

principe actif

le tiludronate

Roland Perrin

Clinique Équine Desbrosse Perrin - Launois
78470 Saint Lambert des Bois

Comme tous les biphosphonates, le tiludronate est un antiostéoclasique. Ces substances sont utilisées en médecine humaine dans toutes les affections osseuses associées à une augmentation de la résorption osseuse, en particulier l'ostéoporose, la maladie de Paget et les ostéolyses malignes.

PHARMACOLOGIE

● L'absorption intestinale étant très faible, la voie orale n'est pas utilisée chez le cheval. L'administration par voie veineuse de tiludronate est recommandée. La demi-vie plasmatique est courte, elle serait de l'ordre de 51 h [3]. Plus de 50 p. cent du principe actif est stocké dans l'os avec une demi-vie très longue, comparable à celle des minéraux osseux ; le reste du produit est éliminé dans les urines, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

Dans l'os, les biphosphonates se fixent de préférence sur les sites où le minéral osseux est bien exposé, soit plutôt dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, ainsi que sur les sites en cours de résorption.

Ils peuvent être séquestrés sous l'os nouvellement formé.

● Des cas de coliques ont été rapportés, mais pas d'insuffisance rénale. Toutefois, il semble conseillé de veiller à l'hydratation du cheval et à son état rénal avant d'administrer du tiludronate.

LES INDICATIONS DU TILUDRONATE DANS L'ESPÈCE ÉQUINE

● Les indications recommandées par le laboratoire sont une utilisation chez les chevaux âgés de plus de 3 ans, comme aide au traitement des boiteries associées à des processus ostéolytiques observés dans l'éparvin et le syndrome naviculaire de moins de 6 mois" [1 bis].

● Ces recommandations se fondent, sur une étude de 2003 de Denoix et coll [5].

Plusieurs posologies ont été utilisées. La plus élevée (0,1 mg/kg par jour en I.V. 10 jours de suite) s'est avérée efficace, contrairement à la plus faible et au placebo, pour améliorer les boiteries d'apparition récente (< 6 mois) et favoriser le retour à un niveau d'activité normale. En revanche, aucun effet du traitement, statistiquement significatif, n'a été observé sur les lésions radiographiques ou sur les réponses aux tests de flexion.

LES ÉTUDES RÉALISÉES SUR LE CHEVAL

1^{re} étude

● Varela et coll. (2002) ont montré un effet significatif du tiludronate, sur un marqueur sanguin du métabolisme osseux, le CTX-1 [10]. On observe une chute significative et reproductible du taux sanguin de CTX1 après administration du tiludronate, ce qui suggère que ce marqueur est un indicateur sensible de l'effet du traitement, et que le

Classe pharmacologique

- Biphosphonates.

Indications

■ Inhibe la résorption osseuse.

■ Aide au traitement des boiteries associées à des processus ostéolytiques observés dans l'éparvin et le syndrome naviculaire de moins de 6 mois.

Posologie

■ 0,1 mg/kg par jour par voie intra-veineuse 10 jours de suite.

Encadré - Rappels des propriétés physico-chimiques sur le tiludronate

● Le tiludronate fait partie de la famille des biphosphonates, analogues synthétiques du pyrophosphate, caractérisés par une liaison P-C-P proche de la liaison P-O-P proche du pyrophosphate. Cette structure est responsable de leur forte affinité pour le cristal d'hydroxyapatite. Ils se fixent de préférence sur les sites de remodelage osseux actif. Les biphosphonates vont diminuer ce remodelage en diminuant la résorption osseuse, puis la formation d'os.

● Dans le même temps, une baisse globale de la résorption osseuse est observée, sans diminution de l'activité ostéoblastique, ainsi qu'une diminution du nombre d'unités de remodelage, recrutées dans le cycle.

- Cette diminution du remodelage a pour conséquence l'augmentation secondaire de la minéralisation du tissu osseux.

- La cellule cible des Biphosphonates est l'ostéoclaste ; les non amino-biphosphonates dont fait partie le tiludronate sont métabolisés dans la cellule en métabolites toxiques qui induisent l'apoptose des ostéoclastes.

● Les biphosphonates auraient également une action inhibitrice sur la réaction inflammatoire intra-articulaire qui impliquerait le système mononucléaire phagocytaire [8]. Cette action qui correspondrait bien aux effets observés dans les publications et sur le terrain, mériterait d'être approfondie chez le cheval.

RUBRIQUE

Encadré - La production et le renouvellement de l'os

(d'après Escudier 2005)

L'ostéogénèse

● L'ostéogénèse intervient pendant le développement embryonnaire, les 1^{ères} phases de la croissance et lors d'une phase de réparation. Les ostéoblastes agissent indépendamment des ostéoclastes.

