
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE BIOLOGIE ET MÉDECINE

Département de médecine.
Services de médecine interne A et B

Chef de service A : Professeur Peter Burckhardt
Chef de service B : Professeur Gérard Waeber

**Pamidronate intraveineux dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :
effets de différentes modalités d'administration sur le remodelage et la densité osseuse.**

Une étude pilote

THÈSE

préparée sous la direction du Professeur Peter Burckhardt, chef du service de médecine interne du CHUV, jusqu'en septembre 2004, puis sous la direction du Docteur Olivier Lamy, PD&MER

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention de grade de

VVE

250

Mis

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Corinne Mischler

BRTE 3461

Médecin diplômée de la Confédération Suisse

Originaire de Wählern

Lausanne 2008

Résumé

Introduction : l'ostéoporose est une maladie caractérisée par une masse osseuse diminuée et une structure osseuse appauvrie amenant à une fragilité osseuse augmentée et par conséquent à une augmentation du risque fracturaire. Elle est associée à une morbidité et mortalité importantes. Il existe de nombreuses substances à disposition pour son traitement. La modalité d'administration est très variable selon la substance prescrite.

Les bisphosphonates, puissants antirésorbeurs osseux, sont la classe médicamenteuse de référence. Malheureusement, prescrits per os, ils ont fréquemment des effets secondaires digestifs limitant leur usage et sont donc mieux tolérés en iv. C'est le pamidronate qui a été le premier prescrit et reste le plus utilisé.

Méthode : le meilleur régime d'administration du pamidronate n'étant pas connu, nous avons testé son effet à différentes doses sur les marqueurs du remodelage osseux et la densitométrie osseuse. Trois modalités d'administration pour une dose annuelle constante (30 mg tous les 3 mois, 40 mg tous les 4 mois et 60 mg tous les 6 mois) ont été comparées chez des femmes postménopausées avec une ostéoporose. 39 patientes ont été recrutées sur 2 ans et réparties en 2 groupes appelés **EFAP** 1 et 2 pour **E**valuation de la **F**réquence d'**A**dministration du **P**amidronate selon la fréquence des contrôles de sang.

Résultats : au cours des 6 premiers mois de traitement, on observe une chute rapide des télépeptides sanguins dès le premier mois qui suit l'injection de 30, 40 ou 60 mg de pamidronate avec toutefois, une inhibition de la résorption osseuse plus efficace à long terme pour les traitements fractionnés (30 et 40 mg). Des résultats similaires sont obtenus pour l'ostéocalcine. Il n'existe en revanche pas de modifications significatives des autres paramètres (calcémie, PTH, vitamine D et phosphatase alcaline) dans les 3 groupes. Ces résultats se confirment après 24 mois de traitement avec une efficacité plus marquée pour les traitements 30 et 40 mg. Sur le plan des valeurs de densitométrie osseuse, après 2 ans de traitement, les valeurs sont augmentées de façon significative sur la colonne lombaire avec les trois dosages, de façon non significatives sur le col fémoral et de façon significative pour le trochanter avec le dosage de 40 mg seulement.

Conclusions : bien que cette étude démontre des gains de densité osseuse quasi identiques entre les 3 modes d'administration pour une dose annuelle cumulée de 120 mg, l'inhibition du remodelage osseux est beaucoup plus importante avec les doses de 30 ou 40 mg tous les 3 ou 4 mois qu'avec 60 mg tous les 6 mois. Ces deux modes d'administration permettent de mieux expliquer le lien entre l'effet sur les marqueurs et sur la densitométrie osseuse.

Table des matières

Résumé :	page 2
Introduction :	pages 4-7
Méthode :	pages 8-12
Evolution des paramètres biologiques sur 6 mois :	pages 12-13
Evolution des paramètres biologiques sur 24 mois :	pages 13-15
Densitométrie :	pages 15-16
Fractures :	page 16
Discussion :	pages 17-23
Limitations :	page 23
Conclusion :	page 23
Légendes :	pages 24-25
Tableaux et Figures :	pages 26-39
Bibliographie :	pages 40-44

Introduction

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, qui en raison d'une diminution de la masse osseuse et d'un trouble de la microarchitecture du tissu osseux conduit à une plus grande fragilité osseuse et donc à une augmentation du risque fracturaire (1). L'ostéoporose est une maladie fréquente puisqu'on estime qu'après 50 ans, 50% des femmes et 20% des hommes de race caucasienne vont présenter une fracture ostéoporotique. On parle d'ostéoporose densitométrique lorsque la densité minérale osseuse est de plus de 2.5 déviations standards en dessous de celle d'un adulte jeune. Il existe une bonne corrélation entre l'abaissement du T-score et le risque fracturaire. L'ostéoporose fracturaire est associée à une augmentation marquée de la mortalité et de la morbidité. En raison de la fréquence de l'ostéoporose et des complications liées aux fractures, il est important d'offrir une prévention et un traitement efficaces (2,3).

Nous avons actuellement à disposition plusieurs traitements pour l'ostéoporose. Il est bien établi qu'une supplémentation en calcium et en vitamine D est presque toujours nécessaire pour atteindre l'apport quotidien recommandé : 1500 mg pour le calcium et 800 UI pour la 25(OH) vitamine D (4). Ces recommandations sont valables pour la prévention chez tout homme et toute femme dès l'âge de 65 ans, chez les femmes postménopausées ne prenant pas d'hormonothérapie substitutive, et chez les personnes plus jeunes à haut risque de développer une ostéoporose. Par contre, ce sont des adjuvants absolument nécessaires lorsqu'un traitement de l'ostéoporose est instauré. Parmi les traitements de l'ostéoporose actuellement à disposition figurent les bisphosphonates (alendronate, risédronate, ibandronate, pamidronate), les modulateurs sélectifs du récepteur aux oestrogènes ou SERMs (raloxifène), la calcitonine, et l'hormone parathyroïdienne (tériparatide). D'autres substances vont prochainement arriver sur le marché suisse : des bisphosphonates (ibandronate iv, zolédronate iv) et le ranélate de strontium. Ces médicaments ont chacun des indications bien précises avec un profil anti-fracturaire différent. Par ailleurs, les modalités d'administration sont très variables puisque l'on retrouve la voie orale quotidienne, la voie orale hebdomadaire, la voie orale mensuelle, l'administration orale cyclique, l'administration intraveineuse (chaque 2 mois, chaque 3 mois, probablement chaque année), l'administration sous-cutanée quotidienne, et enfin la prise nasale. Les bisphosphonates offrent le plus grand éventail dans ces différentes modalités.

Les bisphosphonates sont la classe médicamenteuse de référence pour le traitement de l'ostéoporose. Ce sont de puissants antirésorbeurs osseux. Leur effets sur le métabolisme calcique sont connus depuis plus de 30 ans et sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des maladies osseuses associées à une résorption osseuse excessive.

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques mais contrairement à ces derniers, ils ne sont pas rendus inactifs par une hydrolyse gastrointestinale et peuvent donc être administrés per os. Au contraire des pyrophosphates, les bisphosphonates auraient également la propriété de prévenir les calcifications qui pourraient survenir dans divers tissus (peau, reins, et vaisseaux sanguins) par des mécanismes physico-chimiques.

L'etidronate est le 1^{er} bisphosphonate à avoir été utilisé chez l'homme pour la fibrodysplasie ossifiante progressive et la maladie de Paget.

Une fois le potentiel clinique des bisphosphonates apprécié, des recherches ont permis de développer des substances avec une activité antirésorptive plus puissante mais sans capacité d'induire des défauts de minéralisation. Une centaine de bisphosphonates ont donc été synthétisés et seulement une douzaine ont été utilisés chez l'homme.

Les bisphosphonates s'accumulent dans l'os, il est donc utile de connaître leur effet à long terme. D'un point de vue clinique, il est rassurant que l'inhibition de la résorption osseuse atteigne un taux de « steady state », même si la substance est administrée en continu. Le degré de suppression dépend de la dose administrée. Ceci a été bien étudié avec l'ibandronate et le zolédronate. La sélectivité des bisphosphonates pour l'os plutôt que pour les autres tissus est à la base de leur utilité dans la pratique clinique. Plusieurs études ont montré que les bisphosphonates peuvent affecter la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, de plusieurs façons :

- par le recrutement des ostéoclastes
- leur différenciation
- leur activité de résorption
- l'induction d'une apoptose.

