

## Indications des bisphosphonates dans les affections osseuses autres que l'ostéoporose

Leila Cheikhrouhou Abdelmoula, Rim Ben M'Barek, Chiraz Ben Hadj Yahia, Raoudha Tekaya, Nadia Testouri, Lilia Chaabouni, Rafik Zouari

Service de rhumatologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis – Tunisie  
Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

*L. Cheikhrouhou Abdelmoula, R. Ben M'Barek, C. Ben Hadj Yahia, R. Tekaya, N. Testouri, L. Chaabouni, R. Zouari*

*L. Cheikhrouhou Abdelmoula, R. Ben M'Barek, C. Ben Hadj Yahia, R. Tekaya, N. Testouri, L. Chaabouni, R. Zouari*

Indications des bisphosphonates dans les affections osseuses autres que l'ostéoporose

Bisphosphonates' : Indications in bone diseases other than osteoporosis

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 511 - 516

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 511 - 516

### R É S U M É

**But :** Rappporter les indications des affections osseuses autres que l'ostéoporose.

**Méthodes :** Revue narrative de la littérature.

**Résultats :** Les bisphosphonates représentent une nouvelle modalité thérapeutique dont le champ d'application est en train de s'élargir. Outre l'ostéoporose, les bisphosphonates trouvent leur indication de première intention dans différentes pathologies osseuses représentées essentiellement par la maladie de Paget et les ostéolyses malignes. L'efficacité des bisphosphonates a été prouvée également dans d'autres pathologies : telle que la dysplasie fibreuse et l'ostéogénèse imparfaite. Par ailleurs des études sont en cours afin d'évaluer l'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'algodystrophie, la perte osseuse au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques en dehors d'un traitement cortisonique et au cours de l'ostéonécrose aseptique.

**Conclusion :** Les Bp puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, d'abord utilisés dans le traitement de l'ostéoporose qui demeure leur principale indication, ont démontré leur efficacité dans la maladie de Paget, les hypercalcémies malignes et les complications osseuses des ostéolyses malignes.

### S U M M A R Y

**Aim :** Report of bisphosphonates indications for osseous diseases other than osteoporosis.

**Methods :** Narrative review of the literature.

**Results :** Bisphosphonates represent a new medication which is increasingly used. Besides osteoporosis, it is indicated as first choice in different bone diseases such as Paget's disease and the prevention of bone complications in tumoral osteolysis. Bisphosphonates' efficiency has been proven in other pathologies: the fibrous dysplasia and the osteogenesis imperfecta. More over, many studies are driven having for goal to show the efficiency of bisphosphonates in the algoneurodystrophy, non corticosteroid-treated osteoporosis in chronic inflammatory rheumatism and aseptic osteonecrosis.

**Conclusion:** Bisphosphonates are a powerful inhibition of osseous resorption frestable indicatied for osteoporosis. Their indications were retended to paget's disease, malignant hypercalcemia, and osseous complications of malignant osterlysis.

### Mots - clés

Bisphosphonates; métastases osseuses; ostéolyse maligne; dysplasie fibreuse; maladie de Paget; ostéogénèse imparfaite; ostéolyse maligne; algodystrophie, ostéonécrose aseptique, résorption osseuse

### Key - words

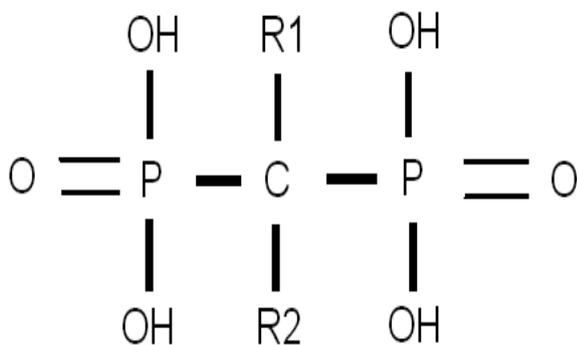
Bisphosphonates; bone resorption; fibrous dysplasia; bony metastases; malignant osteolysis osteogenesis imperfecta; Paget's disease; algoneurodystrophy, aseptic osteonecrosis, tumoral osteolysis

