

Effets indésirables associés au traitement par bisphosphonates

René Rizzoli

Quintessence

- Les bisphosphonates sont reconnus depuis longtemps en tant que traitement de première ligne pour la réduction du risque fracturaire dans l'ostéoporose.
- L'alendronate, le risédronate, l'ibandronate et l'acide zolédronique ont une efficacité démontrée dans la prévention des fractures vertébrales; par ailleurs, l'acide zolédronique et le risédronate ont entraîné une réduction significative du risque de fractures non vertébrales dans des études pivots. L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique ont également une efficacité avérée pour réduire le risque de fractures de la hanche.
- Les bisphosphonates sont associés à différents effets indésirables, qui sont bien documentés: à court terme, les bisphosphonates oraux sont associés à la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, tandis que les bisphosphonates intraveineux sont associés à la survenue de réactions de phase aiguë, de douleurs musculo-squelettiques, de réactions d'hypersensibilité cutanée et d'une dysfonction rénale.
- Les fractures sous-trochantériennes et l'ostéonécrose des maxillaires semblent d'avantage être associées à la prise à long terme ou à la prise de doses élevées de bisphosphonates.
- Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque reste très favorable.

Introduction

La réduction du risque de fractures à la fois vertébrales et non vertébrales constitue le seul paramètre d'évaluation acceptable dans les études réalisées en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament anti-ostéoporotique.

Les bisphosphonates constituent un traitement de première ligne reconnu de longue date dans la prise en charge de l'ostéoporose et d'autres affections, telles que l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, la maladie de Paget, ainsi que l'hypercalcémie induite par des tumeurs et les métastases osseuses [1, 2]. Dans l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'alendronate et le risédronate réduisent le risque de fractures vertébrales à la fois chez les patientes qui ont et qui n'ont pas été victimes d'une fracture vertébrale avant le traitement. L'alendronate et le risédronate réduisent également le risque de fractures non vertébrales, y compris de fractures de la hanche, chez les patients ayant des antécédents de fractures vertébrales. Un profil clinique similaire a été établi pour l'acide zolédronique. L'ibandronate s'est avéré conférer une protection contre les fractures vertébrales chez les patients qui ont déjà été victimes d'une fracture

vertébrale. L'efficacité de l'ibandronate en termes de prévention des fractures non vertébrales a uniquement été démontrée dans des sous-ensembles de la population et elle a été suggérée dans des analyses *post-hoc*. Les différences au niveau de la sécurité des bisphosphonates peuvent également constituer un facteur à prendre en compte dans le traitement à long terme [3, 11–14]. En effet, en tant que classe, les bisphosphonates sont associés à un certain nombre d'effets indésirables.

Prévalence

Alors que les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents sont observés dans les études cliniques contrôlées et randomisées chez un nombre relativement faible de patients, les effets indésirables rares ou très rares peuvent uniquement être détectés dans de grandes enquêtes de pharmacovigilance et par le biais d'études de cas. Dans ce contexte, les agents faisant l'objet de la plus longue utilisation clinique sont plus susceptibles d'avoir été associés à des effets indésirables rapportés rares que les médicaments ayant plus récemment rejoint l'arsenal thérapeutique. Les effets indésirables peuvent être très fréquents (affectant plus d'un utilisateur sur 10), fréquents (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 100), peu fréquents (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 1000), rares (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 10000) ou très rares (affectant moins d'un utilisateur sur 10000).

Temporalité

Les événements survenant après plusieurs années de traitement peuvent être plus difficiles à identifier que les événements survenant rapidement après l'initiation du traitement, dans quel cas l'association est plus évidente.

Plausibilité biologique

Pour certains effets indésirables médicamenteux, le mécanisme de toxicité médicamenteuse concorde avec les effets physiologiques connus du médicament, tandis que d'autres effets indésirables sont complètement inattendus, ce qui rend difficile l'établissement de véritables liens de causalité.

