

# Le traitement de la maladie osseuse de Paget par l'acide zoledronique

## *Treatment of Paget's disease of bone with zoledronic acid*

**J.J. Body<sup>1</sup> et J. Sternon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clinique de Médecine Interne, Institut Jules Bordet,

<sup>2</sup>Chargé de missions, Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

### RESUME

*Les douleurs et les déformations osseuses constituent les manifestations typiques de la maladie de Paget, même si elle est actuellement le plus souvent diagnostiquée au stade asymptomatique suite à un dosage de routine des phosphatases alcalines. Une formation osseuse anarchique fait suite à une hyperactivité ostéoclasique responsable d'une augmentation marquée de la résorption osseuse. Les biphosphonates constituent le traitement moderne de la maladie de Paget. Le tiludronate (Skelid®), ou mieux le risédronate (Actonel®), sont administrés quotidiennement par voie orale pendant au moins 2 mois. L'acide zoledronique (Aclasta®), sous la forme d'une perfusion unique (5 mg en 15 min.), a été récemment comparé au risédronate (30 mg/jour per os pendant 2 mois) dans deux études randomisées incluant 357 patients. L'efficacité thérapeutique de l'acide zoledronique a été supérieure à celle du risédronate, en termes de rapidité d'action, de durée de la réponse et du taux de répondeurs. Ainsi, à 6 mois, les phosphatases alcalines étaient normalisées chez 89 % des patients ayant reçu l'acide zoledronique contre 58 % des patients du groupe risédronate. L'effet secondaire le plus fréquent a été un syndrome pseudo-grippal (10 % des patients). Un apport adéquat en calcium et vitamine D est recommandé pour éviter une hypocalcémie post-traitement. L'introduction de l'Aclasta® devrait améliorer et simplifier le traitement de la maladie osseuse de Paget.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 513-7*

### ABSTRACT

*Bone pain and bone deformities are the most common manifestations of Paget's disease of bone, even if the diagnosis is nowadays most often made by chance following a routine measurement of serum alkaline phosphatase. Woven bone is formed following a marked increase in bone resorption due to a stimulation of osteoclast activity. Biphosphonates constitute the modern treatment of Paget's disease of bone. Tiludronate (Skelid®), or better risedronate (Actonel®), are administered orally every day during at least 2 months. Zoledronic acid (Aclasta®), as a single 15-min 5 mg infusion, has been recently compared to risedronate, 30 mg/d orally for 2 months, in two randomized studies including 357 patients. Zoledronic acid had a superior therapeutic efficacy, as judged by its rapidity of action, the duration of the biochemical response and the percentage of responders. Thus, at 6 months, alkaline phosphatase levels were normalized in 89 % of the patients in the zoledronic acid group as compared to 58 % in the risedronate group. The most frequent side effect was a flu-like syndrome, observed in 10 % of the patients. An adequate intake of calcium and vitamin D is recommended to avoid post-treatment hypocalcemia. The introduction of Aclasta® should simplify and improve the therapeutic management of Paget's disease of bone.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 513-7*

*Key words : Paget, biphosphonate, zoledronic acid, bone pain, osteoclast*

## LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

Il s'agit d'une maladie osseuse localisée, d'évolution progressive, touchant d'emblée un ou plusieurs os. Elle se rencontre généralement chez des patients de plus de 50 ans et sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre de 1 à 5 % de la population de plus de 55 ans dans plusieurs pays de l'Europe de l'Ouest<sup>1</sup>. La prévalence globale aux USA est de 1 à 2 %<sup>2</sup>. Elle atteint le sexe masculin 1,5 à 2 fois plus souvent que le sexe féminin. Si son étiologie reste inconnue, des facteurs génétiques et environnementaux semblent devoir se combiner pour que la maladie se manifeste. L'étiologie virale reste controversée, même si une infection lente par un paramyxovirus est encore souvent évoquée<sup>3,4</sup>. La prédisposition génétique est reconnue depuis longtemps et des investigations récentes ont identifié un gène candidat sur le chromosome 18q<sup>5</sup>.