Les bisphosphonates (Bp) sont des agents anti-ostéoclastiques, ayant une haute affinité pour les cristaux d'apatite. Ils se concentrent préférentiellement dans le squelette, et inhibent ainsi la résorption osseuse. Ils sont constitués de deux groupes phosphonates, liés à un carbone. Cette liaison est similaire à celle du pyrophosphate naturel qui contient un atome d'oxygène lié à deux groupes phosphates (Figure 1).

**Figure 1 :** Schéma général d'un modèle de Bisphosphonates (d'après Stresing V et al [1]).

R1 : Chaîne courte, participe à l'affinité de la molécule pour le tissu osseux.

R2 : Chaîne longue, confine à la molécule son pouvoir d'inhibition de la résorption osseuse.



La substitution de l'oxygène par le carbone rend la liaison résistante à l'hydrolyse enzymatique permettant ainsi l'utilisation pratique des Bp (1).

L'absorption des Bp est très faible : 1 à 2 % et elle subit de grandes variations interindividuelles. La demi-vie sérique des Bp est brève, plus de 50 % sont stockés dans le tissu osseux, le reste étant excrété dans les urines. Au cours du remodelage osseux, les Bp sont libérés dans l'organisme. Les BP inhibent l'activité des ostéoclastes et gênent leur recrutement et leur maturation. Ils favorisent l'apoptose des ostéoclastes et peut être aussi des celle cellules tumorales (1, 2).

Ainsi, les Bp trouvent leur indication dans différentes pathologies osseuses autres que l'ostéoporose qui constitue l'indication principale de ces thérapeutiques (1, 3, 4).

### BISPHOSPHONATES ET OSTÉOLYSE MALIGNE

Les métastases osseuses, de survenue fréquente dans l'évolution des tumeurs solides, ont une morbidité importante entraînant des douleurs osseuses, des fractures pathologiques, des hypercalcémies et compressions neurologiques et de ce fait, une perte de mobilité voire d'autonomie (2).

Les Bp sont utilisés depuis une quinzaine d'années dans ces affections, en raison de leur capacité à s'opposer au processus ostéolytique, secondaire à l'hyperactivité des ostéoclastes. Les cellules tumorales intraosseuses sécrètent des médiateurs humoraux. Ces médiateurs (cytokines...) activent les ostéoclastes et augmentent ainsi la résorption osseuse. Il en

résulte d'une part une série de symptômes dus à la fragilisation osseuse et d'autre part une libération locale de facteurs de croissance matriciels qui stimulent la prolifération des cellules tumorales, entretenant ainsi un véritable cercle vicieux (2).

Le traitement par les Bp a une action puissante et validée d'inhibition de l'action des ostéoclastes et diminue par conséquent l'ostéo-résorption. Enfin, des données récentes suggèrent que certains Bp peuvent avoir une action antitumorale directe sur les plasmocytes tumoraux, les cellules tumorales mammaires et prostatique, en induisant leur apoptose (5, 6), mais l'effet anti-tumoral clinique des Bp n'est pas démontré (5, 6).

D'autre part, l'efficacité des Bp a été démontrée dans la prise en charge des symptômes liés à la fragilisation osseuse au cours des ostéolyses malignes (6). Les essais contrôlés qui ont été publiés ces dernières années concernent d'une part le myélome multiple (7, 8, 9, 10), d'autre part les métastases osseuses de cancer du sein (11, 12, 13) aussi bien pour des Bp intraveineux qu'administrés par voie orale.

