

Utilisation pédiatrique des bisphosphonates

Véronique Forin

Unité pédiatrique de médecine physique et de réadaptation

e-mail: veronique.forin@trs.ap-hop-paris.fr

Mode d'action des bisphosphonates

Les bisphosphonates (BPs) sont un groupe de molécules, analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques, résistantes à la dégradation enzymatique et chimique. Les BPs inhibent la résorption osseuse en étant spécifiquement intégrés au minéral osseux puis absorbé par les ostéoclastes, cellules assurant la résorption osseuse, où ils interfèrent via plusieurs voies biochimiques différentes.

Les BPS les plus anciens, ne comportant pas d'atome d'azote (étidronate, clodronate) sont métabolisés en un analogue non hydrolysable de l'adénosine tri phosphate (ATP) capable d'inhiber des enzymes intracellulaires ATP dépendantes. Les BPS les plus puissants qui contiennent un atome d'azote (pamidronate, alendronate, ibendronate, risédronate, zolédronate) inhibent une enzyme clé, la farnesyl pyrophosphate synthétase, dans la voie du mévalonate, bloquant la prénylation de petites protéines GTPases impliquées dans les mécanismes fondamentaux de signalisation cellulaire. La perte de fonction de ces protéines clés régulatrices explique la perte de la formation et de la fonction de l'ostéoclaste (modification du cytosquelette, perte de la bordure en brosse, trafic vésiculaire altéré). La structure physico chimique des BPs rend compte de leur très grande affinité pour le cristal d'hydroxyapatite de l'os : incorporation spécifique et rapide au cristal osseux. De ce fait, ils sont peu de temps circulant et leur présence dans l'os est prolongée [1]. La structure cristalline, récemment mise en évidence, du farnesyl diphosphate met au jour la façon dont les BPs se lient au site actif et l'inhibent par le biais de l'atome d'azote dont la présence est cruciale.

Les effets thérapeutiques et secondaires des BPs sont particulièrement bien documentés pour le pamidronate dans l'ostéogenèse imparfaite (OI).

L'effet thérapeutique immédiat est la diminution puis la disparition des douleurs chronique associées à une sensation de bien être, une augmentation de la force musculaire et une amélioration des capacités fonctionnelles. L'action antalgique très rapide du pamidronate pourrait être due aux modifications intra osseuses du PH par diminution de la lyse osseuse.

Les études en histomorphométrie montrent, après une durée moyenne de traitement par pamidronate de deux ans d'enfants et d'adolescents OI, une augmentation du volume d'os spongieux de 46% et une augmentation de l'épaisseur des corticales de 88 %, expliquant respectivement la ré expansion des corps vertébraux et la diminution du nombre de fractures des os longs. Les résultats cliniques sont identiques pour tous les BPs intraveineux. Les effets des BPs sont amplifiés par le processus de la croissance, d'où l'intérêt à proposer un traitement précoce [2].

Leurs effets secondaires immédiats sont la baisse de la calcémie, rarement symptomatique chez les enfants régulièrement supplémentés en calcium et vitamine D, et la réaction pseudo grippale. Cette réaction fébrile survient 12 à 36 heures après le début de la perfusion, disparaît ou s'atténue dès la deuxième ou troisième cure et est facilement contrôlée par l'administration d'antipyrétiques standards. Elle doit être dépistée chez les petits nourrissons OI dont l'état général et respiratoire est précaire.

A plus long terme les effets secondaires sont les suivants :

- Apparition de bandes de sclérose métaphysaire sur les radiographies. Leur analyse en histomorphométrie montre qu'elles correspondent à des travées osseuses en position horizontale secondairement calcifiées par le phénomène du remodelage osseux. Leur disparition radiologique progressive correspond à leur réorientation verticale [3].
- Les BPs, par leur action anti résorption, diminuent le remodelage osseux et chez l'enfant, le modelage osseux en modifiant la forme des métaphyses des os longs avec une action sélective sur le cintrage métaphysaire sans effet délétère pour autant [4].