Effets indésirables à court terme

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux susceptibles de survenir après l'administration orale de bisphosphonates incluent la dysphagie, l'œsophagite, ainsi que les ulcères œsophagiens et gastriques; tous ces événements

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

ont été rapportés après l'utilisation de l'alendronate, du risédronate et de l'ibandronate. Des études cliniques ayant évalué l'alendronate ont rapporté des taux d'effets indésirables gastro-intestinaux hauts similaires à ceux observés avec le placebo administré par voie orale. Les effets indésirables gastro-intestinaux observés en association avec l'utilisation de bisphosphonates pourraient être liés à la capacité de ces médicaments d'inhiber l'enzyme farnésyl-pyrophosphate synthase (FPPS), qui est impliquée dans la biosynthèse du cholestérol. Pour tous les bisphosphonates oraux, un bon moyen de minimiser le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux consiste à adopter un schéma d'administration strict. Le schéma posologique typique prévoit que les comprimés soient pris à jeun, avec 200 ml d'eau, et comme décrit au préalable, les patients doivent rester à jeun et en position assise ou debout durant au moins 30 minutes (60 minutes pour l'ibandronate) après la prise afin d'éviter la survenue de douleurs épigastriques.

Réactions de phase aiguë

Une «réaction de phase aiguë», caractérisée par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre, des symptômes pseudo-grippaux et des céphalées d'intensité légère, s'observe fréquemment/très fréquemment après l'administration intraveineuse de bisphosphonates, pouvant atteindre jusqu'à 30% avec l'acide zolédronique. L'inhibition de la FPPS provoque une accumulation des lipides isoprénoïdes, en amont du farnésyl-pyrophosphate (FPP) dans la voie du mévalonate, ce qui stimule la prolifération et l'activation des cellules $\gamma\delta T$ [4]. Les symptômes de la réaction de phase aiguë peuvent être atténués par des médicaments anti-inflammatoires en vente libre et ils se résolvent généralement en l'espace de 3 jours. Toutes les composantes de la réaction de phase aiguë deviennent nettement moins fréquentes après la première dose.

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité cutanée (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés pour tous les bisphosphonates (<1/10 000 patients) [5], ces réactions faisant leur apparition au cours des 5 à 10 jours suivant l'initiation du traitement. Le pronostic est bon si la réaction est détectée précocement, si le traitement par bisphosphonates est interrompu immédiatement et définitivement et si une prise en charge appropriée est assurée (hospitalisation, réhydratation et administration de corticoïdes systémiques, si nécessaire) [5].

Effets indésirables cardiaques

Dans l'étude HORIZON fracture trial (PFT) pivot, les cas de fibrillation auriculaire grave étaient plus fréquents chez les patients ayant reçu de l'acide zolédronique par voie intraveineuse que chez ceux ayant reçu le placebo (1,3 vs 0,5%). En revanche, l'étude HORIZON-recurrent fracture trial (RFT) n'a pas démontré de risque accru de fibrillation auriculaire. Chez 47 des 50 patients traités par acide zolédronique qui ont présenté une fibrillation auriculaire sévère, l'évènement est survenu plus de 30 jours après la perfusion, moment auquel l'acide zolédronique n'est plus détectable dans la circulation sanguine. Aucun mécanisme convainquant n'a été proposé

pour expliquer l'association entre l'utilisation de bisphosphonates et le risque de fibrillation auriculaire. Par ailleurs, aucun effet de la dose ou de la durée du traitement sur l'incidence de la fibrillation auriculaire n'a été constaté. En 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a conclu qu'il n'y avait pas d'association claire entre l'exposition aux bisphosphonates et le taux de fibrillations auriculaires sévères ou non sévères.

Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses peuvent également constituer un effet indésirable des bisphosphonates. Ces douleurs osseuses peuvent survenir dans le cadre d'une réaction de phase aiguë, qui s'observe chez certains patients après administration intraveineuse de bisphosphonates, ou elles peuvent apparaître en tant que symptôme isolé peu fréquent après l'administration orale de bisphosphonates. L'incidence de cet effet indésirable est variable. Les douleurs musculo-squelettiques, qui sont un effet indésirable à la fois des bisphosphonates oraux et intraveineux, ont été rapportées pour l'alendronate, l'ibandronate, le risédronate et l'acide zolédronique. La réaction peut survenir à tout moment durant le traitement. Concernant sa fréquence, cet effet indésirable est fréquent à rare ($\geq 1/100$ à $\geq 1/10\,000$) avec l'alendronate administré par voie orale et il est fréquent ($\geq 1/100$) dans le cadre d'une réaction de phase aiguë avec l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse. Les mécanismes physiologiques sous-jacents ne sont pas connus, même si l'hypothèse d'un lien avec des taux élevés de PTH a été émise. Un soulagement complet des symptômes peut être obtenu avec l'arrêt du traitement, bien que des cas de résolution incomplète aient été rapportés.

Dysfonction rénale

La dysfonction rénale est un effet de classe connu des bisphosphonates et à la fois l'administration orale et l'administration intraveineuse de bisphosphonates sont contre-indiquées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Les patients ayant une clairance de la créatinine <30 ml/min sont généralement exclus des études cliniques évaluant les bisphosphonates et les effets des bisphosphonates dans ce groupe de patients n'ont pas été quantifiés. Des études ayant évalué l'acide zolédronique ont montré une augmentation transitoire des taux de créatinine sérique au cours des 10 jours après administration chez 1,8% des patients. Des données post-marketing récentes de la FDA ont montré que 24 cas évaluable de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë étaient associés à l'utilisation de l'acide zolédronique dans l'ostéoporose et la maladie de Paget de l'os. Quatorze de ces 24 patients avaient une affection médicale sous-jacente associée à un risque de dysfonction rénale ou d'insuffisance rénale aiguë ou avaient été exposés à des médicaments néphrotoxiques. Sur la base de ces données, l'information sur l'acide zolédronique a été mise à jour aux Etats-Unis, incluant à présent des données relatives à l'insuffisance rénale aiguë et des conseils à l'attention des médecins, avec la recommandation de surveiller la créatinine sérique avant et après chaque perfusion chez les patients présentant une dys-

fonction rénale préexistante ou d'autres facteurs de risque, tels que prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques.

Effets indésirables à long terme

Ostéonécrose des maxillaires

La plupart des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (os exposé de la mandibule, du maxillaire ou des deux durant ≥ 8 semaines en l'absence de radiothérapie ou de métastases à ce niveau) ont été rapportés chez des patients oncologiques qui ont reçu des bisphosphonates à dose élevée par voie intraveineuse dans le cadre de leur chimiothérapie, même si des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont également été rapportés chez des patients atteints de maladies osseuses bénignes comme l'ostéoporose postménopausique ou la maladie de Paget [6]. Actuellement, le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates est estimé à < 1 pour 100 000 patients-années chez les patients atteints d'ostéoporose [6]. La faible incidence de cet événement est soutenue par les résultats d'une revue systématique réalisée en 2009, qui a identifié 1850 cas d'ostéonécrose des maxillaires dans 92 publications parues entre 1966 et le 26 janvier 2008. Parmi ces cas, seuls 59 (3,2%) impliquaient l'utilisation de bisphosphonates oraux (alendronate, clodronate ou risédronate). L'incidence de l'ostéonécrose des maxillaires chez les patients prenant des bisphosphonates pour traiter l'ostéoporose est très faible, la majorité des cas se produisant après des extractions dentaires; par ailleurs, le risque sous-jacent de développer une ostéonécrose des maxillaires pourrait être augmenté chez les patients ostéoporotiques en cas de comorbidités ou de prise de médicaments immunosuppresseurs. Cet événement est très rare avec les bisphosphonates oraux, concernant 1/15 000 patients-années [6], en sachant que l'incidence annuelle de toutes les ostéonécroses confondues est de 2 à 3/100 000. Les doses plus faibles de bisphosphonates utilisées dans l'ostéoporose par rapport à l'oncologie se sont avérées être sûres, même si les taux très faibles rendent difficile l'évaluation des données pour les bisphosphonates individuels. Par exemple, dans l'étude HORIZON, il y avait un cas dans le groupe traité par acide zolédronique, mais également un cas dans le groupe placebo (taux estimé de 0,9/100 000 patients-années). La fréquence estimée pour l'ibandronate et le risédronate est respectivement de 0,9/1 000 000 et de $< 2/100 000$ patients-années chez les patients ostéoporotiques exposés à ces substances. L'Agence européenne du médicament (EMA) a conclu que les patients utilisant des bisphosphonates présentaient un risque accru d'ostéonécrose des maxillaires et a exigé des études supplémentaires afin de mieux identifier les facteurs de risque et les mesures préventives. Dans le cadre de la prévention des métastases osseuses, des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont également été rapportés sous dénsumab (1,8 vs 1,3% chez les patients traités par acide zolédronique) [7]. Les mécanismes physiopathologiques de l'ostéonécrose des maxillaires restent incertains, bien que l'inflammation