Certaines études ont été réalisées avec le clodronate aux doses classiques de 1600 mg (4). Le niveau de preuve de son efficacité est beaucoup moins élevé chez les patients atteints de myélome. En revanche, au cours du cancer du sein métastatique il semble plus intéressant. Dans une étude menée chez des patientes ayant des micrométastases médullaires, l'utilisation orale du clodronate permet de réduire significativement la survenue de métastases osseuses et même de métastases des tissus mous et d'augmenter la survie (13).

D'autre part, l'administration de perfusions de 90 mg de pamidronate, à un rythme mensuel, permet de diminuer significativement les complications osseuses, en particulier fracturaires, et le recours aux séances de radiothérapie antalgique, chez des patients atteints de myélome multiple ou de cancer du sein métastatique (10, 11, 14).

De même, le zolédronate, à la dose de 4 mg dans 100 ml de sérum physiologique administré en 15 mn, représente une autre molécule qui trouve son indication dans les hypercalcémies malignes et dans les métastases osseuses (2). Le zolédronate a présenté sur le plan expérimental un pouvoir de résorption augmenté de 100 à 1000 fois par rapport au pamidronate. La nécessité de contrôles réguliers de la créatininémie et du bilan phosphocalcique est néanmoins recommandée avec le zolédronate, ce qui n'est pas la pratique quotidienne de l'utilisation du pamidronate (2, 15). C'est le seul Bp à avoir démontré son efficacité sur les métastases osseuses du cancer de la prostate (2).

L'ibandronate peut réduire de façon significative l'incidence des complications osseuses métastatiques. Cette molécule a été testé dans les métastases osseuses des cancers du sein dans une étude de phase III comparant les doses 6 mg d'ibandronate par voie intraveineuse 3 jours de suite puis toute les 3 à 4 semaines et la dose de 50 mg/jour per os à un placebo. Une réduction statistiquement significative des scores de douleurs osseuses d'origine métastatique a été constatée dans les 2 groupes recevant de l'ibandronate ainsi que la qualité de vie des patients. Cet effet était maintenu au cours des 2 années de l'étude (16).

D'autre part, l'hypercalcémie d'origine maligne constitue une des indications primordiales des Bp. Différentes études ont démontré l'efficacité du pamidronate administré à la dose de 90 mg. De même le zolédronate et l'ibandronate ont un pouvoir hypocalcémiant plus important que celui du pamédronate (17).

### **BISPHOSPHONATES ET MALADIE DE PAGET**

La maladie de paget se caractérise par une désorganisation de l'architecture et de la texture de l'os. Ces altérations sont en relation avec un hyper remodelage osseux. Le squelette axial, les os longs et le crâne sont les plus touchés. Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques dans 70% des cas (18, 19). Les marqueurs biologiques, la phosphatase alcaline, l'hydroxyprolinurie, ou les télopeptides du collagène, permettent d'évaluer l'activité de la maladie. Certaines complications osseuses peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie (fractures, déformations et exceptionnelle une dégénérescence sarcomateuse), articulaires (arthrose secondaire) et/ou neurologiques.

L'objectif du traitement est, à court terme, de soulager les douleurs osseuses et, à long terme, de prévenir les complications tardives osseuses, articulaires et neurologiques (20, 21).

Les Bp agissent sur la maladie de Paget par leur activité anti-ostéoclastique (21). L'importante diminution du remodelage osseux qu'ils induisent, corrige les modifications de la trame de l'os pagétique. Le nouvel os formé reprend une structure lamellaire contrairement à l'os pagétique réduisant ainsi le risque de ses complications. La réponse biologique est caractérisée par une diminution moyenne d'environ 50% de la phosphatase alcaline sérique et de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline, de pyridinoline et des télopeptides dérivés du collagène I (21).

Sous l'effet des Bp, l'activité de la maladie reste diminuée pendant plusieurs mois, voire des années, après l'arrêt du traitement. Le plus souvent, le traitement est plus efficace chez les patients dont la maladie était la moins active.