La maladie de Paget peut intéresser un os ou toucher d'emblée plusieurs os, le plus souvent le bassin, les vertèbres, le crâne, les fémurs et les tibias. La maladie va évoluer localement dans les segments osseux atteints, mais il est exceptionnel que d'autres os soient touchés en cours d'évolution. Elle se caractérise à la fois :

- par une augmentation du nombre d'ostéoclastes, contenant plus de noyaux que les ostéoclastes normaux, responsables d'une résorption osseuse très accrue avec élévation des marqueurs de lyse osseuse (télopeptides du collagène (NTX, CTX) et TRAP (*tartrate resistant acid phosphatase*)) ;
- par un accroissement réactionnel du nombre d'ostéoblastes, morphologiquement normaux mais responsables d'une ostéogenèse accrue, de mauvaise qualité avec hypertrophie et densification trabéculaires irrégulières, induisant une élévation du taux des phosphatases alcalines et plus spécifiquement de leur isoenzyme osseux<sup>3</sup>.

Ces perturbations localisées, mais marquées, du remodelage osseux aboutissent à un os dont la taille est accrue, mais qui est moins compact, plus vascularisé et davantage susceptible de se déformer. Les risques de complications sont multiples : fissures ou fractures, arthropathies principalement de la hanche et du genou, compressions nerveuses pouvant être responsables de surdité, de troubles visuels et de névralgie du trijumeau, dégénérescence sarcomateuse dans moins de 1 % des cas<sup>1,3,6</sup>. Si des douleurs osseuses restent le symptôme de présentation le plus fréquent, cette affection est actuellement découverte le plus souvent au stade asymptomatique, suite à un dosage de routine des phosphatases alcalines. Les signes cliniques ne sont souvent présents qu'à un stade assez avancé de la maladie, consistant en déformations osseuses, surtout lorsque la maladie de Paget touche le crâne ou les os des membres ainsi qu'en une hyperthermie locale, aisément perçue au niveau de certains os comme le tibia et le crâne, explicable par une vascularisation accrue.

Le diagnostic de la maladie de Paget se base sur la radiologie, mais il convient de réaliser d'une part un bilan scintigraphique pour évaluer son extension, d'autre part un bilan biochimique (dosage des phosphatases alcalines au minimum) pour apprécier sa sévérité et pour faciliter le suivi. Les radiographies montrent un aspect globalement sclérotique avec des aires d'ostéolyse et un épaississement cortical irrégulier<sup>3</sup>.

Le traitement a longtemps reposé sur l'administration de calcitonine qui a progressivement été remplacée par les biphosphonates, particulièrement le pamidronate intraveineux (Aredia®), dont cette indication n'est toutefois pas reconnue en Belgique<sup>7,8</sup>. Le but du traitement est de normaliser le remodelage osseux. Il permet une amélioration du contrôle antalgique et, sans doute, une prévention des complications à long terme. L'indication de traiter un patient asymptomatique reste controversée, mais la plupart des experts recommandent de traiter de tels patients si les sites atteints sont susceptibles d'être l'objet de complications tardives : les os porteurs, les lésions situées près d'articulations importantes, l'atteinte de plusieurs vertèbres, l'atteinte étendue du crâne<sup>9</sup>. Deux biphosphonates administrés *per os* sont reconnus dans notre pays pour traiter la maladie de Paget, en l'occurrence le tiludronate (Skelid®) à raison de 400 mg/jour pendant au moins 3-4 mois, ou, mieux, le risédronate (Actonel®) à la dose de 30 mg/jour pendant 2 mois, à répéter chez les patients réfractaires. Le risédronate compense sa faible biodisponibilité par une puissance d'inhibition de la résorption osseuse nettement supérieure, ce qui en fait un traitement tout à fait valable avec normalisation des indices de remodelage osseux chez 50-70 % des patients<sup>10</sup>. Toutefois, ces molécules peuvent provoquer des troubles gastro-œsophagiens, surtout au cours des premières semaines de traitement et nécessitent une prise strictement à jeun au moins 30 minutes avant le repas, le patient devant rester en position assise ou debout. Aujourd'hui, la mise sur le marché de l'acide zolédronique en perfusion intraveineuse unique pourrait modifier notre attitude thérapeutique.

## L'ACIDE ZOLEDRONIQUE

### Introduction

L'acide zolédronique est un aminobiphosphonate hétérocyclique se liant sélectivement à la matrice minérale osseuse. Il s'agit d'un puissant inhibiteur de l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes. Comme les autres aminobiphosphonates, sa cible essentielle est la synthétase famésyl-pyrophosphate, enzyme du cycle du mévalonate<sup>11</sup>. La conséquence en est une inhibition de la prénylation (attachement d'un groupe lipidique) de diverses protéines essentielles au maintien de la microarchitecture cellulaire et de l'activité de résorption osseuse, telles que rho, ras, ou rab. Suite à cette inhibition, l'ostéoclaste va *in fine* subir un processus d'apoptose<sup>11-13</sup>.

