

# LES BISPHOSPHONATES

J.-Y. REGINSTER (1)

**RÉSUMÉ :** Les bisphosphonates (BP) sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique, résistant à l'hydrolyse enzymatique. Ils se fixent de manière prolongée au sein de la matrice osseuse et inhibent fortement la résorption ostéoclastique. Ces propriétés en ont fait des candidats de choix pour le traitement des affections métaboliques osseuses caractérisées par un excès de remodelage. Dans notre pays les BP sont indiqués pour prévenir et traiter les conséquences de l'ostéolyse tumorale, traiter la maladie osseuse de Paget et l'ostéoporose postménopausique fracturaire. L'etidronate, le plus simple des BP est aussi indiqué pour prévenir l'apparition de calcifications ectopiques. Le choix du BP à utiliser, en fonction de l'objectif thérapeutique, doit tenir compte de la puissance de la molécule, de sa voie d'administration, de sa tolérance principalement digestive et de ses éventuels effets délétères sur la minéralisation osseuse.

L'histoire des bisphosphonates (BP), antérieurement appelés diphosphonates, est indissociable de celle des pyrophosphates inorganiques (PPI). Le PPI est le sel de Na de l'acide pyrophosphorique et le plus simple des polyposphates, produits caractérisés par l'existence d'une ou plusieurs liaisons P-O-P. Les polyposphates empêchent la déposition du carbonate de calcium en solution. Cette propriété a été exploitée de longue date pour empêcher l'entassement des canalisations d'eau.

Constatant l'intérêt des propriétés physico-chimiques du pyrophosphate, Russell et Fleisch ont cherché, dès 1970, à mettre au point des composés analogues, stables in vivo (1), et résistant à l'hydrolyse enzymatique: les BP, caractérisés par une liaison P-C-P stable au lieu de la liaison P-O-P. Les effets des BP sur les sels de calcium in vitro sont très proches de ceux décrits pour le PPI. Ils inhibent la précipitation du phosphate de calcium en solution, bloquent la transformation des phosphates de calcium amorphes en hydroxyapatite et inhibent l'agrégation des cristaux d'hydroxyapatite. Les BP possèdent également la propriété de ralentir la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite. En outre, ils préviennent les calcifications expérimentalement induites dans les tissus mous chez l'animal.

Au contraire du PPI, les BP sont des inhibiteurs extrêmement puissants de la résorption osseuse. Ils interfèrent avec différentes étapes du processus d'ostéorésorption. Plusieurs mécanismes d'action, agissant simultanément et

synergiquement sont probablement impliqués, à des degrés divers en fonction des différentes molécules, dans l'inhibition de la résorption. Celle-ci résulte d'une action aiguë, principalement physico-chimique et d'un effet cellulaire et/ou biochimique nécessitant une latence plus importante pour se manifester (2).

L'action antirésorptive des BP a été largement utilisée en clinique humaine. Plusieurs BP ont été testés dans de nombreuses affections caractérisées par un excès de résorption osseuse, en particulier la maladie osseuse de Paget, l'hypercalcémie tumorale, l'hyperparathyroïdie primitive, l'ostéoporose d'immobilisation, l'ostéoporose cortisonique, l'ostéoporose juvénile idiopathique ou l'ostéoporose primitive d'involution (3).

Dans notre pays, les indications légales des BP comportent l'hypercalcémie résultant de métastases osseuses, de tumeurs inopérables ou d'une destruction osseuse provoquée par une tumeur maligne sans métastase, l'ostéolyse résultant de métastases osseuses provoquées par des tumeurs solides ou des néoplasies hématologiques, la douleur fracturaire aiguë ostéolytique, la maladie osseuse de Paget, la prévention et le traitement des ossifications périarticulaires et le traitement de l'ostéoporose établie.

La première administration d'un BP chez l'homme s'est faite avec l'utilisation de l'etidronate (éthane-1-hydroxy-1, 1-bisphosphonate) (Didronel®, Osteodidronel®, Procter & Gamble Pharmaceuticals), le plus simple et le plus ancien membre de cette classe thérapeutique, dans la fibrodysplasie ossifiante progressive, il y a près de 25 ans. Cette molécule a été utilisée avec un relatif succès dans la prévention des ossifications ectopiques consécutives à une lésion médullaire, à un traumatisme crânien ou à un remplacement prothétique de la hanche. Dans cette dernière indication, dont le caractère positif des résultats à long terme n'est pas unanimement accepté, la posologie recommandée est de 20 mg/j, per os, 1 mois avant et 3 mois après l'intervention chirurgicale. Le traitement ne peut être poursuivi plus longtemps en raison du risque de développement d'une ostéomalacie iatrogène. Il semble de toute manière que ce traitement doit être strictement limité aux patients présentant d'importants facteurs de risque de développer une calcification ectopique. Aucun autre BP commercialisé dans notre pays ne possède d'intérêt dans cette indication particulière (3, 4).