Ils peuvent également inhiber la résorption osseuse en prévenant la formation des ostéoclastes et en affectant leur maturation.

La structure P-C-P (phosphate-carbone-phosphate) est responsable de l'affinité des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite. Sur le carbone de cette structure de base viennent se greffer deux bras R1 et R2. La modification de la structure de ces deux bras permet de donner un grand nombre de bisphosphonates avec des propriétés physico-chimiques différentes.

Dans les années 80, la synthèse de nouvelles structures, comportant un atome aminonitrogène sur le bras R1 a permis d'obtenir des substances créant une inhibition de la résorption osseuse plus importante.

Depuis les années 90, les bisphosphonates ont été classés en 2 groupes majeurs avec divers modes d'action.

- Le 1^{er} groupe qui comprend les bisphosphonates non-nitrogène, comme l'étidronate et le clodronate peuvent être métabolisés en analogues non hydrolysables de l'ATP en réversant les réactions de l'acido acyl t-RNA synthétase. Le métabolite résultant s'accumule dans les ostéoclastes, inhibe leur fonction et peut causer leur mort cellulaire.

- Le 2^{ème} groupe contient des bisphosphonates avec groupe nitrogène, comme l'alendronate, le risédronate et le zolédronate. Ces substances interviennent au niveau de la voie de biosynthèse du mévalonate, responsable de la production du cholestérol, des autres stérols et des lipides isoprénoïdes, protéines importantes dans la fonction des ostéoclastes. Les bisphosphonates avec groupe hydrogène inhibent donc la résorption osseuse ostéoclastique principalement par inhibition de cette voie.

Les bisphosphonates sont largement utilisés dans la pratique clinique essentiellement comme inhibiteurs de la résorption osseuse (maladie de Paget de l'os, maladies osseuses métastatiques et ostéolytiques, hypercalcémie et ostéoporose). La pharmacologie clinique des bisphosphonates est caractérisée par une absorption intestinale basse (environ 1%) mais une très grande affinité pour l'os. Il y a une dizaine de bisphosphonates utilisés en clinique (étidronate, clodronate, tiludronate, pamidronate, alendronate, risédronate, zolédronate et ibandronate et dans une moindre mesure olpadronate et nérédronate). Il existe plusieurs exemples de bisphosphonates présentant des effets sur les cellules et les tissus, en dehors du squelette. Les effets sur les précurseurs des ostéoclastes, sur les cellules tumorales, les macrophages et les lymphocytes- T γ et δ , en sont des exemples. Ils sont dans tous les cas expliqués par des doses suffisantes de bisphosphonates entrant dans la cellule pour inhiber la voie du mévalonate. Un des effets secondaire bien connu des bisphosphonates contenant un groupe nitrogène est une réaction de phase aiguë qui associe de la fièvre et des symptômes grippaux. Ces effets sont transitoires et surviennent surtout lors de la 1^{ère} exposition au médicament, surtout lors d'administration IV. Ce mécanisme a été attribué à une décharge de cytokines pro-inflammatoires.

Les effets antifracturaires des bisphosphonates ont bien été démontré tant au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche que de l'ensemble des autres os du squelette. Les bisphosphonates sous forme orale doivent être pris dans des conditions très strictes pour limiter les effets secondaires digestifs (ulcère oesophagien) et assurer une bonne biodisponibilité. Malgré le respect de ces contraintes, les bisphosphonates per os ont souvent des effets secondaires digestifs importants rendant leur utilisation limitée. Par contre les bisphosphonates par voie intraveineuse ont l'avantage de ne pas avoir d'effets secondaires digestifs et par ailleurs de permettre une compliance optimale. Parmi les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, c'est le pamidronate (Arédia®) qui a été le premier étudié et le plus utilisé. A la suite de la première étude qui s'est basée sur la durée du cycle osseux biologique d'environ 70 jours, la modalité d'administration du pamidronate a été fixée à 30 mg tous les trois mois et ce mode d'administration n'a jamais été remis en cause (5). Les premiers résultats obtenus avec l'ibandronate par voie intraveineuse dans le traitement de l'ostéoporose ont donné des résultats mitigés. Ceci remet en cause la dose administrée lors de chaque perfusion ainsi que l'intervalle à respecter entre deux perfusions. Par ailleurs, les bisphosphonates peuvent être administrés à haute dose par voie intraveineuse, tout en étant bien tolérés, comme ceci a été démontré dans les études oncologiques (hypercalcémie maligne, métastases osseuses). Les études faites dans le myélome multiple et dans le cancer du sein avec métastases osseuses montrent que des doses de pamidronate aussi élevées que 90 mg chaque mois sont bien tolérées (6,7).

Le but de cette étude pilote était de comparer trois modalités d'administration du pamidronate pour une dose annuelle constante de 120 mg (30 mg chaque 3 mois, 40 mg tous les 4 mois et 60 mg chaque 6 mois). Nous avons analysé leurs effets sur les marqueurs du remodelage osseux et sur la densitométrie osseuse.

Méthode

Sélection des sujets

Les patientes ont été recrutées à la consultation d'ostéoporose et des maladies osseuses du CHUV d'avril 1998 à mars 2000 pour participer à cette étude pilote portant sur l'Évaluation de la Fréquence d'Administration du Pamidronate (EFAP). Elles étaient adressées par leur médecin traitant ou étaient déjà suivies à la consultation au moment où l'étude a débuté. Pour être incluses, elles devaient avoir entre 40 et 80 ans, être ménopausées depuis 3 ans ou plus, et avoir une ostéoporose définie par un T-score inférieur à -2.5 DS sur la colonne lombaire et/ou sur le col fémoral (avec ou sans fracture associée).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : 1) toute maladie laissant supposer une espérance de vie inférieure à une année; 2) toute maladie métabolique, endocrinienne, maligne, active interférant avec le métabolisme osseux; 3) tout traitement avec du fluor ou des bisphosphonates dans les 12 mois précédents (à l'exception des traitements de bisphosphonates d'une durée de moins d'un mois); 4) tout traitement de calcitonine remontant à moins de 6 mois; 5) une oestrogénothérapie ou un traitement de SERM débutés depuis moins de 24 mois. Les patientes n'ayant pas donné un consentement écrit pour EFAP 1 (prises de sang mensuelles) , ou oral pour EFAP 2 (prises de sang plus espacées) ont également été exclues.

Protocole

Le but primaire de cette étude pilote était : 1) pour EFAP 1 d'analyser sur 6 mois les effets de différentes doses de pamidronate sur les marqueurs du remodelage osseux ; 2) pour les groupes EFAP 1 et EFAP 2 réunis d'analyser sur 24 mois les effets de différentes doses de pamidronate sur les marqueurs du remodelage osseux et sur la densité osseuse. Les buts secondaires étaient de mesurer les effets des différentes doses de pamidronate sur la calcémie, les taux de 25(OH) vitamine D, et de PTH, et de relever les effets secondaires (principalement la réaction de type phase aiguë).

Les patientes ont été réparties en deux groupes EFAP 1 et EFAP 2. Le recrutement entre les deux groupes a eu lieu sur la même période. Le choix du dosage a été administré en fonction de l'ordre d'inclusion. Afin d'évaluer de manière plus complète les effets du pamidronate sur le remodelage osseux, les 12 premières patientes acceptant des prises de sang et des examens

urinaires mensuels pendant les 6 premiers mois ont été incluses dans le groupe EFAP 1. Les examens sanguins de routine comprenaient un dosage des électrolytes, de la créatinine et de l'albumine. Le dosage de la vitamine D, de la PTH et des télépeptides C se faisaient en fonction du profil de risque des patientes. Les examens urinaires consistaient en une calciurie sur les urines de deux heures à jeûn. Les patientes qui refusaient des prélèvements sanguins et urinaires aussi rapprochés ont été incluses dans le groupe EFAP 2. La fréquence des examens pour ces dernières était la même que pour toute patiente suivie à la consultation d'ostéoporose, selon les prestations remboursées par les caisses-maladie. Toutes les patientes incluses dans le groupe EFAP 1 ont rejoint le groupe EFAP 2, une fois passés les 6 premiers mois. Le protocole EFAP 1 a été soumis et accepté par la commission d'éthique. Un consentement écrit était requis pour les patientes incluses dans l'étude EFAP 1. Pour les patientes incluses dans l'étude EFAP 2 seul un consentement oral a été demandé puisqu'il s'agissait d'une prise en charge habituelle.

