

Nouveautés Thérapeutiques dans l'Ostéoporose : Les Bisphosphonates en Administration Intra-Veineuse

Pr Thierry Thomas. Equipe INSERM E9901, CHU de Saint-Etienne

Parler d'innovations thérapeutiques à propos des bisphosphonates peut paraître curieux si l'on considère que leur découverte a maintenant plus de 100 ans et que la première publication de leur utilisation thérapeutique chez l'homme remonte à plus de 30 ans (1). Ce qui pourrait en fait révolutionner leur usage et au-delà l'approche thérapeutique de l'ostéoporose, c'est le développement de nouvelles molécules toujours plus puissantes dans leur activité anti-résorptive avec une rémanence de leurs effets, permettant d'envisager une véritable administration intermittente. Le concept d'administration intermittente avait vu le jour avec l'étidronate mais le but principal de ce mode de prise était avant tout d'éviter les risques d'ostéomalacie liés à la prise continue d'étidronate. La fenêtre thérapeutique de cette molécule est en effet relativement étroite puisque son ratio activité anti-formatrice / activité anti-résorptive est de 1 pour 1. A dose pharmacologique, l'étidronate conserve donc les propriétés physico-chimiques comparables à celle des pyrophosphates qui avaient initialement stimulé l'intérêt porté à cette molécule : altérer à la fois la formation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium. Les molécules développées secondairement, notamment les amino-bisphosphonates ont une activité anti-résorptive 1000 à 10 000 fois plus puissante, et n'ont donc aucun effet délétère sur la minéralisation primaire aux doses pharmacologiques anti-ostéoclastiques.

Cependant, l'administration per os en continu des bisphosphonates se heurte à plusieurs difficultés : leur faible absorption digestive tout d'abord, inférieur à 1%, liée à leur faible lipophilie et à leur charge hautement négative ; leur toxicité pour les muqueuses qui impose des conditions de prise très rigoureuse pour assurer une bonne tolérance ; la compliance médiocre des patientes inhérente à tous les traitements au long cours, lorsque le but principal est la recherche d'un non-événement, en l'occurrence la prévention de la survenue d'une fracture.

Un certain nombre d'évidences ont conduit à revisiter le concept d'administration intermittente des bisphosphonates pour éviter ces écueils. En premier lieu, la pharmacocinétique de ces molécules a montré qu'une fois dans le sang, elles disparaissent très vite, avec un captage presque exclusivement osseux et quasi-complet dès le premier passage. L'exposition des tissus mous, même à de fortes doses, est donc très faible. Par ailleurs, le niveau d'inhibition de la résorption osseuse atteint un plateau dose-dépendant au-delà duquel il n'y a pas d'effet cumulatif avec le temps, sans risque d'os gelé. Ceci laisse donc penser que les bisphosphonates incorporés dans la matrice osseuse sont inactifs. La question de savoir s'ils redeviennent actifs une fois "déterrés" par les ostéoclastes n'est pas formellement élucidée mais un certain nombre de points le suggèrent : Les niveaux de bisphosphonates circulants sont extrêmement faibles alors que la demi-vie osseuse des bisphosphonates est probablement de plusieurs années. Ces molécules ne sont pas métabolisées in vivo, la stabilité de la liaison P-C-P les rendant résistantes à la chaleur, à la plupart des agents chimiques, ainsi qu'à l'hydrolyse des enzymes connus (2). Ceci pourrait donc permettre une rémanence de leurs effets, comme cela a d'ailleurs été montré récemment lors d'études cliniques rapportant la stabilité de la densité minérale osseuse (DMO) de patients après l'arrêt du traitement (3). La première voie d'administration intermittente proposée a bien évidemment été la voie orale avec une administration hebdomadaire d'une dose équivalente à 7 fois la dose quotidienne, avec des résultats comparables en terme de DMO et de réduction du turn-over osseux mesurée par les biomarqueurs (4,5). Des études récentes suggèrent que l'on puisse proposer des administrations trimestrielles voire annuelles par voie IV dans le traitement de l'ostéoporose, en utilisant des molécules telles que l'ibandronate (6) ou le zolédronate (7), voire l'alendronate avec lequel des résultats très intéressants avaient été publiés, il y a quelques années (8). Ainsi, la 1ère étude pivot a été conduite pendant un an chez 125 femmes ménopausées, ostéoporotiques recevant un placebo ou 0,25, 0,5, 1 ou 2 mg d'ibandronate tous les 3 mois. L'augmentation de la DMO était significative à la hanche et au rachis lombaire pour les 2 plus fortes doses, avec des valeurs comparables à celles obtenues avec les bisphosphonates per os. La 2ème étude pivot récemment publiée évaluait l'administration IV de zoledronate vs placebo, à 0,25, 0,5 ou 1 mg tous les 3 mois, 2 mg tous les 6 mois ou 4 mg une fois par an, pendant un an chez 351 femmes ménopausées et une Tscore de DMO inférieur à -2. Là encore, il était observé une augmentation comparable de la DMO entre les groupes traités de l'ordre de 4 à 5% au rachis lombaire et de 3 à 3,5% à la hanche vs placebo.

Cependant, améliorer significativement les paramètres intermédiaires que sont la DMO et les

biomarqueurs ne préjugent pas infailliblement de la réduction du risque fracturaire. Ainsi, la présentation récente de l'essai de phase III avec l'administration iv trimestrielle de 0,5 ou 1 mg d'ibandronate vs placebo n'a pas mis en évidence de réduction significative du risque fracturaire dans une population de 2862 femmes ménopausées et ostéoporotiques, traitées pendant 3 ans. Il est tout à fait possible que la dose ait été insuffisante. On note en effet pour ces 2 doses dans l'étude de phase II, une réascension des marqueurs de résorption entre le 1er et le 3ème mois après chaque injection alors que la formation reste en permanence freinée. Cet effet " vague " n'a été retrouvé ni avec l'ibandronate 2 mg/3 mois, ni avec les différents dosages du zoledronate. On attend donc avec impatience les prochaines études avec ces molécules.

Références

1. Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*. 1969; 2:845.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998; 19:80-100.
3. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3109-15.
4. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002; 71:103-11.
5. Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:1988-96.
6. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttmann JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*. 1997; 103:298-307.
7. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002; 346:653-61.
8. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997; 12:1700-7.

Adresser toute correspondance à :

Pr Thierry Thomas

*Equipe INSERM E9901,
Service de Rhumatologie, Hôpital Bellevue, Boulevard Pasteur
42055 Saint-Etienne cedex2*

tél. : 04.77.12.76.49 ; fax: 04.77.12.75.77

e-mail : thierry.thomas@univ-st-etienne.fr