Sur le plan clinique, on note une atténuation ou une disparition des douleurs osseuses, une amélioration des complications neurologiques comme la compression médullaire, et une stabilisation de l'hypoacousie (21).

Ils permettent ainsi de corriger certains aspects radiographiques, avec en particulier comblement des lésions ostéolytiques, avec les produits autres que l'etidronate.

Différents Bp peuvent être utilisés comme traitement de la maladie de Paget.

Le tiludronate à la dose de 400 mg/jour pendant 3 mois (22), et le risédronate à la dose de 30mg/jour pendant 2 mois, permettent d'obtenir un taux de rémission partielle de 60 à 70% et 85 % respectivement (23). Une rémission complète (normalisation des phosphatases alcalines) est observée chez environ 25 % des patients traités par tiludronate et chez 85 % des patients traités par le risédronate. Aucune de résistance à ces produits n'a été rapportée, alors qu'elle a été rapportée chez des patients traités par etidronate à la dose de 5 mg/kg/jour, pendant 6 mois. Le changement du Bp permet d'obtenir une réponse clinique et biologique en cas de résistance (24).

Le pamidronate est un aminobisphosphonate, capable de normaliser les phosphatases alcalines chez près de 80% des patients à la dose de 180 mg (60 mg pendant 3 jours) permettant ainsi de soulager les douleurs osseuses et de réduire le remodelage osseux, de façon prolongée (21). Il est intéressant chez les patients ayant une maladie de Paget très étendue, très évolutive ou ayant des signes débutants de compression neurologique ne relevant pas d'une intervention chirurgicale urgente (25).

D'autre part, l'ibandronate a fait l'objet d'études préliminaires qui ont suggéré son intérêt dans la maladie de paget. Dans une de ces études, cette molécule a été administrée à la dose de 2 mg, a permis une rémission complète chez environ 50 % des patients (26). Toutefois, dans cette étude, tous les patients ont présenté une rechute au bout d'un an, avec une réascension du taux de phosphatases alcalines sériques. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la dose optimale et la fréquence des injections dans le but d'obtenir des rémissions stables et prolongées (26, 27).

D'autre part, deux études ont permis de comparer l'efficacité du zolédronate, administré à la dose de 5 mg en injection intraveineuse avec celle du risédronate oral.

Avec cette dose, une réponse (diminution du taux de phosphatases alcalines totales de 75 % ou plus) a été obtenu chez plus de 95 % des patients, contre 75 % pour le risédronate, et une rémission complète (normalisation du taux de phosphatases alcalines totales) de près de 90 %, contre moins de 60 % avec le risédronate. L'autorisation de la mise sur le marché (AMM) européen a été accordée en Janvier 2005 en cette indication (27, 28).

### **BISPHOSPHONATES ET DYSPLASIE FIBREUSE**

La dysplasie fibreuse (DF) est une néoformation intraosseuse d'un tissu ostéofibreux sui generis, monostotique ou polyostotique. C'est une pathologie congénitale rare dont l'incidence exacte est difficile à chiffrer, à cause du grand nombre de formes asymptomatiques. Elle représenterait 2,5% des maladies osseuses et 7% des tumeurs osseuses bénignes (3). Elle peut être responsable de douleurs, d'une fragilisation osseuse des os longs avec une augmentation du risque de fracture, de déformations ou de compressions neurologiques. Le traitement a longtemps été symptomatique et orthopédique. Ces dernières années, une prise en charge médicale a été validée, faisant appel à un Bp, le pamidronate (3).

L'utilisation de médicaments antirésorptifs, comme les Bp, a été envisagée car il existe dans la dysplasie fibreuse une accélération de la résorption osseuse, avec la présence de nombreux ostéoclastes, volumineux, à l'interface entre les zones fibreuses et la corticale. Cette situation peut être comparée à l'hyper-remodelage de la maladie de Paget. Il existe parfois une augmentation du remodelage osseux (3).

