

Lorsqu'un patient présente une allergie à un biphosphonate, que pouvons-nous suggérer comme thérapie de remplacement pour le traitement de l'ostéoporose?

Isabelle Voisine

Exposé de la question

Une patiente, recevant de l'alendronate 70 mg à prise hebdomadaire depuis plus de deux mois pour le traitement de l'ostéoporose, se présente avec des symptômes d'œdème et d'érythème au visage. À la suite de l'arrêt du traitement au biphosphonate, la réaction allergique s'estompe et disparaît complètement quelques jours après l'interruption de la prise du médicament. On pose alors un diagnostic d'allergie à l'alendronate. Cependant, cette dame court un risque élevé de fractures ostéoporotiques et nécessite une thérapie préventive. Quel traitement ostéoprotecteur devrait être envisagé dans ce cas? Y a-t-il un moyen de détecter la présence d'allergie aux biphosphonates? Existe-t-il un risque d'allergie croisée entre les différents agents de cette classe pharmacologique?

Réponse à la question

L'ostéoporose est une condition fréquente dans les pays industrialisés, celle-ci se caractérise par une perte de la densité minérale osseuse (DMO) et affecte environ 25 % des femmes et 12 % des hommes âgés de plus de 50 ans¹. Les coûts liés à cette affection étaient de 1,3 milliards au Canada en 1993 et devraient atteindre 32,5 milliards en 2018².

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate, qui est une substance endogène qui inhibe la résorption ostéoclastique³. Comme le présente le tableau I, les biphosphonates se classent en deux catégories selon leur mode d'action. Lorsque l'on compare les biphosphonates aux autres agents ostéoprotecteurs, les premiers représentent une option de choix pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, puisqu'ils augmentent de façon significative la DMO tout en possédant un profil d'innocuité acceptable. Par ailleurs, ce sont les biphosphonates azotés qui présentent la meilleure efficacité étant donné que ceux-ci entraînent une baisse de 50 % du risque de fractures vertébrales ou non vertébrales et diminuent également de façon significative le nombre d'hospitalisations liées aux fractures^{4,5}.

Les réactions allergiques cutanées causées par les biphosphonates sont rares. En effet, selon la littérature médicale, une incidence inférieure à 1 % a été rapportée. Le mécanisme d'action par lequel cet effet se produit n'est pas complètement élucidé. Il semblerait que la réaction est médiée par les immunoglobulines E (IgE), que celle-ci apparaît habituellement après plusieurs expositions à l'élément allergène et que, bien souvent, elle ne

survient pas immédiatement après une exposition en particulier et peut prendre jusqu'à 12 heures avant de se manifester⁶. Les principaux symptômes observés chez les patients présentant une allergie à un biphosphonate comprennent l'urticaire, l'angioœdème, l'hypotension et la tachycardie⁶.

Tableau I : Classification des biphosphonates^{3,4}

Dérivés azotés du pyrophosphate	Induisent l'apoptose dans les ostéoclastes en bloquant la phosphorylation des protéines.
<ul style="list-style-type: none"> • Alendronate • Risédronate • Pamidronate • Ibandronate 	
Dérivés non azotés ou ressemblant au pyrophosphate	S'incorpore aux analogues de l'ATP et forme des métabolites toxiques. Ils bloquent ainsi les ostéoclastes de manière très sélective.
<ul style="list-style-type: none"> • Clodronate • Étidronate 	

ATP: adénosine triphosphate

Des tests d'allergie cutanés aux biphosphonates ont été développés. La façon de procéder consiste en l'application de timbres contenant des concentrations croissantes d'un biphosphonate donné. Néanmoins, ces tests ont le désavantage de présenter un taux élevé de faux résultats positifs. En effet, la majorité des patients présentent une réaction cutanée lorsque les concentrations utilisées sont très élevées. La réaction observée n'est pas nécessairement de type allergique mais plutôt une irritation de la peau liée à de fortes concentrations du médicament. À l'inverse, plusieurs tests cutanés se sont avérés négatifs chez des patients ayant présenté une allergie à un biphosphonate par le passé. Les tests d'allergie cutanés ne sont donc pas recommandés pour évaluer la présence d'une allergie à un biphosphonate^{6,7}.