L'acide zolédronique, sous le nom de Zometa®,

est déjà largement utilisé en cancérologie, domaine dans lequel son efficacité pour réduire l'incidence des complications dues aux métastases osseuses a été démontrée pour toutes les tumeurs<sup>14</sup>. Sa première indication admise en pathologie non tumorale est le traitement de la maladie osseuse de Paget symptomatique ou évolutive, démontrée par la radiographie et évaluée en ordre principal par l'élévation des phosphatases alcalines à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale. Dans le cadre du traitement de la maladie de Paget, il s'administre par perfusion intraveineuse unique de 5 mg dans 100 ml de solution physiologique d'une durée de 15 minutes. Il est présenté sous la forme d'un flacon plastique transparent de 100 ml de solution prête à être perfusée et contenant 5 mg d'acide zolédronique anhydrique.

### La pharmacocinétique

Comme pour les autres biphosphonates, l'acide zolédronique ne subit aucune métabolisation. Son taux de liaison à la matrice minérale osseuse est fonction du niveau de remodelage osseux avec un relargage extrêmement lent dans la circulation. La fraction non liée à la matrice osseuse est rapidement éliminée par le rein (40 à 50 % en moyenne). La demi-vie d'élimination est de 7 jours et des concentrations plasmatiques sont dosables pendant un mois au taux de 0,1 % des concentrations maximales. Toutefois, sa présence restera détectable dans l'os durant plusieurs années<sup>12</sup>.

### Résultats thérapeutiques dans la maladie de Paget

L'efficacité de l'acide zolédronique, sous le nom d'Aclasta®, a été comparée à celle du risédronate dans deux études internationales indépendantes. Ces études contrôlées ont été conduites en double aveugle, chaque patient recevant soit une perfusion de 5 mg d'acide zolédronique suivie de tablettes de placebo, soit une perfusion de sérum physiologique suivie de 30 mg de risédronate par jour pendant 60 jours. Les patients inclus avaient tous des phosphatases alcalines deux fois supérieures à la limite des valeurs normales mais les auteurs ne mentionnent pas si tous les patients étaient symptomatiques. La méthodologie étant identique, il était prévu dans chacune des deux études de globaliser les résultats et ce sont ces résultats globalisés qui viennent d'être publiés<sup>15</sup>.

L'efficacité thérapeutique était estimée sur base de la normalisation ou la réduction de 75 % des phosphatases alcalines totales et osseuses à 2 et 6 mois. Le taux de rémission complète correspond au pourcentage de patients dont le taux de phosphatases alcalines est revenu à la normale. Les échecs thérapeutiques s'expriment en pourcentage de patients réfractaires qui présentent une baisse inférieure à 25 % du taux initial des phosphatases alcalines.

Ainsi que l'indique le Tableau, le nombre de répondeurs partiels ou complets est plus élevé dans le groupe acide zolédronique que dans le groupe

**Tableau : Etude comparative entre l'acide zolédronique (Aclasta®) et le risédronate (Actonel®).**

	Aclasta®	Actonel®
	n = 176	n = 171
<u>Après 2 mois</u>		
- normalisation des phosphatases alcalines (PhAlc)	63 %	26 %
- réduction de 75 % du surplus initial du taux de PhAlc	90 %	47 %
<u>Après 6 mois</u>		
- normalisation des PhAlc	89 %	58 %
- réduction de 75 % du surplus initial du taux de PhAlc	96 %	74 %

risédronate (toutes les différences sont statistiquement significatives pour une valeur de  $p < 0,001$ ). Les différences dans les taux de succès entre les 2 groupes deviennent significatives dès après 1 mois et le remodelage osseux est normalisé 6 mois après la perfusion d'acide zolédronique chez près de 90 % des patients. Il convient de noter que les taux de réponses étaient très similaires dans les deux études. La réponse thérapeutique est aussi plus rapide. Le temps médian pour son obtention était de 64 jours dans le groupe acide zolédronique et de 89 jours dans le groupe risédronate ( $p < 0,001$ ). La diminution des autres marqueurs du remodelage était comparable à celle des phosphatases alcalines.