Traitement

Toutes les patientes incluses dans le groupe EFAP 1 ou 2 recevaient soit 30 mg de pamidronate tous les 3 mois, soit 40 mg tous les 4 mois, soit 60 mg tous les 6 mois pour une durée totale de deux ans. Le choix du dosage a été décidé en fonction de l'ordre d'inclusion. (la 1^{ère} patiente incluse recevait 30 mg, la 2^{ème} 40 mg, la 3^{ème} 60 mg, la 4^{ème} 30 mg, etc...). Quel que soit le dosage, le pamidronate était dilué dans 250 ml de NaCl 0.9% et était perfusé en 60 minutes pour les doses de 30 et 40 mg de pamidronate et en 90 minutes pour le dosage de 60 mg. Chaque patiente recevait toute une supplémentation en calcium pour atteindre 1500 mg/j si la dose de calcium alimentaire n'était pas suffisante, et une supplémentation en vitamine D entre 400 et 800 UI/j.

Suivi

Le **tableau 2** résume les examens pratiqués dans le protocole pour les 2 groupes. Le bilan d'entrée comprenait une anamnèse détaillée, un status, une densitométrie de la colonne lombaire et de la hanche, une prise de sang avec dosage de l'ostéocalcine, de l'hormone parathyroïdienne, de la 25(OH) vitamine D, des électrolytes, de la créatinine, de l'albumine et des tests de la fonction hépatique, ainsi qu'un examen d'urine avec un dosage du calcium, du phosphate, de la créatinine et des télépeptides C.

Les patientes incluses dans l'étude EFAP 1 avaient un bilan sanguin standardisé tous les mois durant les six premiers mois puis tous les six mois pendant les 18 mois suivants, tandis que les patientes de l'étude EFAP 2 avaient une prise de sang (avec le même bilan) tous les six mois durant les deux ans de l'étude.

Ce bilan comprenait un dosage du calcium total et corrigé, de l'albumine, de la créatinine des phosphatases alcalines et des gamma-GT aux mois 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 et 24 ainsi qu'un dosage des télépeptides et de l'ostéocalcine pour le groupe EFAP 1. Ces mêmes dosages ont été effectués au huitième mois pour les patientes du groupe EFAP 1 recevant 40 mg de pamidronate. Dans le groupe EFAP 2, ces examens étaient réalisés aux mois 0, 6, 12 et 24. La PTH et la 25(OH) vitamine D étaient mesurées aux mois 0, 12 et 24 dans les deux groupes. Les prises de sang étaient obtenues le matin à jeun. Les paramètres étaient déterminés par les méthodes suivantes : l'ostéocalcine par radioimmunoassay deux sites comme décrit par Garnero et col (Elsa-Osteo, CIS bio international, Gif-sur-Yvette, France ; normal 7.1 à 38.2 ng/ml pour les femmes > à 30 ans) ; les télépeptides-C urinaires par radioimmunoassay deux sites (CrossLaps ELISA; Osteometer Bio Tech A/S-Copenhague, Danemark, normal < 800 µg/mmol) ; la PTH intacte avec un essai immunoradiométrique (Nichols Institute, San Juan Capistrano, California ; intact PTH 100T Kit ; normal 10 à 65 pg/ml) ; la 25(OH) vitamine D par radioimmunoassay (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, normal 8.8 à 52.3 ug/l). La correction de la calcémie par rapport à l'albumine (norme de 2.1 à 2.5 mmol/l) était faite en fonction des statistiques établies par le laboratoire de l'hôpital : calcium mesuré - 0.012 (albumine mesurée - 39.5g/l).

L'albumine, la créatinine les phosphatases alcalines et les gamma-GT étaient dosées selon les méthodes de routine du laboratoire central de chimie du CHUV.

Une densitométrie osseuse était effectuée aux mois 0, 12 et 24 pour l'étude EFAP 1, aux mois 0 et 24 pour l'étude EFAP 2. La densité minérale osseuse était mesurée par absorptiométrie à rayon X sur un appareil Hologic QDR 2000. La précision de notre appareil Hologic 2000 était de 1.3% sur la colonne lombaire, de 1.8% sur le col fémoral et de 1.9% sur le trochanter. La densité minérale osseuse est exprimée en gramme d'hydroxyapatite par cm². Durant l'étude, la survenue de fractures ostéoporotiques atraumatiques (hanche, vertèbres, poignet, humérus, bassin, tibia proximal), symptomatiques ou découvertes fortuitement sur la radiographie de la colonne étaient recensées.

Statistiques

Les principaux résultats sont exprimés en changement en % de la valeur après traitement par rapport à la valeur de départ (avant traitement). S'agissant d'une étude pilote effectuée sur un collectif de patients relativement petit, les différences statistiques ont été évaluées par des tests de T pairé et non-pairé. Des valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

Résultats

Au total, trente-neuf femmes postménopausées ont été incluses, 13 dans le groupe EFAP 1 et 26 dans le groupe EFAP 2. L'âge moyen des patientes était de 62.9 +/- 8.3 ans, leur taille de 159.3 +/-6.6 cm et leur poids de 58.3 +/- 8.6 kg ce qui correspondait à un BMI moyen de 22.9 +/- 2.9 kg/m² (tableau 1).

Six patientes ont dû être exclues en cours d'étude pour les motifs suivants : introduction d'une hormonothérapie substitutive (4), raisons psychiatriques (1), retrait du consentement oral (1). Toutes ces patientes étaient dans le groupe EFAP 2 : 4 recevant 60 mg de pamidronate, 2 recevant 40 mg de pamidronate. Ces six patientes n'ont pas été recontactées à la fin du protocole. L'analyse n'a donc pas été faite en intention de traitement.

1. Evolution des paramètres biologiques durant les 6 premiers mois (EFAP 1)

Télopeptides (tableau 3 et figure 1)

On observe une chute rapide et marquée des télopeptides le premier mois qui suit l'injection de pamidronate, que la dose administrée soit de 30 mg, 40 mg ou 60 mg avec une chute de 88% pour le groupe 30 mg, 92% pour le groupe 40 mg et 77% pour le groupe 60 mg. On assiste ensuite à une augmentation progressive et similaire des télopeptides urinaires dans les trois groupes. Dans les groupes recevant 30 ou 40 mg, la diminution des télopeptides entre le premier mois après la première injection et le mois avant l'injection suivante, se situe entre 60 et 85%. Dans les deux groupes recevant 30 et 40 mg dans le mois qui suit la deuxième injection, la diminution des télopeptides atteint à nouveau environ 90% par rapport à la valeur initiale. Par contre, dans le groupe ayant reçu 60 mg, l'augmentation des télopeptides se poursuit, pour n'avoir plus, après six mois, qu'une diminution de 44%. Après six mois, on obtient des chutes de respectivement 85%, et 29% pour les groupes de 30 et 60 mg. Cela signifie que pour une même dose totale de 60 mg, donnée en une fois 60 mg ou en deux fois 30 mg, on obtient une inhibition de la résorption osseuse beaucoup plus efficace pour le traitement fractionné.

Ostéocalcine (tableau 4 et figure 2)

Durant les 4 premiers mois de l'étude, on note une diminution des valeurs d'ostéocalcine avec des courbes superposables pour les trois groupes. Ensuite, les valeurs d'ostéocalcine augmentent dans le groupe recevant 60 mg de pamidronate. Pour les groupes recevant 30 ou 40 mg de pamidronate, on remarque une stabilisation des valeurs à environ 60% des valeurs initiales. A trois mois, les chutes sont respectivement de 43%, 38% et 32% pour les groupes recevant 30, 40 et 60 mg de pamidronate. Finalement après six mois, on obtient une baisse de 42% pour le groupe 30 mg et 40 mg et 18% pour le groupe 60 mg.