- La diminution du remodelage osseux a fait craindre un retard de consolidation surtout après ostéotomie chirurgicale et enclouage centromédullaire [5]. Des travaux plus récents ne confirment pas cette crainte.
- Les BPs ont été incriminés d'induire une ostéosclérose et une résistance osseuse moindre. L'administration de pamidronate selon le protocole canadien à 9 mg/kg/an chez l'enfant OI n'a jamais induit d'ostéosclérose et ce dans aucune des cohortes internationales. Des études cliniques et expérimentales animales montrent l'effet bénéfique des BPs sur la résistance osseuse.
- En 2007, un rapport de l'«*American society for Bone and Mineral Research*» met en garde sur les risques d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par BPs. La revue internationale des cohortes d'enfant OI traité par BPs n'en rapporte aucun cas. Suite à cette mise en garde, nous demandons systématiquement un bilan bucco-dentaire avant et pendant un traitement par BPs [6].

Indications pédiatriques reconnues des bisphosphonates

- Ostéogenèse Imparfaite

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique rare (1/10 000 à 1/20 000) caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse dont la sévérité est très variable [7]. Cette ostéoporose congénitale est liée le plus souvent à une mutation dans un des deux gènes codant pour les chaînes alpha du collagène de type I.

Le traitement par BPs en est le gold standard depuis la publication princeps du protocole canadien utilisant le pamidronate [8]. Depuis, de nombreuses études pilotes confirment l'intérêt et la bonne tolérance des bisphosphonates chez l'enfant OI, y compris pour le zoledronate [9].

Toutes les études rapportent des résultats semblables pour les BPs intraveineux chez l'enfant OI : augmentation de la densité minérale osseuse vertébrale lombaire, diminution du taux de fractures, ré expansion des tassements vertébraux, diminution des marqueurs osseux de résorption, disparition des douleurs chroniques,

augmentation des performances physiques et de la force musculaire, amélioration de la vitesse de croissance.

Seules les formes sévères bénéficient des bisphosphonates. La sévérité est définie comme suit : au moins deux fractures des os longs par an, présence ou apparition de tassements vertébraux, déformation des os longs nécessitant une chirurgie.

- **Ostéoporose idiopathique juvénile sévère**

Pour la majorité d'entre elles, il est suffisant de corriger les facteurs favorisant la déminéralisation tels que la carence en calcium et vitamine D et le manque d'activité physique. Les BPs sont réservés aux enfants très douloureux ou avec fractures vertébrales ou déformations osseuses. Les modalités d'administration des BPs sont au départ en intra veineux puis secondairement per os pour certains auteurs [10].

- **Ostéoporose cortisonique**

Les corticoïdes induisent un déséquilibre minéralisation/résorption avec des conséquences à court terme (déminéralisation) et à long terme (perturbation de l'acquisition de la masse osseuse). Les corticoïdes inhibent la formation osseuse, limitent l'absorption intestinale de calcium et augmentent la résorption osseuse surtout en début de traitement. L'indication des BPs chez l'enfant sous corticoïdes est rare, et les modalités d'administration non définies : corticothérapie de plus de trois mois à doses supérieures à 0,5 mg/kg/j, baisse significative du Z score de la densité minérale osseuse après 6 à 12 mois de traitement par rapport à J0, fracture et risque majoré de fracture lors d'immobilisation par exemple dans les dermatomyosites [10].

- **Ostéoporose d'immobilisation**

Les enfants atteints de handicaps moteurs sévères, avec perte de la déambulation, ont une ostéoporose profonde de cause multifactorielle (mécanique, nutritionnelle, médicamenteuse, hormonale et génétique) à l'origine de douleurs fracturaires ou chroniques et de fractures survenant pour des traumatismes minimes voire absents. La correction des facteurs contribuant à l'ostéoporose est le premier objectif mais peut être insuffisante. Les BPs sont alors proposés lors d'élévation des marqueurs de résorption

osseuse le plus souvent en intra veineux du fait de l'importance de l'ostéoporose et des difficultés chez ces enfants du traitement per os. Plusieurs études rapportent l'élévation de la densité minérale osseuse sous BPs. Peu d'études évaluent la diminution du taux fracturaire annuel qui semble pourtant significative, 30,6% versus 13% [11].

Bisphosphonates et dysplasie fibreuse

La dysplasie fibreuse est une maladie congénitale non héréditaire liée à une mutation somatique activatrice ((gène de la sous-unité alpha de la protéine G) responsable d'une mosaïque d'autant plus importante que la mutation est précoce après la fécondation. L'atteinte osseuse est plus ou moins étendue de monostotique à polyostotique avec tous les intermédiaires. Plus l'atteinte osseuse est étendue, plus la révélation de la maladie est précoce : les cas pédiatriques sont sévères et surtout représentés par les formes polyostotiques.

