TGF-β : facteur de croissance transformant bêta ; FGF : facteur de croissance des fibroblastes ; BMP : protéines de morphogenèse de l'os ; IGF : facteurs de croissance insulino-mimétique.

Reproduction autorisée par l'American Association for Cancer Research (AACR) : Lipton A. Future treatment of bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 6305s-8s. La traduction de la version originale anglaise de cette figure a été autorisée par l'AACR qui n'en garantit toutefois pas l'exactitude, ni celle de toute autre traduction. L'AACR décline toute responsabilité, notamment en ce qui concerne des dommages directs et indirects allégués attribuables à un écart de traduction. Les lecteurs qui utilisent cette figure conviennent que la traduction n'engage pas la responsabilité de l'AACR envers quiconque relativement à toute action en justice, réclamation, procédure, somme due, perte ou blessure découlant en tout ou en partie d'une traduction inexacte ou incomplète de l'original. Les lecteurs et utilisateurs de l'information contenue dans cette figure doivent vérifier les diagnostics et les posologies indiqués.

tastatique, la radiographie fait partie de l'évaluation initiale. En effet, elle ne devient positive que lorsqu'il y a une destruction osseuse de plus de 40 % à 50 % de l'os trabéculaire<sup>2</sup>. L'atteinte de l'os cortical se voit cependant plus rapidement. La série métastatique est un ensemble de clichés simples des sièges les plus fréquents de métastases, ce qui inclut le crâne, la colonne cervicale, thoracique et lombaire, le bassin et les côtes. Elle fait souvent partie de l'évaluation initiale d'un myélome multiple, mais a une faible sensibilité en l'absence de symptômes<sup>6</sup>.

#### La scintigraphie osseuse au technétium

Une scintigraphie osseuse positive est le signe d'une activité de minéralisation, c'est-à-dire de l'action des ostéoblastes. C'est un instrument sensible pour détecter une anomalie osseuse, mais cependant peu spécifique<sup>6</sup>. Pour cette raison, il faut corréliser toute anomalie à la scintigraphie avec la radiographie<sup>7</sup> afin d'éliminer des phénomènes ostéoarthritiques, une fracture ou une arthrite inflammatoire. Un des avantages de la scintigraphie est la

possibilité d'évaluer le squelette dans son ensemble.

Le myélome multiple tend à engendrer des lésions lytiques pures qui donneront un résultat de scintigraphie négatif. On obtiendra un résultat positif surtout pour les cancers de la prostate et du sein avec métastases osseuses.

#### La tomодensitométrie

Le recours à la tomодensitométrie ne fait pas partie de l'évaluation initiale d'une atteinte osseuse métastatique à proprement parler, mais peut s'avérer utile lorsque la scintigraphie est positive et que la radiographie simple est négative, ce qui évoque une anomalie non encore visualisable par radiographie simple. Chez un patient atteint de cancer et présentant une seule lésion à la scintigraphie, la tomодensitométrie peut aider à préciser la nature de cette lésion et la nécessité d'une biopsie. Elle peut aussi être utile, dans un contexte préopératoire, en raison de sa supériorité par rapport à la radiographie simple pour visualiser le cortex osseux et l'extension dans les tissus mous<sup>7</sup>.

### Tableau III

#### Complications des métastases osseuses<sup>1</sup>

- Douleur
- Fractures pathologiques
- Hypercalcémie
- Instabilité spinale
- Compression radiculaire
- Compression médullaire
- Infiltration médullaire

#### L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de visualiser le rachis dans son entier. Elle se révèle précieuse pour l'évaluation de compressions nerveuses ou d'extensions épidurales. Elle permettrait une détection plus précoce des métastases que la tomодensitométrie<sup>4</sup>. C'est une modalité également utile dans l'imagerie d'une seule lésion osseuse.

#### La tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons possède une sensibilité similaire à la scintigraphie pour détecter la présence de métastases osseuses, mais une spécificité nettement supérieure<sup>6</sup>. Elle permet une localisation beaucoup plus précise des lésions et de l'atteinte des tissus mous. Elle s'avère utile dans la recherche d'un cancer primaire occulte après la découverte de métastases.