et l'infection puissent jouer un rôle important [6, 8]. Les stratégies de prévention en oncologie incluent l'hygiène buccale, la finalisation des soins dentaires avant l'initiation du traitement et l'interruption du traitement durant 3 mois en cas de chirurgie dentaire [6]. Des recommandations similaires devraient s'appliquer à l'ostéoporose: une antibiothérapie prophylactique de 3 semaines en cas de chirurgie dentaire pourrait être suffisante, au lieu d'interrompre le traitement (même si cette recommandation dépend du jugement clinique et ne se base pas sur des preuves scientifiques). La prise en charge de l'ostéonécrose des maxillaires repose sur un traitement analgésique, un traitement de l'infection secondaire et un arrêt du traitement par bisphosphonates.

Fractures sous-trochantériennes atypiques

Il s'agit de fractures de la diaphyse fémorale, survenant avant tout en cas d'utilisation à long terme d'alendronate par voie orale [9]. Il existe une association entre les fractures de stress atypiques et l'utilisation à long terme d'alendronate. Les mécanismes potentiels par lesquels l'alendronate pourrait prédisposer à des fractures fémorales atypiques incluent l'accumulation de micro-traumatismes/micro-fractures, la réparation osseuse amoindrie et l'altération de la cicatrisation osseuse, la suppression du remodelage osseux, la minéralisation osseuse accrue aboutissant à une fragilité osseuse et une minéralisation inadéquate. Plusieurs études de cas ont établi un lien entre la survenue de fractures sous-trochantériennes ou le retard de consolidation de fractures et la prise à long terme d'alendronate, de risédronate et d'ibandronate, mais il n'existe aucune preuve provenant d'études randomisées et contrôlées [2]. Une récente analyse par cohortes a indiqué une faible augmentation absolue du risque de fractures sous-trochantériennes, tout en notant qu'il y avait une prévalence élevée d'utilisation de bisphosphonates chez les patients présentant une fracture sous-trochantérienne et que la durée du traitement par bisphosphonates semblait augmenter le risque. L'EMA a récemment conclu que les fractures sous-trochantériennes constituent un effet de classe et elle a exigé une surveillance attentive du problème et une meilleure information des patients. Le mécanisme sous-jacent des fractures atypiques pourrait être en rapport avec la suppression sur le long terme du remodelage osseux et avec la diminution de la qualité structurelle de l'os, le risque étant majoré pour l'os cortical. D'autres facteurs de risque (âge lors de l'initiation du traitement ou traitement concomitant par corticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons ou autres traitements anti-résorptifs) pourraient également intervenir. L'établissement du lien de cause à effet est compliqué par le faible taux d'événements et les difficultés à définir les patients à risque. Les recommandations actuelles préconisent de ne pas modifier la stratégie de prise en charge, même si une mesure préventive pourrait être de reconsidérer la poursuite des bisphosphonates chez les patients ayant reçu un traitement à long terme, particulièrement après 5 ans d'utilisation ou plus ou l'initiation des bisphosphonates chez les patients ostéopéniques jeunes. Si une fracture sous-trochantérienne est suspectée au niveau

d'une jambe, l'autre jambe devrait également être examinée. Si un patient sous bisphosphonates se plaint de douleurs au niveau des cuisses, le traitement par bisphosphonates devrait être interrompu et une radiographie devrait être réalisée.