Un seul bisphosphonate de seconde génération, le pamidronate 180 mg à raison de 60 mg par jour pendant 3 jours en intraveineux tous les 6 mois pendant au moins deux ans, a été utilisé dans des études ouvertes au cours de la DF (29). Par la suite, en fonction du résultat obtenu sur les douleurs ou sur le plan biologique ou radiologique, les cures peuvent être espacées

à une fois par an (29). Ce traitement assure dans tous les cas une diminution ou une disparition des douleurs osseuses. En effet, le pamidronate permet de réduire l'intensité de la douleur et le nombre de localisations douloureuses (30). Il existe en outre, une réponse radiologique objective, avec un comblement des lacunes ostéolytiques et un épaississement des corticales observées chez 50% des patients. Le traitement est globalement bien toléré (30).

### **BISPHOSPHONATES ET OSTÉOGENESE IMPARFAITE**

L'ostéogenèse imparfaite est une variété particulièrement sévère d'ostéoporose juvénile, due à des mutations des gènes des chaînes du collagène de type I. Dans les formes sévères de type III et IV, une ostéoporose sévère se développe précocement dans l'enfance, responsable de très nombreuses fractures, de troubles de la croissance, de déformations rachidiennes et d'un handicap considérable (31, 32).

Une étude ouverte a évalué l'efficacité du pamidronate, administré sous forme de perfusions intraveineuses intermittentes, chez une trentaine d'enfants âgés de trois à 16 ans (31). Cette 1ère étude a été ultérieurement confirmée par de nombreuses études ouvertes ou contrôlées menées chez des enfants âgés de moins de 3 ans et chez des adultes mais avec des effets réduits. Les données sont très prometteuses, démontrant une augmentation de la densité minérale osseuse ajustée pour l'âge, et suggérant une diminution des complications fracturaires, une diminution des douleurs et de l'handicap, sans effet secondaire important, notamment sans retard de croissance, ce que confirme une revue de cas cliniques de jeunes enfants traités par Bp pour une ostéoporose juvénile (4).

### **BISPHOSPHONATES ET ALGODYSTROPHIE**

L'algodystrophie est une affection osseuse déminéralisante, généralement post-traumatique, à l'origine de douleurs intenses et, souvent, de troubles trophiques locorégionaux. L'évolution peut se faire vers la chronicité et aucun des traitements utilisés à l'heure actuelle de façon empirique n'a prouvé une efficacité réelle dans des études contrôlées (4).

Certaines études se sont intéressées à l'apport des Bp dans l'algodystrophie (33, 34). Le pamidronate (34), le clodronate à la dose de 300 mg en IV (35) et l'alendronate à la dose de 40 mg par jour pendant huit semaines (36) ont démontré des résultats encourageants dans le traitement de l'algodystrophie. Une nette amélioration de la douleur spontanée, de la tolérance à la pression, et de la mobilité a été notée à des délais variables.

Devant le faible effet et le caractère non contrôlé de ces études, il est à l'heure actuelle impossible de conclure à une efficacité des Bp administrés par voie intraveineuse dans l'algodystrophie et leur utilisation ne peut certainement pas être recommandée dans cette indication hors l'AMM (4).

### **BISPHOSPHONATES ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES**

Au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, une perte osseuse est observée à la fois focale, avec une destruction de l'os périarticulaire, et systémique source d'ostéoporose (32).

Chez l'homme, les Bp ont largement prouvé leur efficacité dans la prévention de la perte osseuse et des fractures liées à l'ostéoporose cortisonique (37).

L'effet des Bp sur les paramètres biologiques de l'inflammation est variable selon les études : la vitesse de sédimentation (VS) et la C-reactive protein (CRP) sont diminuées significativement à sept jours par une perfusion unique de nérédronate (un amino-Bp) ou un traitement par alendronate per os évalué à trois mois, aucune modification significative n'est retrouvée sous l'effet de l'etidronate ou du clodronate (perfusion unique) et l'effet est variable pour le pamidronate (38, 39).