Des biopsies obtenues chez 22 patients (12 après acide zolédronique, 10 après risédronate) n'ont montré ni ostéomalacie ni anomalies de la formation osseuse. La qualité de vie, évaluée par des échelles validées, s'est améliorée davantage dans le groupe recevant l'acide zolédronique. Les deux médications ont été bien supportées dans l'ensemble. Il y avait plus d'effets secondaires chez les patients recevant l'acide zolédronique durant les 3 premiers jours, attribuables au syndrome grippal bien connu après l'administration d'aminobiphosphonates en intraveineuse. Les effets secondaires étaient bénins et similaires dans les deux groupes après cette période initiale.

Sans retraitement après 6 mois, les répondeurs ont été suivis jusqu'à 18 mois avec une durée médiane de suivi de 190 jours. La réponse biochimique a été maintenue dans le groupe acide zolédronique chez 112 patients sur 113 (soit 99 %) et dans le groupe risédronate chez 61 patients sur 82 (soit 74 %)<sup>15</sup>.

### Les recommandations

Elles sont diverses et comportent :

- un dispositif de perfusion d'une durée minimale de 15 minutes avec prise d'air et à vitesse constante ;
- une hydratation correcte du patient avant perfusion, surtout en cas de co-prescription d'un diurétique ;
- un apport suffisant en vitamine D ainsi qu'un supplément de calcium (à raison de 500 mg, 1 à 2 x par jour selon l'apport calcique alimentaire) pendant plusieurs semaines après la perfusion ;

- l'information du patient sur les symptômes éventuels et transitoires d'une hypocalcémie et d'un syndrome grippal.

### Les précautions d'utilisation et de manipulation

Les solutions contenant du calcium doivent être écartées (incompatibilité avec l'acide zolédronique). La durée de conservation lorsque le flacon est ouvert ne dépasse pas 24 h entre 2 °C et 8 °C. Lorsque le flacon reste fermé, elle est de 30 mois. En cas de risque de contamination du système de perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

### Le positionnement de l'acide zolédronique

L'Aclasta® constitue une avancée dans le traitement de la maladie osseuse de Paget, à la fois par sa simplicité d'administration (une perfusion unique d'un quart d'heure), son efficacité clinique et biochimique de très longue durée pour 9 patients sur 10 et l'absence d'agressivité œsophagienne.

Dans ces conditions, il se positionne avant les biphosphonates oraux traditionnels (Actonel® et Skelid®) pour traiter une ostéopathie parfois invalidante et à risque de complications graves. En cas d'échec ou d'intolérance, 2 autres biphosphonates sont éventuellement envisageables sans toutefois que l'indication "maladie osseuse de Paget" ne leur soit reconnue. Il s'agit du Fosamax® (alendronate) *per os*<sup>16</sup> mais surtout de l'Aredia® (pamidronate) dont les schémas d'administration intraveineuse sont fort variables<sup>7,8</sup>. Ils ont sans doute la même efficacité biochimique quoique la normalisation des phosphatases alcalines ne dépasse pas 50 à 60 % après 6 mois de traitement par alendronate<sup>16</sup> tandis que les perfusions de pamidronate, administrées le plus souvent tous les 2-3 mois, sont souvent répétées jusqu'à normalisation des phosphatases alcalines.

Il convient de noter ici que l'acide zolédronique est déjà présent sur le marché sous le nom de Zometa® avec comme indications la prévention des complications des métastases osseuses (douleurs, nécessité de radiothérapie, fractures, épидурite carcinomateuse) et le traitement des hypercalcémies malignes. La posologie du Zometa® est très différente de celle de l'Aclasta®, en l'occurrence des perfusions de 4 mg mensuelles durant plusieurs mois ou années. Son efficacité est légèrement supérieure à celle du pamidronate (Aredia®) considéré naguère comme le 1<sup>er</sup> choix dans le cancer du sein métastasié. Son efficacité de prévention des complications osseuses des cancers prostatiques a également été démontrée, contrairement au pamidronate. Sa perfusion plus brève constitue un autre avantage<sup>17</sup>.

#### Le dossier blanc de l'Aclasta®

Une perfusion unique de 5 mg en 15 minutes assure une efficacité biochimique remarquable et une rémission prolongée chez les patients répondeurs.

Il n'est pas utile d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique, chez le sujet de plus de 65 ans et on évite les contraintes liées à la prise de biphosphonates par voie orale.