Calcémie corrigée (tableau 5)

Les valeurs de calcémie moyenne sont restées stables aux alentours de 2.25 mmol/L. On ne remarque pas de variation significative de la calcémie pendant les 6 premiers mois de l'étude quelles que soient les doses de pamidronate administrées. Aucune patiente n'a présenté des symptômes pouvant faire penser à une hypocalcémie. Rappelons que ces calcémies sont dosées chez des patientes recevant toutes une substitution en calcium et vitamine D. Les valeurs de calcémie moyenne sont restées stables aux alentours de 2.25 mmol/L.

Phosphatases alcalines, 25(OH) vitamine D et parathormone

Nous n'avons pas observé de changement significatif du taux sanguin de la phosphatase alcaline sur 6 mois. Les taux sanguins de 25(OH) vitamine D et de parathormone sont également restés stables.

2. Evolution des paramètres biologiques sur 24 mois

Ces résultats regroupent les patientes des groupes EFAP 1 et EFAP 2.

Télopeptides (figure 3, tableau 6)

Dans le groupe 30 mg, on note une diminution de 57% du taux des télopeptides sur les douze premiers mois de l'étude et de 59% sur deux ans. Concernant le groupe recevant 40 mg de pamidronate, la chute est de 35% sur une année et de 59% sur la totalité de la durée de l'étude. Pour le groupe 60 mg, la chute est de 16% après douze mois et de 20% après deux ans. Après deux ans de traitement avec 60 mg de pamidronate à raison de deux fois par année, la chute des télopeptides est non significative, ce qui n'est pas le cas pour les patientes recevant trois ou quatre injections de pamidronate par année avec une diminution significative du taux des télopeptides après deux ans ($P < 0.001$). Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes la première année. Par contre, après 2 ans on observe une diminution des taux sanguins de télopeptides plus importante, et ceci de façon statistiquement significative, dans les groupes 30 et 40 mg par rapport au groupe 60 mg ($p < 0.02$ et $p < 0.04$, respectivement).

Ostéocalcine (figure 4, tableau 6)

Après une année de traitement par pamidronate 30 mg administré quatre fois par année, on remarque une diminution du taux d'ostéocalcine de 53% et de 30% après une deuxième année. Concernant le groupe recevant trois injections de 40 mg par année, la chute est de 46% après douze mois et de 28% après les deux ans de traitement. Avec 60 mg de pamidronate reçus deux fois par année, on note une diminution de 45% et de 40% respectivement pour la première et la deuxième année. Sur les deux ans de traitement, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

Par contre, et ce de manière similaire aux télopeptides, on constate une diminution significative du taux d'ostéocalcine après deux ans de traitement lorsqu'on administre 30 ou 40 mg de pamidronate ($p < 0.01$), ce qui n'est pas le cas pour le groupe 60 mg avec une diminution non significative après deux années de suivi.

Calcémie corrigée (tableau 6)

On ne note pas de changement significatif de la calcémie corrigée par l'albumine sur les deux ans de déroulement de l'étude. Cependant, lorsque l'on compare les trois modalités

d'administration, on relève une calcémie corrigée plus basse après deux ans de traitement pour le groupe recevant 40 mg de pamidronate par rapport aux 2 autres groupes ($p < 0.012$ entre les groupes 40 et 60 mg ; $p < 0.007$ entre les groupes 30 et 40 mg). Il est à relever que, dans le groupe 40 mg, la valeur de calcémie corrigée au début de l'étude était légèrement plus basse que dans les 2 autres groupes.

Phosphatase alcaline (tableau 6)

Au cours des deux années de déroulement de l'étude, il n'y a pas eu de variation significative du taux sanguin de la phosphatase alcaline entre les trois groupes. On remarque toutefois une diminution non significative du taux de la phosphatase alcaline pour les groupes recevant 30 mg (70.4 +/-24.8 UI à 59.6 +/- 13.6 UI) et 40 mg de pamidronate (61.5 +/-13.1 UI à 53.3 +/-16.1 UI). Par contre, on note une légère hausse des taux sanguins de la phosphatase alcaline pour le groupe recevant 60 mg de pamidronate, avec des taux passant de 70.7 +/- 32.0 UI à 76.3 +/- 45.9 UI en 24 mois.

25(OH) Vitamine D et Parathormone (tableau 6)

On relève sur les 24 mois de l'étude une augmentation des taux sanguins de 25(OH) vitamine D dans les 3 groupes, mais de façon un peu plus marquée dans les groupes 30 et 60 mg. Ces variations ne sont cependant pas significatives. S'agissant des taux sanguins de parathormone, ceux-ci baissent dans les 3 groupes après 24 mois de traitement, mais sans atteindre la signification statistique. Ces variations sont explicables par la supplémentation en calcium et vitamine D.

3. Densitométrie osseuse (figures 5-7)

Les figures 5-7 montrent l'évolution des valeurs de densitométrie osseuse de la colonne lombaire, du trochanter et du col fémoral sur les 2 ans de l'étude. Au niveau de la colonne lombaire, après deux ans de traitement, l'augmentation de la densitométrie osseuse est statistiquement significative pour les trois groupes : 30 mg et 40 mg ($P < 0.001$) et 60 mg ($P < 0.01$) (**figure 5**). Alors qu' à une année, l'augmentation de la densitométrie pour le groupe 60 mg, n'était pas significative. Au niveau du trochanter, on assiste à une augmentation de la densité osseuse à 24 mois avec les trois dosages administrés. Cette augmentation est

statistiquement significative pour les groupes recevant 30 et 40 mg de pamidronate mais pas pour le groupe recevant 60 mg (**figure 6**). Finalement, au niveau du col fémoral, seul le dosage de 60 mg de pamidronate a montré une augmentation statistiquement significative de la densité osseuse après deux ans de traitement (**figure 7**). Le fait d'avoir un effet uniquement sur le col fémoral et non sur le trochanter ou la colonne lombaire n'est pas lié aux biphosphonates mais à la taille réduite de notre collectif.

4. Fractures

Durant l'étude, seules 4 personnes ont présenté des fractures, 3 sous traitement de pamidronate 40 mg (EFAP 2) et une personne dans le groupe 30 mg. On dénote une fracture D6-D7 et une fracture L1 fortuites, une fracture du bassin et une du 2^{ème} métatarsien accidentelles.

Discussion

Si notre étude montre des gains de densité osseuse identiques avec une même dose annuelle cumulée de 120 mg de pamidronate, administrée de trois façons différentes, il en est tout autrement des marqueurs du remodelage osseux. En effet, l'inhibition du remodelage osseux est plus importante si les perfusions de pamidronate sont faites tous les trois mois ou tous les quatre mois que si celles-ci ont lieu deux fois par année. Jusqu'à présent, il avait été choisi de manière arbitraire d'administrer le pamidronate tous les trois mois. Très peu d'études se sont intéressées à la fréquence d'administration des bisphosphonates pour une dose cumulée donnée. Ces résultats doivent faire réfléchir sur la fréquence d'administration optimale des bisphosphonates intraveineux dans le traitement de l'ostéoporose. Afin de mieux analyser ces résultats, il importe de passer rapidement en revue l'effet des différents traitements de l'ostéoporose sur la densité osseuse et sur les marqueurs du remodelage osseux.