Ainsi, il est impossible de vérifier la présence d'allergie croisée entre les différents agents de cette classe en se basant sur un test d'allergie. Mais existe-t-il réellement une allergie croisée entre les différents biphosphonates? Jusqu'à présent, seulement trois cas d'essai d'un second biphosphonate à la suite d'une allergie à un autre biphosphonate ont été répertoriés.

Le premier cas est une femme de 49 ans souffrant de métastases osseuses et recevant mensuellement du pamidronate 60 mg par voie intraveineuse pour diminuer

Isabelle Voisine, B.Pharm., est résidente en pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Montréal

ses douleurs osseuses. Quatre jours après la première injection, elle a présenté des symptômes de prurit et d'urticaire. À la suite de ces manifestations, l'administration du pamidronate a été interrompue et le produit a été remplacé par de la diphenhydramine. Les symptômes ont alors disparus en moins de deux heures. Six mois plus tard, la patiente a commencé à prendre de l'alendronate 10 mg sans donner de signes d'hypersensibilité. Puis, un autre mois plus tard, l'équipe traitante a décidé de remplacer à nouveau le biphosphonate par de l'acide clodronique, et ce dernier a également été bien toléré⁶.

Le deuxième cas concerne une femme de 59 ans, souffrant d'un cancer du sein et recevant également tous les mois du pamidronate 60 mg par voie intraveineuse en quatre heures. Douze heures après la quatrième injection, la patiente s'est présentée à l'hôpital avec des symptômes de prurit et d'urticaire. L'administration du pamidronate a été interrompue, et la réaction allergique s'est estompée au bout de deux jours. Par la suite, une dose d'alendronate lui a été administrée sans entraîner de réaction d'hypersensibilité⁶.

Le troisième cas est une femme de 60 ans sous alendronate 10 mg à prise unique quotidienne. Après quatre mois de traitement, elle a développé des lésions cutanées de type maculopapulaires sur l'ensemble du corps. La prise d'alendronate a été interrompue; une régression spontanée a été observée, et les lésions cutanées ont mis six semaines à disparaître. Ensuite, elle a pris du risédronate 5 mg une fois par jour, qu'elle a bien toléré⁷.

Conclusion

À la lumière des données disponibles, on peut conclure qu'il n'existe aucune preuve de l'existence d'allergies croisées entre les différents biphosphonates. Ainsi, toute prise de biphosphonate ayant entraîné une réaction allergique devrait être interrompue immédiatement. Pour ce qui est du délai à respecter avant d'effectuer un nouvel

essai au moyen d'un autre biphosphonate, aucun laps de temps n'est clairement précisé. De plus, il ne semble pas y avoir de biphosphonate particulier à privilégier en traitement de seconde intention à la suite d'une réaction allergique à un premier biphosphonate. En somme, il revient au professionnel traitant de juger du type de biphosphonate à prescrire et du moment opportun pour entreprendre son administration.

Mots clés : biphosphonates, alendronate, pamidronate, acide clodronique, risédronate, allergie, réaction d'hypersensibilité, réaction allergique, ostéoporose

Pour toute correspondance :

Isabelle Voisine

Hôpital Saint-Luc du CHUM

Département de pharmacie

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36251

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : isabelle.voisine@umontreal.ca

Références

1. Belttjar E, Harrison P. Bad to the bone-treatment options for osteoporosis. *Pharmy Practice* 1997;13:63-75.
2. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L et coll. CaMos research group. Canadian multicentre osteoporosis study. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian multicentre osteoporosis Study (CaMos), *Osteoporos Int* 2000; 11:897-904.
3. Cloutier I. Prévention et traitement de l'ostéoporose. *Pharmactuel* 2001;3:104-10.
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et coll. Randomized trial of the effects of risédronate on vertebral fractures in women with established post menopausal osteoporosis, Vertebral efficacy with risédronate therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et coll. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Phillips E, Knowles S, Weber E, Shear NH. Skin reactions associated with biphosphonates: A report of 3 cases and an approach to management. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:697-8.
7. Brinkmeier T, Lepoitevin JP, Frosch PJ. Adverse cutaneous drug reaction to alendronate. *Contact Dermatits* 2007;57:123-5.