*La scintigraphie osseuse d'Églantine est normale, mais sa radiographie lombaire simple révèle des lésions lytiques. La tomодensitométrie thoracoabdominale que votre collègue lui a fait passer la semaine dernière n'a fait ressortir aucune lésion pulmonaire, thyroïdienne ou rénale. Vous devez encore songer au cancer du sein ou au myélome multiple. Vous décidez de prescrire à votre patiente une série métastatique et une mammographie en attendant le résultat de l'électrophorèse des protéines sériques.*

#### Des marqueurs de métastases, est-ce que ça existe ?

Il existe différents marqueurs de formation ou de ré-

sorption osseuse. Aucun n'est actuellement utilisé pour le dépistage ou le diagnostic de métastases osseuses chez les patients atteints de cancer et aucun ne peut remplacer les examens d'imagerie. Il semble cependant y avoir quelques avenues prometteuses. Le collagène de type 1 est la principale protéine de la matrice organique de l'os. Le télopeptide-N est un produit de dégradation du collagène de type 1 qui est détectable dans l'urine et qui aurait une valeur prédictive positive de la présence de métastases<sup>4</sup>. Il pourrait éventuellement être utile dans l'évaluation d'une réponse au traitement et avoir une valeur pronostique dans le suivi des patients.

#### Quels sont les complications et les traitements des métastases osseuses ?

Les métastases osseuses constituent une cause de morbidité importante chez les patients atteints de cancer. Le pronostic des patients ayant des métastases osseuses varie selon le cancer primaire. Il n'est que de quelques mois dans les cas de cancer du poumon, mais parfois de quelques années dans les cas de cancer du sein, de la prostate et de myélome multiple<sup>8</sup>. On comprend donc l'importance de prévenir les complications, car les métastases osseuses sont malheureusement la cause la plus fréquente de la douleur liée au cancer. Les mécanismes de la douleur sont nombreux : étirement du périoste, compression ou infiltration directe des nerfs, effet local des cytokines. Outre la douleur, les complications potentielles liées aux métastases osseuses sont les fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'instabilité spinale, la compression de racines nerveuses ainsi que la compression et l'infiltration médullaires<sup>1</sup> (tableau III).

#### Comment savoir si notre patiente présente un risque de fractures ?

Certains critères radiologiques permettent d'évaluer le risque de fracture et tiennent compte du lieu, de la nature et de la taille des métastases, de la prédominance d'une atteinte lytique et du degré d'érosion du cortex<sup>8</sup>. La probabilité d'une fracture pathologique augmente également avec la durée de l'atteinte métastatique. Une chirurgie prophylactique peut prévenir certaines frac-

**Outre la douleur, les complications potentielles liées aux métastases osseuses sont les fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'instabilité spinale, la compression de racines nerveuses ainsi que la compression et l'infiltration médullaires.**

Repère

**Tableau IV****Symptômes de l'hypercalcémie<sup>2</sup>**

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| ⊗ Faiblesse      | ⊗ Anorexie  |
| ⊗ Nausées        | ⊗ Léthargie |
| ⊗ Vomissements   | ⊗ Confusion |
| ⊗ Polyurie       | ⊗ Stupeur   |
| ⊗ Déshydratation | ⊗ Coma      |

tures pathologiques et préserver ainsi la qualité de vie du patient. Une fracture pathologique ne sonne pas nécessairement le glas d'une maladie terminale<sup>4</sup>.

Selon certaines études sur les cancers du sein et de la prostate, le risque de complications osseuses serait lié à un taux de résorption osseuse élevé<sup>8</sup>. Un taux élevé de téloptide-N du collagène de type 1, dosé dans certaines études, est le signe d'une activité de résorption intense fortement associée à des complications squelettiques et même au décès<sup>8</sup>. Le dosage courant de ce marqueur en clinique n'est cependant pas encore possible pour l'évaluation des patients à risque. La phosphatase alcaline est un piètre indicateur précoce de métastases<sup>6</sup>, mais des taux élevés de phosphatase alcaline osseuse sont aussi associés à un risque accru de complications. Cette relation reste toutefois plus probante avec le téloptide-N.