Effets des traitements de l'ostéoporose sur les marqueurs du remodelage osseux

Le raloxifène, la calcitonine, le ranélate de strontium, l'hormone parathyroïdienne (tableau 7)

Dans l'étude MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (8), on observe après 36 mois de traitement par raloxifène, une diminution de la concentration sérique d'ostéocalcine de 26.3% dans le groupe 60 mg et de 31.1% dans le groupe 120 mg. Les C-télopeptides urinaires ont quant à eux diminué de 34.0% et 31.5% respectivement. L'étude PROOF (The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) (9) a comparé différentes doses de calcitonine en spray nasale sur une durée de cinq ans. Les taux sériques des télopeptides-C ont diminué seulement de 12% - 14% selon les doses de calcitonine reçues (200 ou 400 UI/j). De la même manière, on a noté une diminution significative de la phosphatase alcaline sérique dans le groupe recevant 200 UI/j de calcitonine ($p < 0.05$, valeurs non mentionnées). La diminution des taux sanguins d'ostéocalcine apparue au cours du traitement était sans différence significative avec le groupe placebo. Avec l'administration de 2g de ranélate de strontium par jour, on note, dans l'étude SOTI, après 3 mois, une augmentation significative de 8.1% du taux de l'ostéocalcine et une diminution de 12.2% du taux sérique des télopeptides-C, par rapport au groupe placebo (10). Ces différences sont restées stables pendant les trois ans de l'étude. Sous traitement quotidien par hormone parathyroïdienne (1-84) pendant une année, on observe une augmentation de 150% des marqueurs sériques de la formation osseuse, que

ce soit les phosphatases alcaline ou le N-propeptide Collagène I. Par ailleurs les valeurs du C-télopeptide urinaire ont doublé au cours de l'étude (11).

Les bisphosphonates (tableau 7)

L'étidronate est le premier bisphosphonate par voie orale pour lequel on ait des données cliniques suffisantes. Sous ce traitement, les télopeptides urinaires diminuent de façon significative après 14 à 28 jours (12). Par contre, les taux sériques d'ostéocalcine diminuent plus tardivement. Cette diminution est significative après 56 à 84 jours de traitement.

Bauer et coll. se sont intéressés aux modifications des marqueurs du remodelage osseux lors de l'administration d'alendronate (13). Les marqueurs de la formation osseuse diminuent de manière significative aussi bien lors de l'administration de 5 ou de 10 mg d'alendronate. Avec une dose de 10 mg, la diminution est de 50% en moyenne par rapport aux valeurs de départ. Le nadir est atteint après 6 à 12 mois de traitement avec des taux restant stables lors de la poursuite du traitement. Les télopeptides urinaires chutent de 65% après un mois de traitement chez les patients recevant 10 mg d'alendronate. Après 6 mois de traitement, une stabilisation des valeurs est obtenue. Ainsi, le taux des marqueurs de résorption osseuse diminue rapidement après l'initiation du traitement (durant le 1^{er} mois) suivi par une diminution des marqueurs de formation osseuse. Lors de la prise de Risédronate 5 mg/j, le nadir de la diminution des marqueurs de remodelage osseux est obtenu après 6 mois (14). L'ostéocalcine diminue de 35% après 6 mois de traitement, et de 33% après trois ans. Le marqueur de résorption osseuse utilisé dans cette étude, le rapport déoxypyridinoline sur créatinine dans les urines, est beaucoup moins sensible que ceux utilisés habituellement : il a diminué de 38% après 6 mois et de 26% après 3 ans. Dans les autres études faites avec le risédronate, il a été démontré que le N-télopeptide urinaire diminue de 50 à 60% sur une durée de traitement de 5 ans, avec un nadir obtenu après 6 mois (15). La prise d'ibandronate, administré par voie orale, soit quotidiennement (2.5 mg / j), soit de façon cyclique (20 mg 1j / 2 pour 12 doses chaque 3 mois), est associé à une diminution, après 3 mois déjà, des taux de télopeptides urinaires de 50 à 60% (16). Ceci représente une valeur médiane pour le rapport C-télopeptides / créatinine urinaire de 65% et 53% pour le groupe quotidien et le groupe cyclique, respectivement. Pour le rapport N-télopeptides / créatinine urinaire, les valeurs respectives sont 66% et 60%. L'ostéocalcine dans les groupes ibandronate, par rapport au groupe placebo, a diminué de 36 à 41%.

Compte tenu de la mauvaise absorption intestinale des bisphosphonates (1% dans le meilleur des cas), de l'absorption diminuée par la prise alimentaire, de la contrainte stricte liée à la

prise de ces traitements, et des fréquents effets secondaires digestifs, la compliance peut être fortement diminuée. La compliance aux bisphosphonates par voie orale semble être plus faible que celle aux autres traitements chroniques (17). Bien que la compliance soit améliorée lorsque les bisphosphonates oraux sont pris en dose hebdomadaire, celle-ci reste autour de 60%. Les bisphosphonates par voie intraveineuse offrent l'avantage d'utiliser des plus petites doses, d'être bien tolérés et de garantir une compliance optimale.

Avec l'administration de perfusions intraveineuses de pamidronate on observe, dans une étude (dose 30 mg) une diminution de 38% de l'hydroxyproline urinaire (5), dans une autre (dose 15 mg) une diminution de 25% de la déoxyypyridinoline urinaire (18). L'ostéocalcine a diminué de 53% et 12%, respectivement. Dans une troisième étude, cette diminution a été de 27% avec des doses de 30 mg de pamidronate (19). Dans l'étude de Thiébaud et coll, des doses de 0.25, 0.5, 1 et 2 mg iv d'ibandronate ont été administrées tous les trois mois. Après un mois, la diminution des télépeptides-C urinaires est de 33%, 41%, 57% et 66% pour les groupes recevant respectivement 0.25, 0.5, 1 et 2 mg d'ibandronate (20). Cette diminution semble donc dose-dépendante. Lors des deuxième et troisième mois suivant la première injection, on note une augmentation progressive des télépeptides-C urinaires. L'effet le plus favorable est remarqué avec la dose de 2 mg entraînant une chute des télépeptides-C urinaires d'environ 40% le jour précédant l'administration de la nouvelle dose d'ibandronate. Les taux sériques d'ostéocalcine diminuent dès le premier mois mais surtout après le deuxième mois pour atteindre une chute d'environ 40% à six mois avec les doses de 1 et 2 mg d'ibandronate, puis les taux sériques d'ostéocalcine restent stables avec une diminution de 40 et 45% respectivement. Les taux sériques de phosphatases alcalines diminuent de manière parallèle à ceux observés avec l'ostéocalcine bien que les changements soient moins prononcés. Lorsque l'ibandronate est administré chaque 3 mois par voie intraveineuse à raison de 2 mg chez des hommes souffrant d'ostéoporose, on observe une diminution de 30% des β -crosslaps sériques par rapport aux valeurs de départ (21). L'ostéocalcine se stabilise, quant à elle, 30 à 40% en-dessous des valeurs de départ. L'acide zolédronique (ou zometa) est un des plus puissants bisphosphonates qui peut être administré à de petites doses par voie intraveineuse. Reid et coll. ont comparé l'administration de différentes doses de zoledronate (0.25, 0.5 et 1 mg) chaque trois mois pendant une année (22). Par ailleurs, deux autres groupes ont reçu une dose annuelle totale de 4 mg, administrée en une seule fois ou à raison de 2 mg chaque 6 mois. Après un mois de traitement, on assiste à une diminution de 65-83% des C-télopeptides sériques et de 50-69% du rapport urinaire N-télopeptides/créatinine. Après une année de

traitement, cette chute est de 49-52% pour les C- téloptides sériques et de 54-65% pour le rapport urinaire N-téloptides/créatinine. On observe une réponse similaire avec l'ostéocalcine, sans chute brusque à 1 mois. La suppression est de l'ordre de 60%, stable entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois. La diminution des marqueurs du remodelage osseux tend à être dose-dépendante, particulièrement à trois mois de traitement, mais sans variation significative entre les différents groupes. La diminution observée sur les marqueurs du remodelage osseux avec le pamidronate se situe dans le même intervalle que celle notée avec les principaux biphosphonates.