Cancer

Cancer œsophagien

Au total, 23 cas de cancer œsophagien consécutifs à la prise d'alendronate ont été rapportés à la FDA entre octobre 1995 et mai 2008. Le délai médian entre l'initiation de l'alendronate et le diagnostic du cancer œsophagien était de 2,1 ans. Par ailleurs, 31 cas supplémentaires – parmi lesquels six se sont soldés par un décès – ont été rapportés en Europe et au Japon après la prise d'alendronate. Les médecins devraient éviter de prescrire des bisphosphonates oraux aux patients présentant des facteurs de risque connus de cancer œsophagien, tels que l'œsophage de Barrett. Récemment, deux études ont évalué l'association entre l'utilisation à long terme de bisphosphonates oraux (jusqu'à 5 ans) et l'incidence du cancer œsophagien dans la *UK General Practice Research Database* (GPRD). Les résultats ne sont pas clairs et ils sont sujets à controverse. En effet, l'une des études a révélé un taux de cancer œsophagien de 2 pour 1000 sur 5 ans, avec un taux de fond de 1/1000, alors que l'autre étude a retrouvé des taux similaires de cancer œsophagien et de cancer gastrique chez les patients traités par bisphosphonates par rapport aux sujets non traités par ces médicaments. Une troisième analyse ayant porté sur plus de 15 000 patients n'a pas montré de différence au niveau du taux de cancer œsophagien entre les individus traités par bisphosphonates et ceux non traités par bisphosphonates, avec une incidence de <1/1 000 000 patients-années d'exposition. Au vu de ces résultats, il a été suggéré que les bisphosphonates oraux ne devraient pas être utilisés chez les patients présentant un œsophage de Barrett, même si des études supplémentaires sont clairement nécessaires. Il est possible que chez une partie des patients concernés, voire chez tous les patients affectés, la maladie était préexistante. En revanche, une plus faible incidence du cancer du sein et du cancer colorectal a été rapportée chez les utilisateurs de bisphosphonates.

Bénéfices en termes de mortalité

La réduction du risque fracturaire liée à la prise en charge efficace de l'ostéoporose est associée à une diminution de la mortalité. L'administration annuelle d'acide zolédronique était associée à une réduction significative de 28% de la mortalité toutes causes confondues chez les patients qui avaient bénéficié d'une réparation chirurgicale de leur fracture de la hanche avant l'initiation du traitement médicamenteux. Une méta-analyse récente d'études randomisées et contrôlées contre placebo, dans lesquelles des patients ostéoporotiques ont reçu des doses approuvées de médicaments ayant une efficacité démontrée pour prévenir à la fois les fractures vertébrales et non vertébrales, a montré une réduction de 11% de la mortalité [10].

Conclusions

Les bisphosphonates constituent un traitement de première ligne chez les patients atteints d'ostéoporose, leur principal objectif étant de réduire le nombre de fractures ostéoporotiques. Les avantages et les inconvénients de chaque option thérapeutique valable devraient toujours être expliqués au patient et l'importance de la préférence des patients devrait être reconnue. L'efficacité, le profil bénéfice-risque favorable et l'éventuel bénéfice en termes de mortalité des bisphosphonates ont élevé le niveau d'exigence thérapeutique, de sorte que les nouveaux médicaments destinés au traitement de l'ostéoporose postménopausique doivent apporter des bénéfices équivalents ou supérieurs.

Correspondance:

Prof. René Rizzoli
Service des maladies osseuses
Département des spécialités
de médecine
Hôpitaux universitaires et faculté
de médecine de Genève
CH-1211 Genève 14
[Rene.Rizzoli\[at\]unige.ch](mailto:Rene.Rizzoli[at]unige.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.