

Les bisphosphonates

L'indication, le suivi, ainsi que l'arrêt ou l'espacement du traitement par bisphosphonates doivent-être discutés au cas par cas par un spécialiste de ce traitement. En effet, la conduite du traitement par bisphosphonates dépend de l'âge du patient (enfant/adulte), de l'étiologie de la fragilité osseuse (primitive ou secondaire) ou de la pathologie en cause et de l'évolution de la maladie.

MÉCANISME D'ACTION



- Diminution de la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes
- Deux molécules principales utilisées par **voie intraveineuse (IV)** :
 - Acide pamidronique
 - Acide zoledronique

INDICATIONS



- AMM adultes et hors-AMM enfants :
- Fragilité osseuse constitutionnelle (primaire) ou acquise (secondaire)
 - Hypercalcémie
- Hors-AMM enfants et adultes :
- Douleur osseuse liée à une lésion de dysplasie fibreuse
 - Ostéite Chronique Multifocale Récurrente (OCMR)

CONTRE-INDICATIONS



- Trouble de la minéralisation (rachitisme, hypophosphatasie)
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 35 mL/min/1,73m²)
- Grossesse : faire un test de grossesse chez les femmes à risque de grossesse
- Hypersensibilité aux bisphosphonates ou excipients
- Contre-indication de principe si pathologie intercurrente (fièvre)
- Une fracture ne contre-indique pas l'administration de bisphosphonates (pas d'effet négatif sur leur consolidation)

EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES



- Prévenir le patient et sa famille**
- Syndrome pseudo-grippal (fièvre, courbatures, douleurs osseuses, signes digestifs) dans les 48-72h après la 1^{ère} perfusion
 - Hypocalcémie modérée (rarement symptomatique) et toujours transitoire

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES



AVANT LA PREMIÈRE PERFUSION

- **S'assurer d'apports en calcium et vitamine D optimaux :**
 - Enquête diététique et exploration du métabolisme phosphocalcique avec mesure du taux de vitamine D pour s'assurer d'un pool satisfaisant en calcium et vitamine D (objectifs : vitamine D > 75 nmol/L [30 ng/mL])
 - Prescrire des suppléments en calcium et/ou vitamine D si besoins non couverts

LORS DE LA PREMIÈRE PERFUSION

- **Évaluation dentaire systématique** (< 6 mois) avant la première perfusion (mais ne devant pas retarder la mise en route du traitement) puis au minimum annuelle
- **Hospitalisation 24h** (avec contrôle de la calcémie ionisée à H24) des sujets à risque :
 - Nourrisson < 2 ans, enfants avec épilepsie ou atteinte d'organe sévère (pulmonaire, cardiaque, hépatique...)
 - Antécédents de troubles du rythme cardiaque
- **ECG systématique** pour rechercher une anomalie du QT
- **S'assurer d'une calcémie normale** avant la perfusion
- **Demi-dose** pour diminuer l'intensité du syndrome pseudo-grippal et la baisse de la calcémie
- Prescription de **paracétamol en systématique** pendant 48h

LORS DES PERFUSIONS SUIVANTES

- Continuer à assurer une bonne hygiène dentaire et des apports en calcium et vitamine D normaux
- S'assurer d'une calcémie et fonction rénale normale avant la perfusion



PROCÉDURE D'ADMINISTRATION



ACIDE ZOLEDRONIQUE 2 conditionnements : 4 ou 5 mg/100mL

- 0,025 à 0,050 mg/kg en fonction de l'âge, **maximum : 5 mg**
- En IV lente (IVL) de 30 minutes, dilution non nécessaire
- Puis rinçage de la tubulure avec du sérum physiologique au même débit que le débit du médicament

ÂGES	DOSAGES		FRÉQUENCES
ENFANT < 2 ANS	Première perfusion	0,0125 mg/kg	Tous les 3 mois
	Perfusions suivantes	0,0250 mg/kg	
ENFANT ≥ 2 ANS	Première perfusion	0,0250 mg/kg	Tous les 6 mois
	Perfusions suivantes	0,0500 mg/kg	
ADULTE	Si poids < 50 kg	2,5 mg	Tous les ans
	Si poids ≥ 50 kg	5 mg	

ACIDE PAMIDRONIQUE 3 conditionnements : 3mg/mL, 6mg/mL et 9 mg/mL

- 0,5 à 1 mg/kg/jour, **maximum : 60 mg**
- En IVL sur 4 heures, dilution dans du NaCl 0,9% (100 à 250 mL en fonction du poids pour une concentration maximale de 0,1 mg/mL)
- Puis rinçage de la tubulure avec du sérum physiologique au même débit que le débit du médicament

DOSES INDICATIVES POUR LA FRAGILITÉ OSSEUSE PRIMAIRE		
ÂGES	DOSAGES	FRÉQUENCES
ENFANT < 2 ANS	0,5 mg/kg/jour 3 jours de suite	Tous les 2 mois
ENFANT 2 - 3 ANS	0,75 mg/kg/jour 3 jours de suite	Tous les 3 mois
ENFANT ≥ 3 ANS	1 mg/kg/jour 3 jours de suite	Tous les 4 mois
ADULTE	1 mg/kg (max. 60 mg)	Tous les 4 mois

- Le premier jour de la première perfusion, prescrire une demi-dose, puis dose pleine les 2 jours suivants
- Dans les fragilités osseuses secondaires ou le traitement d'entretien des fragilités osseuses primaires après 3 ans, une perfusion unique d'acide pamidronique de 1 à 1,5 mg/kg en IVL sur 4 heures, à répéter tous les 4 mois, peut-être discutée
- L'acide pamidronique peut-être également utilisé dans le traitement symptomatique d'une hypercalcémie ou de douleurs secondaires à une lésion de dysplasie fibreuse : dans ce cas une seule perfusion (un jour) sera réalisée et éventuellement répétée en fonction de l'évolution

SITE INTERNET OSCAR



RÉFÉRENCES

1. Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1266986.
2. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427

3. Munns et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone*. 2007 Sep;41(3):366-70. doi: 10.1016/j.bone.2007.05.002.
4. Zeng Y et al. The Healing and therapeutic effects of perioperative bisphosphonate use in patients with fragility fractures: meta-analysis of 19 clinical trials. *Osteoporos Int*. 2024. doi: 10.1007/s00198-024-07191-5