Effets des traitements de l'ostéoporose sur la densitométrie osseuse et les fractures

Les SERMs diminuent le risque fracturaire au niveau vertébral uniquement. Le Raloxifène a montré une diminution de 30 à 50% du risque de fractures vertébrales chez les femmes postménopausées traitées durant 36 mois (8). L'augmentation de la densité osseuse était de 2.1% à 2.4% et de 2,6% à 2.7% respectivement sur le col fémoral et la colonne vertébrale pour des doses de 60 mg et de 120 mg. La calcitonine en spray nasal a démontré une diminution du risque fracturaire vertébral de 33%, uniquement à des doses de 200 UI/j (23). La densité osseuse lombaire a augmenté de 1.0% à 1.5% dans les différents groupes de cette étude. Avec des injections de 20 µg de teriparatide (parathormone 1-34) on diminue de 65% le risque de fracture vertébrale et de 35% le risque de fracture non vertébrale (24). Les gains de densité osseuse observés après 21 mois de traitement sont de 2.8% ± 5.7% sur le col fémoral et de 9.7% ± 7.4 % sur la colonne vertébrale.

Après trois ans de traitement par alendronate 10 mg/j, on note une augmentation de la densité osseuse lombaire de 8.8±0.4%, de 5.9±0.5% pour le col fémoral, et de 7.8±0.6% pour le trochanter (25). La diminution du risque fracturaire est de 48% pour la fracture vertébrale et de 53% pour la fracture de la hanche (26). Lors de la prise de Risédronate 5 mg/j, on retrouve après trois ans de traitement, une augmentation de 5.4% de la densité osseuse sur la colonne lombaire, de 1.6% sur le col du fémur et de 3.3% sur le trochanter (14). La diminution du risque fracturaire était de 41% pour la fracture vertébrale et de 40% pour les fractures non vertébrales. Le bénéfice sur la diminution de la fracture de la hanche a été démontré dans une autre étude avec des chiffres atteignant 30 à 60% selon les groupes de patientes concernées (27). Après 3 ans de traitement par ibandronate, on observe un gain de densité osseuse

lombaire de 5.7% à 6.5%, sur la hanche totale de 2.9% à 3.4%, et sur le col fémoral de 2.4% à 2.8%, selon que l'administration soit quotidienne ou cyclique (23). La diminution du risque fracturaire vertébral était de 48 à 49%.

Avec 30 mg de pamidronate administré tous les 3 mois, les gains rapportés sur la colonne lombaire sont de 10.1% après deux ans de traitement, de 4.8% pour le col fémoral et de 3.5% pour la hanche totale (5). Après 3 ans de traitement par ibandronate administré chaque 3 mois par voie intraveineuse, on observe une augmentation de la densité osseuse lombaire de 4.6 à 5.3% dans le groupe 1 mg, et de 3.6 à 4.3% dans le groupe 0.5 mg (28). Les valeurs respectives pour la hanche totale était de 2.0 à 2.6% et de 0.8 à 1.3%, pour le col fémoral de 1.0 à 1.7% et de 0.3 à 1.0%. La diminution du risque fracturaire vertébral de 26% n'était pas significative dans cette étude. Après un an de traitement par zometa par voie intraveineuse, on note un gain de 4.3 à 5.1% de la densité osseuse lombaire selon les doses administrées (22). Sur le col fémoral, ces gains sont de 3.1 à 3.5%. L'étude ayant été dessinée pour choisir la dose thérapeutique idéale, l'effet antifracturaire n'a pas été étudié.

Bisphosphonate par voie intraveineuse : quelle dose, à quel intervalle ?

L'administration intraveineuse pose plusieurs questions sur la dose et la fréquence d'administration que l'on peut résumer ainsi. Est-il préférable de donner des doses élevées à intervalles très espacés ou des doses plus faibles à intervalles rapprochés ? La deuxième proposition n'offre que peu de bénéfices puisque certains bisphosphonates peuvent être donnés mensuellement par voie orale. Pour avoir une concurrence intéressante, il faut un intervalle entre deux perfusions d'au moins 3 mois. Issus des études à disposition, deux théories s'affrontent : 1) c'est la dose annuelle cumulée et non la dose lors de chaque perfusion qui importe, 2) plus la dose est élevée lors de chaque perfusion, mieux c'est (5,22). Pour répondre à ces questions, on peut regarder les marqueurs du remodelage osseux, la densitométrie osseuse ou l'événement fracturaire. Les deux derniers ont l'inconvénient du délai. Il faut une durée de 2 à 3 ans, ce qui est beaucoup demander à un patient pour obtenir une bonne compliance. Il est cependant clair que donner des doses trimestrielles trop faibles n'a pas d'efficacité antifracturaire suffisante, comme ceci a été constaté avec l'administration trimestrielle de 0.5mg ou 1.0mg d'ibandronate (28). Les marqueurs du remodelage osseux semblent beaucoup plus intéressants et peuvent être mesurés un mois déjà après le début du traitement. Par ailleurs la diminution des marqueurs du remodelage obtenue à un temps donné

(1 mois, 3 mois) est-elle prédictive du gain de densité osseuse, ou mieux de la diminution du risque fracturaire ? De nombreux travaux récents ont démontré que la diminution du risque fracturaire n'est que très partiellement expliquée par le gain de densité osseuse. Cette dernière n'intervenant au maximum qu'à 20% dans l'explication de la première avec les traitements antirésorptifs (29). L'important reste la diminution de l'événement fracturaire. Quelle relation entre la diminution des marqueurs du remodelage osseux et la diminution du risque fracturaire ? Les réponses que l'on trouve dans la littérature sont : 1) obtenir une diminution suffisante du remodelage durant tout le traitement ; 2) éviter lors d'administration cyclique que les marqueurs ne remontent trop avant la dose suivante ; 3) éviter une diminution trop importante de ces marqueurs (os adynamique). Les réponses aux points 2 et 3 sont issues d'études laissant supposer un bénéfice antifracturaire moins important dans ces situations.

On estime que de hautes doses de bisphosphonates augmentent la durée d'action du médicament et que c'est donc la dose cumulée qui est importante. La suppression de la résorption est maintenue après une année de traitement.

Les résultats obtenus dans notre étude concernant les marqueurs du remodelage osseux sont consistants avec les résultats de la littérature concernant les diverses substances à disposition dans le traitement de l'ostéoporose, en effet, on assiste comme prévu à une chute marquée des marqueurs dès le premier mois de traitement. Ce qu'il est intéressant de noter c'est que l'inhibition du remodelage osseux est plus importante avec des doses de 30 ou 40 mg administrées tous les 3 ou 4 mois qu'avec une dose de 60 mg administrée deux fois par année. De ce fait, il est préférable d'administrer le pamidronate 3 ou 4 fois par année plutôt que deux fois seulement. Une raison supplémentaire de privilégier cette fréquence d'injection sont les résultats obtenus au niveau radiologique. On a noté après une année de traitement une augmentation de la densité osseuse sur la colonne lombaire dans les trois différents groupes ; toutefois, l'augmentation n'est significative que pour les groupes recevant 30 et 40mg de pamidronate. Après deux ans de traitement, l'augmentation de la densité osseuse lombaire est significative dans les trois groupes. Sur le col du fémur, on assiste à une amélioration de la densité osseuse dans les trois groupes mais celle-ci n'est significative que pour le groupe recevant 60 mg, ce qui est l'inverse pour le trochanter. Ces résultats coïncident avec les chiffres de la littérature, soit un gain d'environ 10% sur la colonne lombaire et 4% sur le col fémoral. Il faut relever que dans toutes les grandes études de phase 3 ayant comparé soit l'alendronate, soit le risédronate, soit l'ibandronate, ou encore le zolédronate à un placebo, les valeurs de densité osseuse ont augmenté de façon statistiquement significative sur la colonne

lombaire et sur les différents sites de la hanche. Il en va de même pour les études de non infériorité qui ont comparé le traitement oral quotidien au traitement oral hebdomadaire (alendronate, risédronate) ou le traitement oral quotidien au traitement intraveineux trimestriel (ibandronate). Ainsi les gains de densité osseuse obtenus sur le col fémoral, sur le trochanter ou sur la hanche totale sont à chaque fois significatifs, que les bisphosphonates utilisées aient été administrés par voie orale quotidienne (alendronate, risédronate, ibandronate), hebdomadaire (alendronate, risédronate), ou mensuelle (ibandronate), ou alors par voie intraveineuse trimestrielle (ibandronate, zolédronate), semestrielle (zolédronate) ou encore annuelle (zolédronate). Les résultats que nous avons obtenus avec le pamidronate doivent donc être interprétés avec précaution. Les différences observées sont à mettre sur le compte de notre taille d'échantillon modeste.