L'anomalie génétique est responsable d'une augmentation de la synthèse d'AMPc avec prolifération cellulaire autonome osseuse et cutanée et emballement de la sécrétion hormonale gonadique, thyroïdienne, hypophysaire... réalisant alors la forme la plus complète qu'est le Syndrome de MacCune Albright.

L'atteinte osseuse, cartographiée par la scintigraphie osseuse, est liée au remplacement de zones osseuses par du tissu fibreux dysplasique à l'origine de fractures, de douleurs et de déformations. Le principe du traitement par les bisphosphonates serait de s'opposer à l'accroissement de la résorption ostéoclastique anormalement élevée, située à la limite de la dysplasie fibreuse et du tissu osseux [12].

Chez l'enfant les BPs ne permettent pas de « ré ossifier » les zones dysplasiques, à la différence de l'adulte. Plotkin confirme la diminution de la douleur chez 18 enfants et adolescents porteurs d'une forme polyostotique traités par pamidronate mais ne constate aucun changement radiologique ni histomorphométrique des lésions dysplasiques [13]. Chez l'enfant, il semble justifié de proposer un traitement par bisphosphonate, per os ou intra veineux à visée antalgique. Le statut vitaminique D, calcique et phosphoré (hypophosphorémie par diabète phosphoré de la tubulopathie des formes étendues) est par ailleurs vérifié et normalisé.

D'autres indications des BPs sont encore plus anecdotiques telles que les **hypercalcémies malignes** [14] et les douleurs osseuses de certaines leucémies aiguës myéloïdes.

L'action anti tumorale des BPs est utilisée dans certains protocoles de traitement des tumeurs squelettiques pédiatriques pour leur action anti tumorale directe. L'effet anti ostéolytique des BPs prive les cellules tumorales de facteurs de croissance largués localement, nécessaires à la prolifération tumorale même à doses faibles répétées [Clézardin P et al, Curr Med Chem 2003]. Du fait de l'affinité pour l'os minéralisé, N-BPs inhibent la croissance et la progression tumorale osseuse: ostéosarcome [Ory B. Cancer 2005], chondrosarcome [Gouin F. Int. J. Cancer 2006], sarcome d'Ewing [Zhou Z. Cancer 2005].

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology Pediatrics 2007;119;S150-S162
- 2- Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008; 22: 85–100
- 3- Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate : histomorphometric analysis. Bone Miner Res 2004;19: 1191-3.
- 4- Rauch F, Plotkin H, Zeitlin H, Glorieux FH. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. J Bone Miner Res 2003;18: 610-4.
- 5- Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. J Bone Miner Res 2004;19:1779-1786.
- 6- Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American for Bone and Mineral Research J Bone Miner Res 2007;22:1479-149.
- 7- Forin V. Ostéogénèse imparfaite. Presse Med 2007; 36 : 1787-93.
- 8- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclical administration of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998; 339:947-52.

- 9- Glorieux FH, Bishop N, Bober M, Brain CE, devogelaer J, Forin V et al. Intravenous zoledronic acid compared to intravenous pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:S85.
- 10- Forin V, Lienhardt A, Halb C, Jog-Deslandre C, Linglart A. Ostéoporoses de l'enfant - In *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant* sous la direction de Michèle Garabédian, Anne Lienardt, Eric Mallet, Agnès Linglart – Médecine Sciences Publications Lavoisier – 2011 – pages 137-147.
- 11- Bachrach SJ 2010 *Dev Med Child Neuro*
- 12- Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 1997 Oct;12(10):1746-52.
- 13- Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4569-75.
- 14- Kerdudo C, Aerts I, Fattet S, Chevret L, Pacquement H, Doz F, Michon J, Garabédian M. Hypercalcemia and child-hood cancer: a 7-year experience. *JPediatr Hematol Oncol*, 2005, 27:23-27.

Figure N°1: bandes de sclérose métaphysaire chez u n enfant porteur d'une ostéogénèse imparfaite



Figure N° 2 : intérêt des bisphosphonates sur le rachis de l'enfant porteur d'une ostéogénèse imparfaite ; - a - avant traitement ; - b – après 2 ans de traitement