● L'ossification peut se développer :

1. dans un tissu conjonctif fibreux : c'est le cas lors de la formation des os plats et lors de formation d'os dans un cal fibreux de fracture ou dans une structure à base de collagène, ligaments, capsule articulaire ou tendon.

2. dans du cartilage : l'ossification endochondrale qui survient dans les cartilages de croissance en est un des exemples.

Le modelage

● Le modelage intervient pendant la croissance et lors de phase de réparation. De l'os neuf se forme sur de l'os préexistant. Les ostéoblastes et les ostéoclastes agissent indépendamment à des sites différents, ce qui permet de créer ou de résorber de grandes quantités d'os.

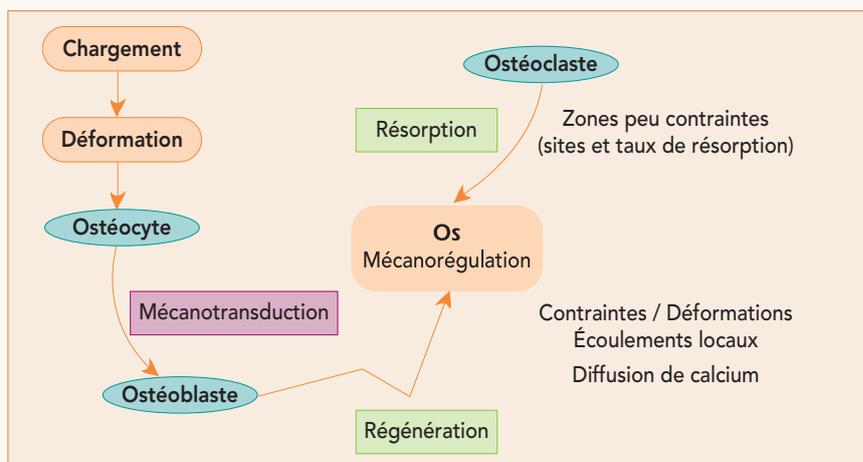
● Des cellules souches mésenchymateuses véhiculées par le sang se transforment en pré-ostéoblastes. Ceux-ci se déposent sur du tissu osseux préexistant et évoluent en ostéoblastes qui sécrètent la matrice collagénique. Quelques ostéoblastes évoluent en ostéocytes, la majorité se différencie.

● Le tissu ostéoïde se minéralise et les ostéocytes s'incorporent au tissu ostéoïde et entretiennent la vitalité de l'os.

Le remodelage

● Le remodelage intervient de la croissance à la mort, il agit sur de l'os préexistant, et ne peut pas provoquer de grand changement de structure à un endroit donné. En revanche, il maintient la masse osseuse et une bonne homéostasie de l'os par rapport à son environnement.

Figure - Le remodelage osseux



● Ce remodelage permanent s'effectue grâce à des unités fonctionnelles où les ostéoclastes et les ostéoblastes sont étroitement associés. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage mobiles et progressant dans le tissu osseux. Les ostéoclastes sont à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière.

● Un cycle de remodelage dure plusieurs mois avec une phase de formation plus longue que la phase de résorption.

La phase d'activation

● La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice extra-cellulaire. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent alors adhérer à la matrice osseuse.

● L'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération de leurs précurseurs médullaires. Les ostéoclastes proviennent de la fusion de pré-ostéoclastes issus de précurseurs mononuclés, eux-mêmes issus de

monocytes sous l'action de cytokines (M-CSF) libérées par les ostéoblastes.

Trois molécules interviennent dans le programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré ostéoclastes, puis en ostéoclastes : l'ODF (*Osteoclast Differentiating Factor*), l'OPG (ostéoprotégérine), et le RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa B*).

La liaison ODF/RANK stimule la différenciation ostéoclastique tandis que la liaison ODF/OPG l'inhibe.

La phase de résorption

● Chaque ostéoclast devenu actif se fixe sur la matrice sur le lieu de résorption, et la phase de résorption s'effectue en deux phases. La dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption et la dégradation de la matière organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

● Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune, c'est la phase d'inversion.

tiludronate est un inhibiteur efficace de la résorption osseuse dans cette espèce.

2^e étude

● Une autre étude clinique a testé l'efficacité du tiludronate sur 15 chevaux versus un placebo administré à 14 chevaux dans des cas de dorsalgie associée à des lésions d'ostéoarthrose au niveau de la colonne thoracolumbaire [1].

● Une amélioration clinique de la flexibilité dorsale suite au traitement a été observée. En revanche, aucune évolution n'a pu être objectivée sur les images radiographiques et scintigraphiques.

3^e étude

● Une étude très intéressante de Delguste et coll. (2007) menée sur un modèle expérimental d'ostéopénie induite par une immobilisation sous plâtre du membre antérieur, a montré que le tiludronate pouvait prévenir cette ostéopénie [2].