Limitations :

Notre étude a plusieurs limitations. Le collectif est de petite taille. La randomisation était limitée puisque chaque patiente savait quelle dose de pamidronate elle recevait. Par ailleurs, nous avons formé un seul groupe avec les patientes d'EFAP 1 et EFAP 2 afin d'avoir un plus grand nombre de patientes recevant chacun les trois dosages testés. En revanche, les patientes sont représentatives d'une consultation d'ostéoporose, puisque si elles n'étaient pas incluses dans le groupe EFAP 1, elles rejoignaient le groupe EFAP 2. D'autre part, le fait de tester de traitements par voie iv limite, voire annule, les problèmes de compliance.

Conclusions

Sur la base de ces résultats, nous pouvons désormais proposer à nos patientes, une administration de pamidronate de 40 mg tous les 4 mois au lieu de 30 mg tous les 3 mois, ce qui devrait améliorer leur compliance, par contre, une administration de 60 mg tous les 6 mois, ne nous semble pas raisonnable compte tenu d'une inhibition du remodelage osseux moins efficace.

Légendes

Tableau 1

Caractéristique des patientes à l'entrée dans l'étude.

Tableau 2

Examens pratiqués dans le protocole pour EFAP 1 et 2

Tableau 3

Evolution des taux urinaires des télépeptides C (mg/l) sur 6 mois.

Tableau 4

Evolution des taux sanguins de l'ostéocalcine (ug/l) sur 6 mois.

Tableau 5

Evolution des taux sanguins de calcémie corrigée (mmol/l) sur 6 mois.

Tableau 6

Evolution des taux sanguins de calcémie corrigée (mmol/l), des phosphatases alcalines (UI/l), de l'ostéocalcine (ug/l), de la 25(OH) vitamine D (ug/l), de la parathormone (ng/l), et des télépeptides C urinaires (mg/l) sur 24 mois.

Tableau 7

Modification du taux des télépeptides urinaires et de l'ostéocalcine selon divers médicaments administrés.

Figure 1

Variation en % (\pm SEM) des taux urinaires des télépeptides C sur 6 mois selon la modalité d'administration du pamidronate.

Figure 2

Variation en % (\pm SEM) des taux sanguins d'ostéocalcine sur 6 mois selon la modalité d'administration du pamidronate.

Figure 3

Variation en % (\pm SEM) des taux urinaires des télépeptides C sur 24 mois selon la modalité d'administration du pamidronate.

Figure 4

Variation en % (\pm SEM) des taux sanguins d'ostéocalcine sur 24 mois selon la modalité d'administration du pamidronate.

Figure 5

Variation en % (\pm SEM) de la densité minérale osseuse lombaire sur 24 mois.

Figure 6

Variation en % (\pm SEM) de la densité minérale osseuse du col fémoral sur 24 mois.

Figure 7

Variation en % (\pm SEM) de la densité minérale osseuse du trochanter sur 24 mois.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES INCLUES (moyenne +/- écart type)

Dose	Age	Poids (kg)	Taille (cm)	BMI	T-Score Lombaire (DS)	T-Score Col fémoral (DS)	Fractures pré-existantes (n)
30 mg	66.06 ± 11.14	57.68 ± 8.97	156.25 ± 8.74	23.75 ± 3.60	-3.10 ± 1.20	-3.14 ± 1.11	11 / 16 patientes
40 mg	62.64 ± 9.22	57.10 ± 8.28	160.95 ± 6.50	21.92 ± 2.00	-3.12 ± 0.93	-2.90 ± 0.49	8 / 14 patientes
60 mg	60.33 ± 9.90	60.28 ± 8.67	160.83 ± 4.73	23.33 ± 3.32	-2.40 ± 0.83	-2.99 ± 0.53	4 / 9 patientes

Tableau 2

Examens pratiqués dans le protocole EFAP 1										
	Mois 0	1	2	3	4	5	6	8	12	24
groupe 30mg	*	**	**	**	**	**	**		**/**/**/**/**	**/**/**/**/**
groupe 40mg	*	**	**	**	**	**	**	**	**/**/**/**/**	**/**/**/**/**
groupe 60mg	*	**	**	**	**	**	**		**/**/**/**/**	**/**/**/**/**

Examens partiqués dans le protocole EFAP 2				
	Mois 0	6	12	24
groupe 30mg	*	**	**/**/**	**/**/**/**/**
groupe 40mg	*	**	**/**/**	**/**/**/**/**
groupe 60mg	*	**	**/**/**	**/**/**/**/**

- * sodium/potassium/calcium total et corrigé/créatinine/albumine/gamma-GT/calciurie/phosphaturie/créatinine urinaire/télopeptides C/ostéocalcine/PHT/vit D/densitométrie
- ** calcium total et corrigé/albumine/créatinine/phosphatases alcalines/gamma-GT/télopeptides C/ostéocalcine
- *** PTH et vit D
- **** Densitométrie osseuse

Tableau 3

Evolution des taux urinaires des télopeptides C (mg/l) EFAP 1							
mois	0	1	2	3	4	5	6
groupe 30mg	171	115	100	88	17	62	95
N=4	148	19	72	62	30	66	40
	923	30	29	40	47	105	113
	171	9	21	31	11	20	18
Moyenne	353	43	56	55	26	63	67
SEM	190	24.3	18.6	12.7	7.9	17.4	22.4
groupe 40mg	218	10	13	14	23	6	15
N=4	164	14	29	81	67	26	20
	391	61	98	147	364	101	198
	391	13	39	88	39	22	141
Moyenne	291	25	45	83	123	39	94
SEM	58.8	12.2	18.5	27.2	80.8	21.2	45.4
groupe 60mg	312	77	259	372	250	437	393
N=5	63	16	14	13	25	13	26
	118	40	134	77	109	122	157
	10	8	18	19	35	16	23
	36	6	7	14	20	11	16
Moyenne	128	29	86	99	88	120	123
SEM	48.3	13.3	49	69.2	43.6	81.9	72.3

Tableau 4

Evolution des taux sanguins de l'ostéocalcine (ug/l) - EFAP 1							
mois	0	1	2	3	4	5	6
groupe 30mg N=4	17.8	19.7	16.0	13.4	14.3	14.1	12.0
	20.5	17.3	18.1	14.1	10.3	13.0	14.5
	29.9	25.2	19.4	15.7	15.8	15.7	15.4
	19.4	15.8	7.2	6.3	10.1	9.8	9.4
Moyenne	21.9	19.5	15.2	12.4	12.6	13.2	12.8
SEM	2.7	2.1	2.7	2.1	1.4	1.2	1.3
groupe 40mg N=4	26.9	19.7	16.4	14.5	14.3	13.6	12.1
	21.1	21.6	16.9	15.4	14.0	13.3	16.7
	20.9	17.4	18.3	14.5	16.6	14.5	12.1
	30.2	23.2	19.3	15.2	17.1	15.2	14.6
Moyenne	24.8	20.1	17.7	14.9	15.5	14.2	13.9
SEM	2.3	1.2	0.7	0.2	0.8	0.4	1.1
groupe 60mg N=5	26.4	28.0	20.7	24.1	25.8	27.1	29.0
	19.4	15.3	18.0	10.3	9.9	8.0	26.0
	22.3	16.0	10.8	13.7	10.8	15.1	10.6
	18.3	18.2	12.0	12.1	11.8	12.5	12.3
	19.1	14.6	13.3	12.8	13.2	13.1	10.2
Moyenne	21.1	18.4	15.0	14.6	14.3	15.2	17.6
SEM	1.5	2.5	1.9	2.4	2.9	3.2	4.1

