

**MÉCANISMES D'ACTION CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES DES
BISPHOSPHONATES**

Véronique BREUIL

Service de Rhumatologie, CHU de Nice, Hôpital L'Archet
Route St Antoine de Ginestière, 06200 NICE CEDEX

Les bisphosphonates (BP) sont des composants synthétiques analogues des pyrophosphates, ayant une grande affinité pour l'os et caractérisés par une liaison phosphonate de type P-C-P. Puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de leurs mécanismes d'action.

A l'échelon cellulaire, l'ostéoclaste étant la cellule spécialisée dans la résorption osseuse, on s'accorde pour le reconnaître comme la cellule cible des BP. Des mécanismes d'action variés ont été mis en évidence sur différents modèles, avec différents BP et en utilisant des voies d'administration variées ; les mécanismes observés sont probablement intriqués :

- a) l'altération de la structure osseuse par un mécanisme physico-chimique diminuant la dissolution des cristaux de phosphates de calcium n'est pas responsable, contrairement à ce que l'on croyait initialement, de l'action des BP sur la résorption osseuse : en effet, ce mécanisme physico-chimique, observé uniquement pour de fortes doses de BP, ne rend pas compte de la puissance pharmacologique des différents BP observée in vivo.
- b) diminution du nombre d'ostéoclastes : inhibition du recrutement par un effet direct sur les précurseurs ou indirect, via les ostéoblastes (production d'un facteur inhibiteur de l'ostéoclastogénèse, inhibition de la sécrétion de prostaglandine et d'IL6) ; induction de l'apoptose des ostéoclastes.
- c) Une inhibition de l'activité ostéoclastique a été mise en évidence dans différents modèles, en l'absence de modification du recrutement. L'interaction entre les ostéoclastes et le BP lié à la matrice osseuse apparaît comme un élément majeur dans le mécanisme d'inhibition. En effet, les BP se déposent préférentiellement non seulement sur l'os nouvellement formé mais aussi sous les ostéoclastes et une internalisation par pinocytose ou phagocytose dans les ostéoclastes a été observée avec l'alendronate ; ces résultats plaident en faveur d'un rôle direct des BP sur les ostéoclastes matures.

Concernant l'effet des BP sur les ostéoblastes, en dehors des effets sus-cités, une augmentation de la synthèse de collagène par les ostéoblastes et les chondrocytes et une augmentation des nodules de minéralisation in vitro ont été rapportées avec certains BP.

A l'échelon moléculaire, l'action des BP peut être médiée par une liaison directe à un récepteur de surface cellulaire ou, après ingestion par la cellule, par une interaction avec des enzymes ou d'autres molécules affectant le métabolisme cellulaire.

Certains BP (étidronate, clodronate, pamidronate, alendronate) inhibent la pompe à protons ATPase-dépendante située au niveau de la bordure plissée des ostéoclastes. De même, la formation de l'anneau d'actine, nécessaire à la polarisation des ostéoclastes et leur adhésion à la matrice osseuse, est inhibée par les BP.

Compte tenu de leur homologie aux pyrophosphates, les effets des BP sur les enzymes utilisant les pyrophosphates ou l'ATP ont été étudiés. Si les BP n'inhibent pas les phosphatases alcalines ou acides, en revanche ils inhibent certaines tyrosines phosphatases, qui régulent l'activité de tyrosines kinases portées par des récepteurs de facteurs de croissance ou des tyrosines kinases non récepteurs.

Nous avons vu que certains BP pouvaient induire l'apoptose des ostéoclastes. Les mécanismes d'induction de l'apoptose dans les ostéoclastes diffèrent selon la structure des BP :

- le clodronate et l'étidronate se substituent aux groupements phosphates de l'ATPP pour former un analogue toxique.

- les amino-bisphosphonates (alendronate, ibandronate, risedronate) agissent sur la voie du mévalonate en inhibant la géranyl-géranylation des protéines, impliqués dans les processus de signalisation intracellulaire.

En dehors d'une inhibition de l'hyperrésorption ostéoclastique dans le myélome multiple et les métastases osseuse, une action directe des BP sur les cellules tumorales a également été mise en évidence. In vitro, le pamidronate induit l'apoptose des plasmocytes myélomateux, via une inhibition de la voie du mévalonate, l'ibandronate celle des cellules tumorales mammaires et l'alendronate celle de cellules tumorales pulmonaires. Certains BP inhibent également in vitro l'adhésion des cellules tumorales mammaires à la matrice osseuse et sont capable d'inhiber en partie l'activité pro-agrégante plaquettaire des cellules tumorales, impliquée dans le développement de métastases. Enfin, une inhibition spécifique de l'invasion tumorale (carcinomes prostatiques et mammaires) par action directe des BP sur les cellules tumorales a été rapportée, via un blocage de l'activité des métalloprotéases MMP-9 et MMP-2, nécessaire à la dégradation de la matrice par les cellules tumorales. Cependant, les études réalisées in vivo donnent parfois des résultats contradictoires, nécessitant la poursuite des études.

En conclusion, si les BP sont capables d'inhiber la résorption ostéoclastique par différents mécanismes, il ressort qu'une action directe sur les ostéoclastes matures apparaît la plus probable, via des modifications du métabolisme cellulaire et l'induction de l'apoptose des ostéoclastes. De nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes d'action moléculaires des BP, permettant notamment de comprendre les différences observées entre amino- et non-amino-BP. La poursuite des études apparaît nécessaire pour mieux comprendre leur action sur les cellules tumorales.