Des études ont évalué l'efficacité du pamidronate au cours de la polyarthrite rhumatoïde (40, 41, 42). Dans une d'elles, une perfusion unique a permis une diminution rapide des marqueurs de la résorption osseuse (40). Un effet sur l'activité inflammatoire de la maladie était suggéré par la diminution du nombre d'articulations gonflées, de l'indice de Ritchie et des paramètres biologiques de l'inflammation (40). Toutefois, cet effet du pamidronate sur l'inflammation rhumatoïde n'est pas confirmé dans une autre étude à plus long terme, mais la diminution des marqueurs de la résorption est associée à une augmentation de la densité minérale osseuse aux trois sites (41). Au cours des spondylarthropathies une déminéralisation axiale est aussi fréquemment constatée (43). Des perfusions de pamidronate pourraient avoir un effet favorable sur les paramètres inflammatoires cliniques de cette affection, mais ces données ont été observées sur une étude ouverte avec de faibles effets ce qui rend ces conclusions fragiles (44).

Par ailleurs l'action anti-inflammatoire des Bp in vitro, retrouvée dans une étude ouverte chez 84 patients atteints de spondylarthropathie (44), est à confirmer par d'autres études afin d'évaluer la stratégie optimale de ces traitements dans les spondylarthrites axiales et surtout de préciser leurs places par rapport aux biothérapies.

### **BISPHOSPHONATES ET OSTEONECROSE ASEPTIQUE DE LA TÊTE FÉMORALE**

L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (ONATF) représente la localisation ischémique osseuse la plus fréquente et celle qui compromet le plus le pronostic fonctionnel. Les modalités thérapeutiques médicale et orthopédique restent décevantes. Les Bp sont en train de gagner de plus en plus d'intérêt dans cette indication. En effet, la perte de la sphéricité de la tête fémorale au cours de l'ONATF est en rapport avec une ostéoresorption. Certaines études expérimentales ont montré que l'inhibition de cette ostéoresorption permet de préserver une structure osseuse trabéculaire et réduit les déformations de la tête fémorale. D'autres études prospectives ont montré que l'alendronate permet de ralentir l'évolution de cette affection et réduit le risque de recours au traitement chirurgical (45-47).

---

## **CONCLUSION**

---

Les Bp puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, d'abord utilisés dans le traitement de l'ostéoporose qui demeure leur

principale indication, ont démontré leur efficacité dans la maladie de Paget, les hypercalcémies malignes et les complications osseuses des ostéolyses malignes. Des études contrôlées avec des résultats encourageants, peuvent justifier

leur utilisation sur de larges effectifs sont nécessaires, afin de pouvoir valider leur utilisation dans la perte osseuse au cours des rhumatismes inflammatoires, l'algodystrophie et l'ONATF.