(1) Agrégé, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire (Dr J.Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.M. Crielaard) et Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

Du fait de leur puissante action inhibitrice de la résorption ostéoclastique, les BP sont des traitements de choix des conditions pathologiques dans lesquelles les tumeurs d'origines diverses induisent une destruction osseuse, soit par une invasion de voisinage, soit par la libération dans le flux circulatoire de substances stimulant le recrutement, la maturation ou l'activité des ostéoclastes. L'etidronate, le clodronate (dichlorométhylidène-1, 1-bisphosphonate) (Bonafos<sup>®</sup>, UCB et Ostac<sup>®</sup>, Boehringer Mannheim), et le pamidronate ([3-amino-1-hydroxypropylidène]-1, 1-bisphosphonate) (Aredia<sup>®</sup>, Ciba-Geigy) sont enregistrés, dans notre pays, dans l'une ou plusieurs de ces indications. Leur utilisation, rentrant généralement dans le cadre d'une approche thérapeutique globale du problème tumoral, reste le plus souvent du ressort du spécialiste.

Le seul BP actuellement commercialisé, en Belgique, pour le traitement de la maladie osseuse de Paget est l'etidronate. Sa première utilisation dans cette indication remonte à la première moitié des années 1970. Différents schémas thérapeutiques ont été proposés, allant de 5 à 20 mg/kg de poids corporel/jour, pour des durées variant de 1 à 6 mois, les fortes doses étant utilisées pendant les périodes les plus courtes et inversement. Tous ces régimes entraînent une chute rapide de l'hydroxyproline urinaire, marqueur biologique de la résorption osseuse, suivie, quelques semaines plus tard, d'une diminution des valeurs des phosphatases alcalines, reflétant la formation osseuse compensatoire. Généralement, la prolongation du traitement au-delà de 6 mois n'entraîne plus de réduction significative des marqueurs biologiques du remodelage osseux. Grâce à la fixation des BP au sein de la matrice osseuse, des rémissions cliniques et biologiques pouvant atteindre 2 ans ont été observées à l'arrêt du traitement par etidronate, le risque de rechute précoce étant d'autant plus important que l'activité initiale de la maladie pagétique était élevée et que la dose totale d'etidronate utilisée était faible. Il existe maintenant un consensus pour considérer comme optimale la dose de 5 mg/kg de poids corporel/jour pendant 6 mois car, lors de l'utilisation de doses quotidiennes plus élevées, l'incidence de fractures et de recrudescence des douleurs osseuses s'élève progressivement. Il faut toutefois noter que même à faibles doses, des troubles de la minéralisation présents tant en zone pagétique que dans l'os sain ont été rapportés lors du traitement de la maladie osseuse de Paget par l'etidronate. Bien que son indication légale ne recouvre pas, dans

notre pays, la maladie osseuse de Paget, le pamidronate est fréquemment utilisé pour traiter cette affection. Le développement de la forme orale de pamidronate ayant été interrompu en raison de l'apparition d'effets indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal haut, seule la forme intraveineuse, pour infusion lente, reste aujourd'hui accessible. De nombreuses suggestions concernant la dose idéale, la durée, le nombre et la fréquence des perfusions permettant une rémission optimale se retrouvent dans la littérature spécialisée. En pratique, une dose de 30 à 60 mg/j, administrée sur une durée de 3 à 4 heures, à une fréquence comprise entre 2 perfusions consécutives et 3 à 4 perfusions annuelles permet de ramener les phosphatases alcalines à l'intérieur ou à proximité des valeurs normales. Nonobstant son efficacité globalement satisfaisante, il semble que la fenêtre thérapeutique permettant d'utiliser le pamidronate sans induire de trouble de la minéralisation soit relativement restreinte. De plus, la perfusion de ce BP entraîne une lymphopénie transitoire, une augmentation de la température corporelle et, dans une faible proportion des cas, un syndrome pseudo-grippal avec myalgies et arthralgies, spontanément résolutif en 2 à 3 jours. La signification physiopathologique de ces manifestations indésirables n'est pas encore clairement élucidée. Parmi les molécules qui sont actuellement en stade terminal d'enregistrement, dans notre pays, et qui, en principe, devraient dans les mois à venir enrichir l'arsenal thérapeutique dont dispose le clinicien face à la maladie osseuse de Paget, il convient de mentionner le tiludronate ([chloro-4 phényl] thiométhylène bisphosphonate) (Skelid<sup>®</sup>, Sanofi-Winthrop). Ce bisphosphonate de troisième génération, c'est-à-dire portant un groupe cyclique sur la chaîne latérale de l'atome de carbone compris entre les deux atomes de phosphore de la liaison P-C-P, a montré, à la dose quotidienne orale de 400 mg, une efficacité antipagétique remarquable. En effet, une cure thérapeutique de 3 mois de tiludronate, à cette posologie, entraîne un pourcentage de rémissions double de celui observé après 6 mois de traitement par etidronate. Outre l'existence d'une activité analgésique confirmée dans le cadre d'essais thérapeutiques réalisés en comparaison d'un placebo, cette molécule, à des doses allant jusqu'à 800 mg/j, ne semble entraîner aucun problème d'intolérance clinique ou biologique (5, 6).