● Les auteurs suggèrent que le tiludronate pourrait être administré préventivement lors d'immobilisation longue chez le cheval, ce qui permettrait une réhabilitation plus courte et un retour à l'exercice plus sûr, car la densité osseuse et la résistance mécanique de l'os seraient préservées.

RUBRIQUE

Encadré (suite) - La production et le renouvellement de l'os
(d'après Escudier 2005)

La phase de formation

- Quand la résorption est terminée, les ostéoblastes synthétisent une substance pré-osseuse ou tissu ostéoïde, qui n'est pas minéralisée. Les œstrogènes, les androgènes, la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse.
- De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption agissent dans le même sens : FGF2, TGFβ, IGF et BMP.
- La minéralisation se fait dans un 2nd temps au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé. Les ostéoblastes

produisent des vésicules matricielles, réservoir de phosphatases alcalines et d'ions qui, déversés dans le milieu extracellulaire, initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates. L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde.

- L'os est ainsi une structure optimisée, de poids faible, qui peut supporter de fortes contraintes. Suite à une période de modelage de la croissance, il subit un remodelage (maintenance). Les processus de formation-résorption sont couplés par les unités de remodelage, ensemble d'ostéo-

blastés d'une part, et d'ostéoclastes d'autre part. Les cycles de formation osseuse-résorption osseuse sont contrôlés par des facteurs mécaniques dans un environnement hormonal.

- Il semble que l'os trabéculaire qui ne représente que 20 p. cent de la masse du squelette osseux représente 80 p. cent du turnover alors que l'os compact qui représente 80 p. cent des os ne représente que 20 p. cent du turnover.
- Les structures macroscopiques et microscopiques sont ainsi adaptées à l'environnement mécanique. La masse osseuse est conservée, mais le remaniement est hétérogène.

CONCLUSIONS

- Si ces études, ne prouvent pas que le tiludronate puisse être utilisé dans la cicatrisation des fractures, elles montrent en revanche, que le tiludronate pourrait être utilisé pour réduire l'ostéopénie provoquée par une longue immobilisation d'un membre antérieur par un plâtre.
- Les études réalisées sur d'autres animaux ou chez l'homme montrent avec plus ou moins de succès, la non apparition de fractures, particulièrement sur des sujets ostéoporotiques, plutôt que l'aide à la cicatrisation des fractures [2].

- Les arguments qui nous permettraient d'utiliser ce produit sur la cicatrisation des fractures, ne reposeraient que sur la compréhension des mécanismes d'action des biphosphonates (*encadré*).
- À l'heure actuelle, les éléments de preuve manquent encore pour préconiser un tel traitement.
- Disposant actuellement de trois articles d'étude contrôlées randomisées en double aveugle et d'une revue systématique, de nouvelles études seraient nécessaires, sur l'aide à la cicatrisation des fractures, sur la prévention de l'apparition des fractures, et particulièrement celles qui intéressent l'os trabéculaire. □

Références

1. Coudry V, Thibaud D, Riccio B, coll. Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. Am. J. Vet. Res., 2007;68:329-37. 1 bis. Collectif. DMV 2009;1356-58.
2. Delguste C, Amory H, Guyonnet J, coll. Pharmacologie clinique des biphosphonates : revue de littérature axée sur le tiludronate chez le cheval. Ann. Med. Vet., 2007;151:269-80.
3. Delguste C, Amory H, Doucet M, coll. Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. Bone, 2008;41:414-21.
4. Denoix JM, Thibaud D, Riccio B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment.
5. Denoix JM, Thibaud D, Riccio B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Equine Vet. J. 2003;35:407-13.
6. Doucet M. Comparative pharmacokinetics of two intravenous administration regimens of tiludronate in healthy adult horses and effects on the bone resorption marker CTX-1. J. Vet. Pharmacol. Ther., 2008;31:108-16.
7. Escudier E, Poirier J, André JM, coll. Histologie : les tissus, cours de médecine PCEM 1 2005-2006. Univ Paris-VI et Marie Curie, fac-médecine Pitié-Salpêtrière.
8. Osterman T, Kippo K, Lauren L, coll. Effect of clodronate on established adjuvant arthritis. Rheumatology Int, 1994;14:139-49.
9. Perrin R. L'os une matière vivante, Proc Renc maréchaux et vétérinaires de l'ouest 2006.
10. Varela A, Lepage OM, Doucet M, coll. Tiludronate chez le cheval : tolérance et effets à court terme sur le métabolisme osseux. Ann. Méd. Vét., 2002;147:123-30.

formation continue

1. Lors de modelage, les ostéoblastes et les ostéoclastes agissent indépendamment à des sites différents : oui non
2. Le tiludronate a une action anti-ostéoclastes : oui non
3. Le tiludronate n'a pas d'effet thérapeutique sur les affections thoraco-lombaires du cheval : oui non