*Églantine présente une douleur lombaire qui se manifeste le jour comme la nuit. Elle parvient à circuler avec une marchette et dit que de petites doses de narcotiques la soulagent. Elle ne présente pas d'instabilité mécanique, et sa radiographie ne semble pas évoquer un risque de fracture élevé. Toutefois, d'autres complications peuvent-elles guetter Églantine ?*

**Avoir l'hypercalcémie à l'œil !**

L'hypercalcémie est une complication métabolique présente dans de 5 % à 10 % des cancers avancés<sup>1</sup>, qui peut entraîner de nombreux symptômes (*tableau IV*). Elle résulte d'une destruction osseuse et est associée principalement à des métastases ostéolytiques. Sa prévalence est donc plus élevée pour les cancers du poumon (épidermoïdes), du sein et du rein, pour le myélome multiple et pour certains lymphomes<sup>1,8</sup>.

L'apparition d'une hypercalcémie signifie principalement la mise en œuvre de deux mécanismes : des facteurs ostéolytiques locaux et des facteurs ostéolytiques généraux mettant en cause la protéine liée à la parathormone<sup>2</sup>. Le traitement de l'hypercalcémie repose sur l'hydratation vigoureuse et l'administration de bisphosphonates

**Tableau V****Traitement de l'hypercalcémie grave (plus de 1,4 mg/l ou 3,5 mmol/l)<sup>10</sup>**

1. Hydratation par voie intraveineuse.  
L'utilisation concomitante d'un diurétique peut s'avérer indiquée.
2. Bisphosphonates : la calcémie commence à diminuer au bout de 24 à 48 heures.  
Pamidronate (Aredia), de 60 mg à 90 mg par voie IV en deux heures. Ne pas répéter avant 7 jours.  
Acide zolédronique (Zometa), de 4 mg à 8 mg par voie IV en 15 minutes. Répétable toutes les 3 à 4 semaines.
3. Calcitonine, 4 UI/kg en IM ou en sous-cutané, toutes les 12 heures.  
La calcitonine intranasale n'est pas efficace dans le traitement de l'hypercalcémie.

par voie intraveineuse. La calcitonine administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée fait aussi partie du traitement de l'hypercalcémie grave (*tableau V*).

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de l'activité ostéoclastique. Leur rôle en oncologie, plus précisément en présence de métastases osseuses, va au-delà du traitement de l'hypercalcémie.

De nombreuses études sur les bisphosphonates dans des contextes de cancers du sein avec métastases osseuses en ont révélé l'utilité pour prévenir ou retarder des complications squelettiques et pour soulager la douleur. Les guides de pratique de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandent l'usage du pamidronate ou de l'acide zolédronique par voie intraveineuse toutes les trois à quatre semaines chez les femmes ayant une atteinte osseuse lytique visible à la radiographie<sup>9</sup>. L'usage des bisphosphonates n'a eu aucun effet cependant sur la survie des patients.

- ⊗ Acide zolédronique (Zometa), 4 mg toutes les trois à quatre semaines par voie intraveineuse
- ⊗ Pamidronate (Aredia), 90 mg toutes les trois à quatre semaines par voie intraveineuse

Le traitement par les bisphosphonates doit durer au moins six mois pour entraîner un effet sur la morbidité squelettique et doit se poursuivre jusqu'à ce que l'état clinique du patient ne le rende plus pertinent<sup>9</sup>. Ces agents ne sont pas recommandés dans le but de prévenir l'apparition des métastases, mais le sont seulement pour traiter une ostéoporose établie.

Pour le cancer de la prostate, l'usage des bisphosphonates est plus controversé. Seul l'acide zolédronique

(Zometa) est actuellement recommandé pour les cancers hormonoréfractaires avec métastases osseuses pour la prévention des complications osseuses<sup>9</sup>.

Pour les patients atteints de myélome multiple et dont la radiographie montre des lésions lytiques ou même des fractures ostéopéniques par compression, l'ASCO recommande le traitement par les bisphosphonates par voie intraveineuse toutes les trois ou quatre semaines pendant au moins deux ans<sup>10</sup> (aux mêmes doses que précédemment).

Peu d'études nous renseignent sur le rôle des bisphosphonates chez les patients ayant d'autres tumeurs solides et des métastases osseuses. L'acide zolédronique (Zometa) peut être envisagé pour diminuer les complications chez ces patients.