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses en raison de l'absence de métabolisation et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 55 %.

L'efficacité de l'acide zolédronique après 1 perfusion est supérieure et plus rapide que celle du risédronate (Actonel®) administré à raison de 30 mg/jour pendant 2 mois dans deux essais comparatifs de 6 mois avec 2 cohortes équivalentes sur le plan de l'évolutivité de leur ostéopathie. La qualité de vie est également davantage améliorée.

#### Le dossier noir de l'Aclasta®

Des contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide zolédronique ou à l'un des excipients.
- Hypocalcémie.
- Grossesse et allaitement, enfants et adolescents, par manque d'études.
- Insuffisance rénale grave avec clairance de créatinine < 30 ml/min. en raison de l'absence d'expérience clinique dans la maladie osseuse de Paget.

Des effets indésirables

- Syndrome pseudo-grippal (10 % des cas), frissons (7 %), fièvre (7 %), céphalées (7 %), myalgies (7 %), nausées (6 %), douleurs osseuses (5 %) survenant dans les 3 jours qui suivent la perfusion et disparaissant dans les 4 jours. Ces symptômes sont nettement plus fréquents que dans le groupe risédronate<sup>15</sup>.
- Hypocalcémie parfois symptomatique, maximale durant les 10 premiers jours après la perfusion ; il convient de corriger un éventuel déficit en vitamine D.
- Insuffisance rénale, typiquement par nécrose tubulaire, en cas de co-administration de néphrotoxiques, de néphropathie préexistante, exceptionnellement sans facteur préexistant. Cette complication n'a été décrite que chez des patients cancéreux.
- Très rarement des complications oculaires à type d'uvéïte, d'épisclérite, de conjonctivite, comme pour les autres aminobiphosphonates.

Absence d'antidote en cas d'intoxication aiguë.

#### Les questions en suspens

Elles sont diverses

- L'extension de l'indication au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (études en cours).
- La prévention des complications dégénératives survenant aux sites pagétiques.
- L'incidence de la néphrotoxicité surtout chez le sujet âgé.
- La nature éventuelle d'interactions médicamenteuses.
- Le devenir des non-répondeurs et des répondeurs partiels.
- L'intérêt et les risques d'un éventuel retraitement.
- Le coût et les conditions de remboursement (procédures en cours).

### BIBLIOGRAPHIE

1. Barker DJ : The epidemiology of Paget's disease of bone. Br Med Bull 1984 ; 40 : 396-400
2. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA : Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 461-5
3. Siris ES : Clinical review : Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 1998 ; 13 : 1061-5
4. Gordon MT, Mee AP, Sharpe PT : Paramyxoviruses in Paget's disease. Semin Arthritis Rheum 1994 ; 23 : 232-4

5. Cody JD, Singer FR, Roodman GD, Otterund B, Lewis TB, Leppert M : Genetic linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 1117-22
6. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker P : Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992 ; 70 : 2802-8
7. Siris ES : Perspectives : a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1994 ; 9 : 303-4
8. Papapoulos SE : Paget's disease of bone : Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Baillière's Clin Endo Metabolism* 1997 ; 11 : 137-43
9. Delmas PD, Meunier PJ : The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 558-66
10. Siris ES, Chines AA, Altman RD *et al* : Risedronate in the treatment of Paget's disease : an open-label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 1032-8
11. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ : Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including ras. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 581-9
12. Cheer SM, Noble S : Zoledronic acid. *Drugs* 2002 ; 61 : 799-805
13. Body JJ : Zoledronic acid : an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2003 ; 4 : 567-80
14. Body JJ : Bisphosphonates for malignancy-related bone disease : current status, future developments. *Supp Care Cancer*, in press
15. Reid IR, Miller P, Lyles K *et al* : Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 898-908
16. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS *et al* : Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate : a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996 ; 101 : 341-8
17. Body JJ : Overview of osteoclast inhibitors. In : Jasmin C, Coleman RE, Coia LR, Capanna R, Saillant G, eds. *Textbook of bone metastases*. Chichester, John Wiley and Sons, 2005 : 291-9

**Correspondance et tirés à part :**

J.J. BODY  
 Institut Jules Bordet,  
 Clinique de Médecine Interne  
 Rue Héger-Bordet 1  
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 16 septembre 2005 ; accepté dans sa version définitive le 2 décembre 2005.