

## Bisphosphonates au long cours : sécurité remise en question ?

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse, qui prédispose à un risque accru de fractures. Ses étiologies classiques sont la ménopause chez la femme et l'utilisation de certains médicaments (corticostéroïdes au long cours par exemple). Ses conséquences les plus fréquentes sont les fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres.<sup>1</sup> Les bisphosphonates sont les médicaments les plus prescrits pour cette pathologie. Ils inhibent la résorption osseuse via leur activité sur la fonction des ostéoclastes. Leur effet prophylactique pour la prévention des fractures ostéoporotiques a été documenté dans plusieurs grandes études.<sup>1-3</sup> Leur innocuité à long terme n'est pas acquise et le doute s'insinue devant l'émergence d'effets indésirables dont, pour ne citer que ceux touchant l'os, la nécrose de la mâchoire<sup>4</sup> et les fractures spontanées du fémur.

### Pharmacologie des bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques des pyrophosphates. Ils peuvent être divisés en deux groupes aux mécanismes d'action différents. Le premier comprend les bisphosphonates sans atome d'azote (clodronate – Bonafos, étidronate – Didronel). Après métabolisation, ces composés sont incorporés dans des analogues non hydrolysables de l'adénosine triphosphate (ATP). L'accumulation de ces métabolites dans le cytosol des ostéoclastes inhibe la fonction de ces cellules et cause par conséquent leur mort cellulaire. Les bisphosphonates du second groupe sont azotés (zolétronate – Zometa, alendronate – Fosamax, pamidronate – Arédia, ibandronate – Bonviva, etc.) et agissent en inhibant une enzyme clé dans la voie du mévalonate,

appelée la « farnesyl diphosphate synthase ». Cette enzyme est nécessaire à la modification post-traductionnelle de protéines, dont les GTPases. Ces dernières sont des protéines importantes pour les propriétés structurales et les processus cellulaires des ostéoclastes.<sup>5,6</sup> Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont des cellules spécialisées qui participent au remodelage osseux.<sup>7</sup> Les ostéoclastes résorbent l'os tandis que les ostéoblastes le forment. Ces cellules se combinent pour former une unité multicellulaire se déplaçant le long de l'os, formant une nouvelle portion de celui-ci. Cette unité possède également une fonction de réparation des microfissures de l'os liées au stress des activités de la vie quotidienne. De par leur action inhibitrice sur les ostéoclastes, les bisphosphonates réduisent la résorption osseuse, d'où une augmentation de la minéralisation du tissu osseux. Un os hautement minéralisé deviendra plus dur et tolérera ainsi un stress plus important.<sup>8,9</sup> La masse minérale osseuse est d'ailleurs fréquemment employée comme critère de substitution pour évaluer l'efficacité des bisphosphonates dans les études cliniques, critère qui n'est toutefois pas suffisant pour évaluer le risque de fractures.<sup>10-12</sup> Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés mais excrétés par les reins. Ils se déposent à l'intérieur des os où la quantité de substance s'accumule au fur et à mesure du traitement.<sup>13</sup> En termes de pharmacocinétique, ils se caractérisent par une demi-vie squelettique extrêmement longue. Celle de l'alendronate, par exemple, est de 10,9 ans. Cette cinétique particulière est à considérer lorsque, à la suite d'un effet indésirable, on évalue le devenir clinique d'un patient après l'arrêt du traitement.