Aucun BP n'est actuellement enregistré, en Belgique ou ailleurs, pour la prévention de la déperdition osseuse accélérée survenant au cours des premières années de la ménopause.

Même si l'école liégeoise a été la première à utiliser, avec succès, cette famille thérapeutique chez les femmes récemment ménopausées, ne pouvant ou ne souhaitant pas recevoir d'hormonothérapie substitutive (7), il convient de rester prudent, du fait de la longue demi-vie osseuse des BP, et de considérer, encore pour quelques années, cette indication des BP comme relevant du domaine expérimental (8). Il en est de même pour le traitement des patientes ostéopéniques, sans tassement fracturaire vertébral. Nombreux sont les travaux publiés à propos de l'utilisation de l'etidronate comme thérapeutique de l'ostéoporose postménopausique. Si la plupart des études concordent en attribuant à l'administration intermittente d'etidronate (14 jours de traitement à 400 mg/j suivis de 10 à 13 semaines d'administration de calcium seul) un effet positif sur le contenu minéral osseux de la colonne lombaire, sans effet délétère sur la hanche, l'efficacité antifracturaire de ce BP, dans la population ostéoporotique générale reste plus aléatoire. Les résultats obtenus avec l'etidronate semblent indiquer que ce médicament ne réduit l'incidence des nouvelles fractures vertébrales que chez des patientes présentant au moins trois fractures vertébrales et une densité minérale osseuse sous le percentile 50 de la distribution de densité des femmes ostéoporotiques. Au bout de 3 ans, ce traitement semble engendrer, de manière relativement fréquente, des troubles histologiques caractérisés par une ostéomalacie histologique et des troubles de la minéralisation sans toutefois que ces anomalies semblent réellement se répercuter au niveau clinique, comme en témoigne l'absence d'accroissement des fractures chez les patients à qui le traitement a été administré pour des périodes plus longues. Il convient de rappeler que l'indication légale limite l'utilisation de l'etidronate aux ostéoporoses avérées, caractérisées par une association de tassements fracturaires et d'une masse osseuse basse et que d'autre part, aucun autre BP n'a été enregistré, à ce jour, pour cette indication dans notre pays. Il est toutefois probable qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée, dans les mois à venir pour l'alendronate (4-1-aminohydroxybutylidène-1,1-bisphosphonate) (Fosamax®, Merck Sharp & Dohme). Cette molécule est l'objet d'un vaste programme de développement, tant préclinique que clinique. Les données histologiques et biomécaniques obtenues dans différents modèles animaux confirment l'innocuité de ce BP sur les propriétés structurelles du tissu osseux. L'utilisation de l'alendronate chez des femmes souffrant d'ostéopénie ou d'ostéoporose a permis de démon-

trer une action freinatrice de la résorption ostéoclastique et une augmentation significative de la masse osseuse, tant au niveau de la colonne lombaire que du col fémoral. Des travaux récents ont suggéré que l'alendronate pourrait réduire significativement l'incidence des tassements vertébraux dans une population souffrant d'ostéoporose établie. Ce BP est prometteur pour le traitement de l'ostéoporose. Il conviendra d'en définir de manière non équivoque la dose minimale effective (probablement 10 mg/j) et d'en vérifier la tolérance, à long terme, sur le tractus gastro-intestinal (8, 9, 10).

## REFERENCES

1. Russell RGG, Fleisch H.— Inorganic pyrophosphatase and pyrophosphatases in calcification and calcium homeostasis. *Clin Orthop*, 1970, **69**, 101-107.
2. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique. Traitement prophylactique*. Masson Eds, Paris, Milan, Barcelone, 1993.
3. Fleisch H.— *Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient*. Stämpfli & Co Publ., Berne, 1993.
4. Goho WB, Whiteside JA.— Experience with disodium etidronate in diseases of ectopic calcification, in *Clinical aspects of metabolic bone diseases*, Frame B, Parfitt AM, Duncan H, Eds. Excerpta Medica Publ., Amsterdam, 1973, 506-511.
5. Reginster JY, Lecart MP.— Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone*, 1995, **17**, S485-S488.
6. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse H, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M.— Comparative, prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, 851-858.
7. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Sarlet N, Denis D, Ethgen D, Collette J, Franchimont P.— Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet*, 1989, **II**, 1469-1471.
8. Reginster JY.— The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 1995, **14S3**, 22-25.
9. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.— Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1437-1443.
10. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH.— Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med*, 1993, **95**, 557-567.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux, CHU Centre Ville, Quai Godefroid Kurth, 45, 4020 Liège.