### Autres complications et traitements

L'atteinte du rachis peut causer une instabilité spinale et constituer une source de douleur mécanique et de restriction de la mobilité. Son traitement passe par une intervention chirurgicale de stabilisation<sup>1</sup>. La compression médullaire représente quant à elle une urgence chirurgicale, qui dépasse le cadre de cet article.

Le traitement des métastases osseuses inclut évidemment l'analgésie et les bisphosphonates comme nous l'avons vu. Les autres modalités sont la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chirurgie, la vertébroplastie ainsi que d'autres mesures plus rarement disponibles, telles que les produits radiopharmaceutiques et les traitements cytotoxiques<sup>11</sup>.

**L**A PRÉVALENCE ÉLEVÉE des cancers du sein et de la prostate font des métastases osseuses un problème de santé fréquent en oncologie. Les métastases osseuses représentent une cause de morbidité importante pour les patients atteints, mais le pronostic peut être encore de quelques années dans certains cas. Il est donc essentiel d'en évaluer les complications potentielles. L'hypercalcémie constitue la principale perturbation métabolique grave et possiblement mortelle associée aux métastases osseuses. À l'avenir, des avenues intéressantes sont possibles sur le plan de la mise au point de marqueurs biochimiques pour un dépistage plus précoce, l'évaluation du risque de complications et le pronostic.

*Votre semaine de garde tire à sa fin. Vous obtenez finalement le résultat de l'électrophorèse des protéines sériques d'Églantine, qui est anormal. Cette nouvelle indique la présence d'un myélome multiple. Églantine n'est donc pas prête à recevoir son congé, car vous voulez la faire évaluer par un hémato-oncologue en vue d'une chimiothérapie et*

### Summary

**Metastatic bone disease: bad to the bone!** Breast, prostate, thyroid, lung, and kidney tumors possess a special propensity of spreading to bone. Bone metastases most commonly affect the axial skeleton. Plain radiography and radionuclide bone scanning are the primary imaging methods used to detect osseous metastasis. Bone metastases are the result of complex interactions among tumor cells, bone cells, and the bone microenvironment. They are also responsible for considerable pain and morbidity. Potential complications include pathologic fracture, hypercalcemia, nerve roots compression, spinal cord compression and bone marrow infiltration. Hypercalcemia is the most common metabolic complication of malignant disease. Biphosphonates play a key role in the treatment of hypercalcemia, and have become established as the main treatment for patients with bone metastases to delay the progression rate of skeletal complications.

*de l'administration de bisphosphonates par voie intraveineuse pour ses lésions lombaires.* ☞

**Date de réception :** 21 mars 2009

**Date d'acceptation :** 20 avril 2009

La Dr<sup>re</sup> Jocelyne Fluet n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

### Bibliographie

1. Coleman RE. Skeletal Complications of Malignancy. *Cancer* 1997 ; 80 (8 suppl) : 1588-94.
2. Kenan S, Mechanick JL. Skeletal Complications. Dans : Holland JF and Frei E, rédacteurs. *Cancer Medicine*. 6<sup>e</sup> éd. Hamilton : BC Decker ; 2003. pp. 2477-9.
3. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (16) : 1655-64.
4. Coleman RE, Rubens RD. Bone Metastases. Dans : Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE et coll, rédacteurs. *Clinical Oncology*. 3<sup>e</sup> éd. Philadelphie : Elsevier Churchill Livingstone ; 2004. pp. 1091-128.
5. Guise TA, Mohammad KS, Clines G et coll. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 (20 PT 2) : 6213s-6216s.
6. El-Khoury GY, Bennett DL, Dalinka MK et coll. Metastatic Bone Disease. American College of Radiology (ACR) ; 2005. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : le 15 février 2009).
7. Manoso MW, Healey JH. Metastatic Cancer to the Bone. Dans : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7<sup>e</sup> éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005. pp. 2368-71.
8. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 (20 Pt 2) : 6243s-9s.
9. Savarese DMF, Berenson JR. Biphosphonates in breast, prostate and other solid tumors. *UpToDate*. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : le 15 février 2009).
10. Berenson JR. The use of biphosphonates in patients with multiple myeloma. *UpToDate*. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : le 15 février 2009).
11. Schachar NS. An update on the nonoperative treatment of patients with metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res* 2001 ; 382 : 75-81.