### Efficacité et profil de sécurité des bisphosphonates dans les études cliniques

Le bénéfice clinique des bisphosphonates dans la prévention secondaire à moyen terme (1-4 ans) des fractures ostéoporotiques a été démontré par plusieurs études.<sup>1-3,14,15</sup> Le risque de fractures dépend entre autres de la densité osseuse mesurée par minéralométrie. Un diagnostic d'ostéoporose est posé lorsque le T-score, c'est-à-dire le nombre d'écart-types par rapport à la moyenne de la masse minérale osseuse chez de jeunes adultes, est plus petit que -2,5.<sup>16</sup> Il est important de documenter la densité osseuse avant de décider de traiter car il semble que non seulement l'administration de bisphosphonates à un patient non ou modérément ostéoporotique (T-score situé entre 0 et -2,5) n'a pas d'effet prophylactique, mais qu'il est lié à un taux supérieur de fractures non vertébrales, comme observé dans l'une des plus grandes études existantes (Fracture Intervention Trial),<sup>15</sup> qui incluait plus de 2000 femmes dans chaque groupe (alendronate versus placebo). L'alendronate a permis de réduire le risque de fractures cliniques (toute fracture diagnostiquée par un médecin) de 36% chez les patientes ayant un T-score initial < -2,5, (nombre de patients à traiter – NNT pour éviter une fracture = 15 pendant 4,25 ans), tandis qu'on n'a observé aucun effet chez les femmes au T-score plus grand. Le nombre de fractures non vertébrales indépendamment du score était de 294 (13,3%) dans le groupe placebo, et de 261 (11,8%) dans le groupe alendronate (p = 0,13). En termes de sécurité, aucune augmentation de l'incidence d'effets indésirables graves n'a été détectée lors de ces études cliniques, y compris

lorsqu'elles intégraient un suivi des patients sous alendronate pendant 10 ans (environ 800 patientes au total).<sup>17,18</sup> De façon générale, on a rapporté des effets indésirables similaires dans les groupes traitement et placebo. Quelques études ont rapporté des effets indésirables gastro-intestinaux. Le fait que les participants étaient généralement en meilleure santé que la population traitée à large échelle ne permet pas d'extrapoler la sécurité d'un usage au long cours à une population polymorbide et polymédiquée. De plus, les études randomisées contrôlées ne sont pas conçues pour détecter les effets indésirables rares (puissance insuffisante) et l'hétérogénéité de ceux-ci ne permet pas de les exploiter à des fins de méta-analyse.<sup>1</sup>

Le profil de sécurité établi lors du développement clinique d'un médicament n'offre pas une vision exhaustive de ses effets indésirables potentiels.<sup>19</sup> Après sa mise sur le marché, un nouveau médicament est utilisé dans une population beaucoup plus large, susceptible de présenter de multiples comorbidités et de recevoir d'autres traitements, donc à risque d'interactions médicamenteuses. C'est alors, grâce à la pharmacovigilance, que des effets indésirables rares, inattendus ou survenant après un traitement au long cours peuvent être identifiés.<sup>20</sup>

## Fractures de basse énergie et bisphosphonates

Depuis deux ans, l'attention des chirurgiens orthopédistes a été attirée par la survenue d'un type de fractures du fémur proximal d'un genre inconnu jusqu'alors, semblables à des fractures lentes. Un élément perturbant était l'introduction d'un traitement de bisphosphonates sur une longue durée (plus de deux ans) chez tous les patients concernés. Cette problématique émergente est soulignée par le fait que les mêmes observations ont émané quasi simultanément de divers groupes à travers le monde.<sup>21-29</sup> Il s'agit dans tous les cas de fractures sous-trochantériennes