## Références

1. Stresing V, Daubine F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007; 257: 16-35.
2. Tubiana-Hulin M. Les bisphosphonates dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides. *Rev du Rhum* 2002; 69: 1010-1
3. Chapurlat R, Meunier P.J. Bisphosphonates et remodelage osseux : efficacité dans la maladie de Paget, la dysplasie fibreuse et l'ostéoporose. *Rev chir orthop* 1998; 84: 743
4. Orcel P, Beaudreuil J. Les bisphosphonates en dehors de l'ostéoporose. *Rev Rhum* 2002; 69: 20-9
5. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RG, Croucher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity. *Br J Haematol* 1997; 98: 665-72.
6. Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, Yoneda T. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 2001; 61: 4418-24.
7. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992; 340: 1049-52.
8. Heim M.E, Clemens M.R, Queisser W. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: a multicenter study. *Oncologie* 1995; 18: 439-48.
9. Brincker H, Westin J, Abildgaard N et al. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma : a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish co-operative study group. *Br J Haematol* 1998; 101: 280-86.
10. Berenson R, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J M* 1996; 334: 488-93.
11. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54
12. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19: 663-7.
13. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J M* 1998; 339: 357-63.
14. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and its effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-90.
15. Saad F. Bisphosphonates can prevent skeletal complications of malignant bone disease from prostate cancer and renal cell carcinoma. *Europ urology suppl* 2007; 6: 683-8
16. Kurth AA. Optimizing outcomes: experience with ibandronate in metastatic bone disease and bone pain Ibandronate: An effective treatment for metastatic bone pain. *European J of Cancer* 2006; 4: 9-12.
17. Body JJ. Tumor bone disease. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 166-72.
18. Meunier PJ, Coindre J, Edouard CM, Arlot ME. Bone histomorphometry in Paget's disease: quantitative and dynamic analysis of pagetic and non pagetic bone tissue. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1095-103.
19. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 1987; 217: 37-44.
20. Saraux A, Brun-Strang C, Mimaud V, Vigneron AM, Lafuma A. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget's disease of bone in France. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 90-5
21. Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66.
22. Mc Lung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C: Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17: 493-6.
23. Roux C, Gennari C, Farrerons J et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851-8.
24. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 79-84.
25. Selby PL. Pamidronate in the treatment of Paget's disease. *Bone* 1999; 24: 57-8.
26. Grauer A, Heichel S, Knaus J, Dosch E, Ziegler R. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24: 87-9
27. Orcel P, Rousière M. Maladie de Paget, prise en charge thérapeutique. *Press Med* 2005; 34 : 612-6.
28. Miller P, Brown J, Hosking D et al. Zoledronic acid produces higher and more rapid therapeutic response rates versus risedronate in patients with Paget's disease. *Osteoporos Int* 2004; 15: 509.
29. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ: Long-term effects of pamidronate in fibrous dysplasia. *Lancet.* 1994; 343: 953-4.
30. Chapurlat RD, Delmas PD, Meunier PJ: Extended follow-up of patients with fibrous dysplasia of bone treated with pamidronate. *Bone* 1998; 23: 56.
31. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J M* 1998; 339: 947-52.
32. D'Eufemia P, Finocchiaro R, Zambrano A, Tetti M, Ferrucci V, Celli M. Reduction of plasma taurine level in children affected by Osteogenesis Imperfecta during bisphosphonate therapy. *Biomed Pharmacother* 2007; 6: 235-40.
33. Berthelot JM. Actualités dans le traitement des algodystrophies (syndrome douloureux régional complexe de type I). *Rev Rhum* 2006; 73: 881-86.
34. Cortet B, Flipo RM, Coquerelle P, Duquesnoy B, Delcambre B. Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy: assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 51-6.
35. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *A*

- randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1477-83.
36. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3690-7.
37. Breuil V, Euler-Ziegler L. Polyarthrite rhumatoïde et bisphosphonates. *Rev Rhum* 2006; 73 : 659-64
38. Cantatore F.P, Acquista C.A, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999; 26: 2318-23.
39. Valleala H, Laasonen L, Koivula MK et al. Two year randomized controlled trial of etidronate in rheumatoid arthritis: changes in serum aminoterminal telopeptides correlate with radiographic progression of disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 468-73.
40. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1994; 21: 2016-20.
41. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Van Paassen HC et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 396-402.
42. Breuil V, Euler-Ziegler L. Bisphosphonate therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 349-54.
43. Toussirot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz J.P, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 1999; 38: 21-7.
44. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangriet GS et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 144-55.
45. Kim Harry KW, Sanders M, Athavale S, Bian H, Bauss F. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone* 2006; 39: 205-12.
46. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective penlabel study. *Rheumatology* 2005; 44: 352-9.
47. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Jt Surg Am* 2005; 87: 2155-9.