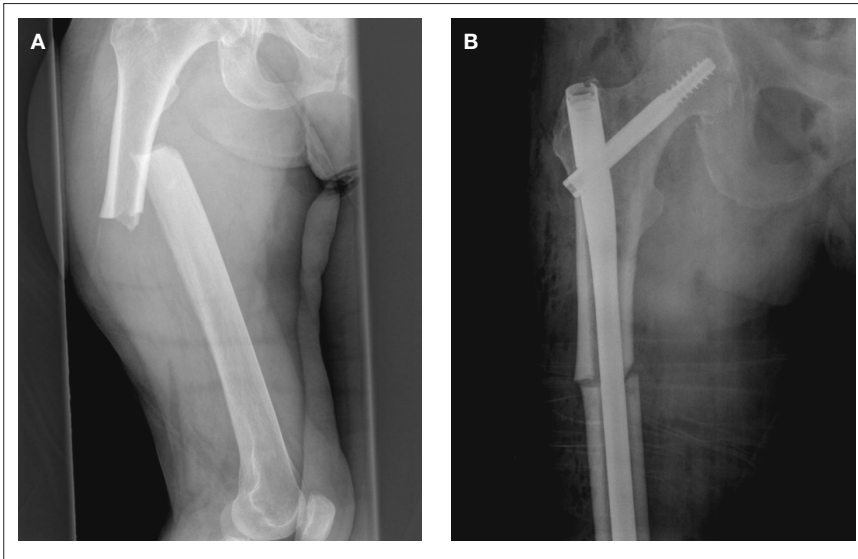
ou de la diaphyse fémorale survenant spontanément (patient debout) ou après un traumatisme mineur. Radiologiquement, elles partagent toutes un élément caractéristique, l'épaississement au niveau de la corticale externe du fémur avec un trait de fracture débutant horizontalement à ce niveau. Ces régions sont sujettes à un stress élevé et ne devraient donc pas se briser après un traumatisme léger, sauf en présence d'une pathologie osseuse sous-jacente. Dans un contexte d'ostéoporose, sont généralement concernés les vertèbres, la hanche et le poignet; les fractures de fatigue de la diaphyse fémorale sont en principe rares.<sup>21</sup> Ces cas surviennent après un à dix ans de traitement par bisphosphonates, essentiellement l'alendronate.<sup>21-29</sup> On observe chez bon nombre de ces patients une réaction de stress sur le fémur controlatéral, aboutissant parfois à une fracture de fatigue. De plus, plusieurs patients ont rapporté des douleurs prodromales de la région dans les semaines ou les mois précédant la première fracture. Un traitement concomitant d'estrogènes ou de corticostéroïdes semble un facteur prédisposant.<sup>25</sup> D'autres investigations devraient permettre d'identifier les facteurs de risque de telles complications. Par quel mécanisme les bisphosphonates augmenteraient-ils le risque de fracture de basse énergie? Dans l'une des séries de cas de fractures de sites inhabituels dans un contexte d'ostéoporose, une biopsie osseuse a montré une dépression sévère du remodelage osseux chez neuf patients, après double marquage à la tétracycline, qui permet d'évaluer la cinétique de l'os.<sup>25,30</sup> L'inhibition des mécanismes de remodelage liée à la prise de bisphosphonates est une des hypothèses qui expliquerait la survenue de ces fractures lentes.<sup>8</sup> Des microlésions surviennent dans un os normal suite à des stress de la vie quotidienne.<sup>9</sup> Elles sont détectées par les ostéocytes, ce qui conduit à une initiation du remodelage osseux et à la réparation des dommages. Si la résorption osseuse est inhibée, ce processus physiologique de réparation est altéré,

ce qui pourrait conduire à une extension des lésions et à terme à la fracture spontanée. Considérant ceci, le fait que la demi-vie des bisphosphonates atteigne plus de dix ans dans l'organisme est un élément préoccupant.<sup>13</sup>

## Situation régionale

Entre 2004 et mars 2009, le centre régional de pharmacovigilance des hôpitaux universitaires de Genève a eu connaissance de treize patients sous traitement de bisphosphonates ayant présenté une ou deux fractures de basse énergie du fémur.<sup>31</sup> Leur âge moyen était de 71,4 ans (57-86 ans). La durée de traitement avant la survenue d'une première fracture était en moyenne de 5,5 ans (2-10 ans). L'alendronate seul était impliqué chez sept patients, le pamidronate seul chez l'un et plusieurs molécules utilisées consécutivement chez cinq autres. Cinq patients ont présenté une fracture controlatérale plusieurs mois à plusieurs années après la première. Les fractures sont survenues suite à des traumatismes mineurs tels qu'une chute de la hauteur du patient, voire spontanément dans certains cas (simple rotation du corps par exemple). Tous les patients recevaient un supplément calcique, cinq d'entre eux des corticostéroïdes et sept des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) au long cours. Certains patients ont rapporté des douleurs avant le diagnostic de fracture, associées parfois à des signes radiologiques de fracture de fatigue ayant évolué en fracture complète en plusieurs semaines à plusieurs mois. La figure 1 montre une radiographie caractéristique de ce genre de cas.

L'effet délétère des corticostéroïdes sur l'os est bien connu.<sup>32</sup> La possibilité d'un effet négatif osseux résultant d'un traitement prolongé d'IPP est en train d'émerger dans la littérature.<sup>33-36</sup> Des études limitées chez l'animal et l'humain ont montré que les IPP pouvaient diminuer l'absorption du calcium. En effet, la libération du calcium à partir de la matrice alimentaire demande une acidité suf-



**Figure 1.** Radiographies caractéristiques d'un cas de fracture après un traitement de bisphosphonates. Cette patiente de 80 ans, traitée par alendronate depuis 10 ans, marche dans la rue. Sans prodrome, elle sent son membre inférieur se dérober et tombe.

**A.** La radiographie à l'admission démontre l'aspect typique d'une fracture spontanée du fémur avec un épaissement cortical externe et un trait de fracture horizontal débutant à ce niveau.

**B.** Sur la radiographie postopératoire, l'épaississement cortical est encore mieux visible.

fisante dans l'environnement du tractus gastro-intestinal. Un traitement antiacide pourrait ainsi entraver la solubilisation du calcium, donc son absorption. On ne sait cependant si cette malabsorption est suffisamment sévère pour influencer sur le remodelage osseux. Trois études cas-contrôle récentes suggèrent néanmoins l'association entre risque accru de fractures non vertébrales et traitement au long cours par IPP.<sup>33-35</sup> Dans les cas annoncés, un traitement concomitant par un IPP ou/et un corticostéroïde a donc pu contribuer à une augmentation du risque de fractures. L'annonce de ces cas au centre national suisse de pharmacovigilance Swissmedic a abouti à une modification de l'information officielle du Fosamax dans la rubrique « effets indésirables », à paraître prochainement. La nouvelle notice mentionne la possible survenue de fractures de basse énergie en zone sous-trochantérienne ou au niveau du fémur proximal chez des patients traités par bisphosphonates. Elle mentionne également la nécessité d'évaluer les éventuelles causes et facteurs de risque indivi-

duel face à une suspicion de fracture de fatigue et de déterminer au cas par cas la nécessité d'interrompre le traitement par bisphosphonates.

Une enquête de rhumatologues français en région Rhône-Alpes a montré une sous-déclaration des cas de fractures non vertébrales atypiques chez des patients traités par bisphosphonates. Trois questionnaires ont été collectés, rapportant cinq fractures atypiques chez trois patientes alors qu'on estime à 70 000 les femmes ostéoporotiques traitées par bisphosphonates dans cette région et à près de 300 les fractures diaphysaires (année 2005).<sup>37</sup> Les résultats de cette enquête soulignent l'importance de la pharmacovigilance postcommercialisation afin d'améliorer les connaissances du profil de sécurité d'un médicament.

### Ostéonécrose maxillaire et bisphosphonates

Les ostéonécroses de la mâchoire sont un autre effet indésirable rare des bisphosphonates, connu depuis

quelques années déjà.<sup>4</sup> Il s'agit une complication grave, douloureuse, à la prise en charge difficile. L'alarme a été donnée lors de la soudaine augmentation de cette affection, le point commun de tous les patients étant l'utilisation de bisphosphonates. Selon une revue des cas rapportés dans la littérature,<sup>38</sup> la plupart des patients étaient traités pour une pathologie cancéreuse (myélome multiple, cancer du sein) mais certains pour ostéoporose. Les agents impliqués étaient pamidronate, zolédronate, risédronate et alendronate, le délai d'apparition variant entre quelques mois et quelques années de traitement. Dans la plupart des cas, l'ostéonécrose était consécutive à des soins tels qu'extraction dentaire ou chirurgie maxillo-faciale. Une étude récente a évalué la prévalence de cet effet indésirable suite à un traitement oral de l'ostéoporose par alendronate.<sup>39</sup> Les cas rapportés auparavant semblaient principalement dus à des agents administrés par voie intraveineuse. Les auteurs, dentistes, ont comptabilisé neuf cas d'ostéonécrose de la mâchoire parmi 208 patients traités par alendronate, soit 4,3%, alors qu'aucun des 4384 patients n'en recevant pas et ayant subi des extractions dentaires n'a souffert de cet effet indésirable. Cela suggère un risque plus élevé que rapporté jusqu'à présent sous traitement oral de bisphosphonates.

Les mécanismes par lesquels ceux-ci pourraient favoriser les ostéonécroses de la mâchoire semblent impliquer leur action inhibitrice sur le remodelage osseux, comme décrit ci-dessus, ainsi que leurs propriétés antiangiogéniques.<sup>38</sup> Ce dernier effet a été mis en évidence pour le pamidronate et le zolédronate et implique une inhibition du facteur de croissance vasculaire endothélial. Il pourrait par ailleurs expliquer une partie de l'effet antitumoral attribué aux bisphosphonates. Ces propriétés antiangiogéniques entravent la cicatrisation des microlésions ou des lésions post-traumatiques (suite à une extraction dentaire, par exemple) et peuvent ainsi conduire à une ostéomyélite ou une ostéonécrose.

## Que retenir ?



Le désir légitime de fournir un traitement prophylactique de l'ostéoporose à la population vieillissante a conduit à utiliser les bisphosphonates à large échelle. Certains effets indésirables tels que fractures atypiques du fémur ou ostéonécrose de la mâchoire, non identifiés lors du développement clinique, apparaissent maintenant à la

suite de traitements prolongés. La très longue demi-vie osseuse de ces molécules rend difficile la prise en charge des effets indésirables. L'identification des facteurs favorisant la survenue de telles complications est nécessaire. Dans l'attente d'études épidémiologiques à grande échelle, il est souhaitable de promouvoir la déclaration de ces cas par les praticiens, même sur simple suspicion. Ils peuvent être annoncés aux centres régionaux de pharmacovigilance (Service de pharmacologie et toxicologie clinique des

HUG à Genève – tél. 022 372 99 36 et du CHUV à Lausanne – tél. 021 314 41 89), où ils seront anonymisés et soigneusement analysés avant d'être transmis à Swissmedic. Ils seront ensuite compilés auprès du registre mondial des effets indésirables de l'Organisation mondiale de la santé. De plus, en l'absence de données robustes en termes d'efficacité et de sécurité à long terme, le principe de précaution devrait s'appliquer et la durée de traitement devrait être inférieure à cinq ans.

## Références

1. Wells. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001155.
2. Wells. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD004523.
3. Wells. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD003376.
4. Pharma-Flash 2005;32:13.
5. Russell. Pediatrics 2007;119 (Suppl. 2): S150.
6. Roelofs. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6222s.
7. Taylor. Nature Materials 2007;6:263.
8. Strewler. N Engl J Med 2004;350:1172.
9. Ott. J Clin Endocrinol Metab 2005;90: 1897.
10. Ott. Ann Intern Med 2004;141:406.
11. Carey. Cleve Clin J Med 2005;72: 1033.
12. Erviti. JAMA 2007;297:1979.
13. Jeal. Drugs 1997;53:415.
14. Black. N Engl J Med 2007;356:1809.
15. Cummings. JAMA 199;280:2077.
16. Heaney. JAMA 1998;280:2119.
17. Black. JAMA 2006;296:2927.
18. Bone. N Engl J Med 2004;350:1189.
19. Tsintis. Drug Saf 2004;27:509.
20. Pharma-Flash 2004;1:9.
21. Lee. J Endocrinol Invest 2007;30:590.
22. Cheung. Hong Kong Med J 2007;13: 485.
23. Armamento-Villareal. N Engl J Med 2006; 355:2048.
24. Schneider. Geriatrics 2006;61:31.
25. Odvina. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1294.
26. Goh. J Bone Joint Surg Br 2007;89: 349.
27. Kwek. Injury 2008;39:224.
28. Lenart. N Engl J Med 2008;358:1304.
29. Neviasser. J Orthop Trauma 2008;22: 346.
30. Perrot. Rhumatologie, 4<sup>e</sup> éd. p.16. Estem 2004.
31. Ing Lorenzini. Drug Saf 2009; In Press.
32. Van Staa. Osteoporos Int 2002;13: 777.
33. Yang. JAMA 2006;296:2947.
34. Yu. Calcif Tissue Int 2008;83:251.
35. Targownik. CMAJ 2008;179:319.
36. Richards. CMAJ 2008;179:306.
37. Amouzougan. [www.semaine-rhumatologie.org/pdf2008/dia0204081445.pdf](http://www.semaine-rhumatologie.org/pdf2008/dia0204081445.pdf) consulté le 13.03.09
38. Gering. Therapie 2007;62:49.
39. Sedghizadeh. J Am Dent Assoc 2009; 140:61.

La rédaction remercie M<sup>me</sup> K. R. Ing Lorenzini et le Pr R. Peter de leur contribution à ce numéro.

**Rédacteur responsable:** Dr J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZL, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.-; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2009 – Genève