Tableau 5

Evolution des taux sanguins de calcémie corrigée (mmol/l) - EFAP 1							
mois	0	1	2	3	4	5	6
groupe 30mg N=4	2.18	2.15	2.32	2.26	2.27	2.34	2.23
	2.24	2.26	2.15	2.18	2.25	2.17	2.30
	2.41	2.31	2.28	2.28	2.29	2.20	2.38
	2.33	2.28	2.09	2.21	2.29	2.31	2.30
Moyenne	2.29	2.25	2.21	2.23	2.28	2.26	2.30
SEM	0.05	0.04	0.05	0.02	0.01	0.04	0.03
groupe 40mg N=4	2.20	2.40	2.33	2.32	2.28	2.19	2.20
	2.38	2.19	2.18	2.18	2.26	2.21	2.30
	2.23	2.17	2.15	2.30	2.08	2.18	2.26
	2.22	2.23	2.20	2.19	2.18	2.20	2.06
Moyenne	2.26	2.25	2.22	2.25	2.20	2.20	2.21
SEM	0.04	0.05	0.04	0.04	0.05	0.01	0.05
groupe 60mg N=5	2.20	2.19	2.30	2.27	2.26	2.21	2.37
	2.31	2.32	2.33	2.32	2.29	2.31	2.36
	2.40	2.27	2.27	2.28	2.36	2.35	2.32
	2.21	2.26	2.20	2.23	2.32	2.21	2.17
	2.10	2.20	2.19	2.24		2.20	2.11
Moyenne	2.28	2.26	2.28	2.28	2.31	2.27	2.31
SEM	0.05	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.05

Tableau 6

Evolution des taux sanguins (moyenne \pm SEM) de la calcémie corrigée, de la phosphatase alcaline, de l'ostéocalcine, de la PTH, de la vitamine D et des taux urinaires de télépeptides sur 2 ans (EFAP 1 + 2)						
	Calcémie corr mmol/l	Phosph. alcal U/l	Télopeptides U mg/l	Ostéocalcine ug/l	PTH ng/l	Vitamine D ug/l
groupe 30mg N=16						
mois 0	2.25 \pm 0.1	70.4 \pm 24.8	258.7 208.2	19.7 \pm 8.2	57.0 \pm 15.8	29.7 \pm 8.7
mois 12	2.32 \pm 0.9	60.9 \pm 21.3	110.3 \pm 95.8	8.9 \pm 2.8	50.5 \pm 20.2	33.6 \pm 6.2
mois 24	2.29 \pm 0.7	59.6 \pm 13.6	87.4 \pm 71.3	12.9 \pm 4.1	47.5 \pm 16.3	34.5 \pm 8.4
groupe 40mg N=14						
mois 0	2.22 \pm 0.1	61.5 \pm 13.1	284.2 \pm 191.5	19.7 \pm 7.4	54.0 \pm 17.6	24.7 \pm 7.9
mois 12	2.26 \pm 0.1	61.2 \pm 16.4	125.9 \pm 86.1	9.9 \pm 2.9	56.8 \pm 12.7	25.2 \pm 6.0
mois 24	2.21 \pm 0.1	53.3 \pm 16.1	89.8 \pm 60.0	11.6 \pm 3.6	48.5 \pm 10.1	26.7 \pm 7.8
groupe 60mg N=9						
mois 0	2.29 \pm 0.1	70.7 \pm 32.0	198.8 \pm 135.2	29.4 \pm 23.3	53.0 \pm 15.2	21.5 \pm 9.0
mois 12	2.30 \pm 0.1	67.7 \pm 31.3	159.6 \pm 113.4	14.9 \pm 6.7	46.3 \pm 14.0	27.0 \pm 7.3
mois 24	2.31 \pm 0.1	76.3 \pm 45.9	150.7 \pm 150.9	16.6 \pm 8.0	45.8 \pm 12.0	27.4 \pm 5.7

Tableau 7

Médicaments	Diminution en % des taux des télopeptides urinaires	Modification en % des taux d'ostéocalcine
Raloxifène (per os)	32-34%	26-31% diminution
Calcitonine (spray nasal)	12-14%	NS
Ranélate de strontium (per os)	12%	8% augmentation
Alendronate (per os)	65%	
Risédronate (per os)	33-60%	33-35% diminution
Ibandronate (per os)	33-66%	36-41% diminution
Pamidronate (IV)	25-38%	12-53% diminution
Zolédronate (IV)	50-69%	60% diminution

Figure 1

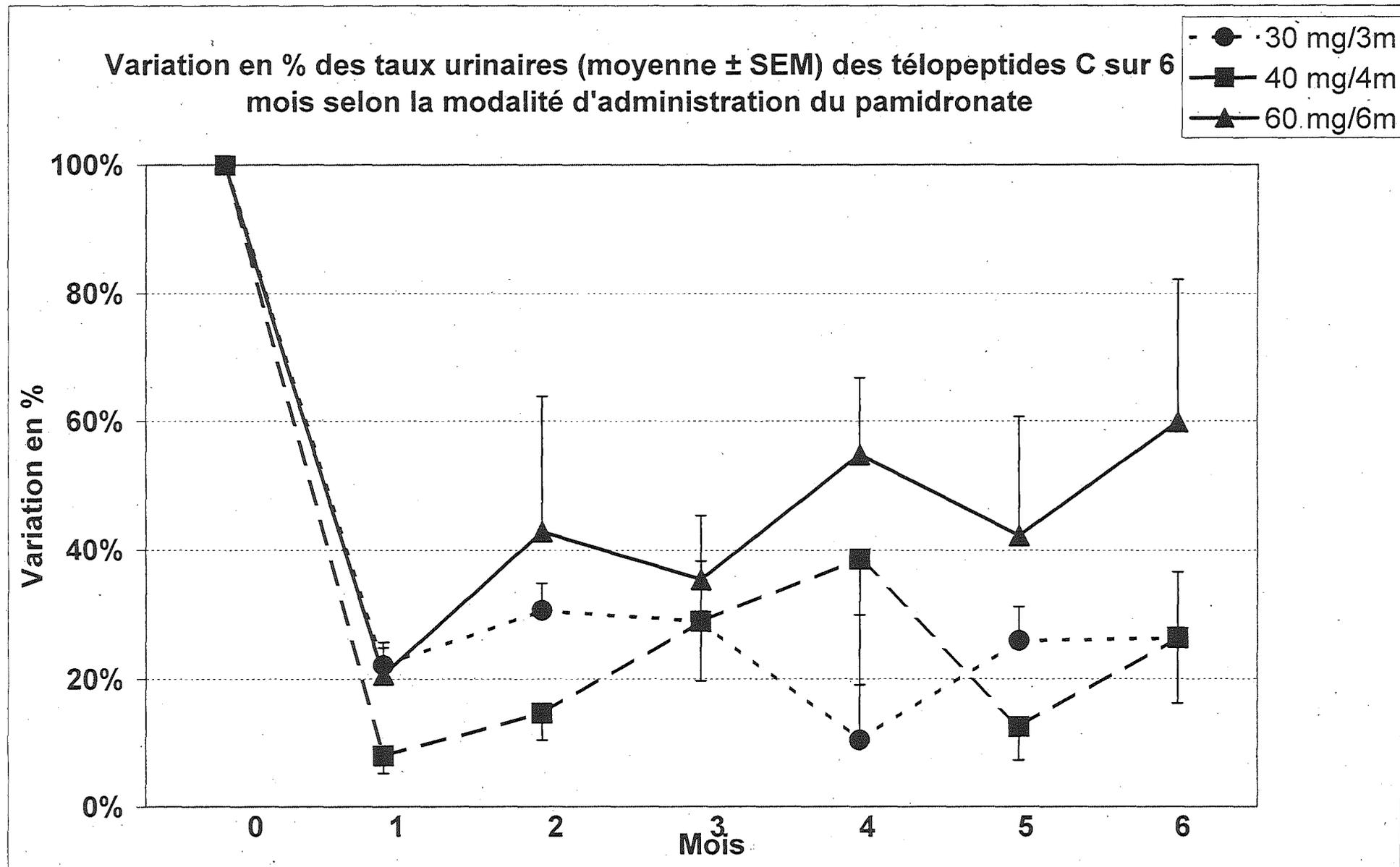


Figure 2

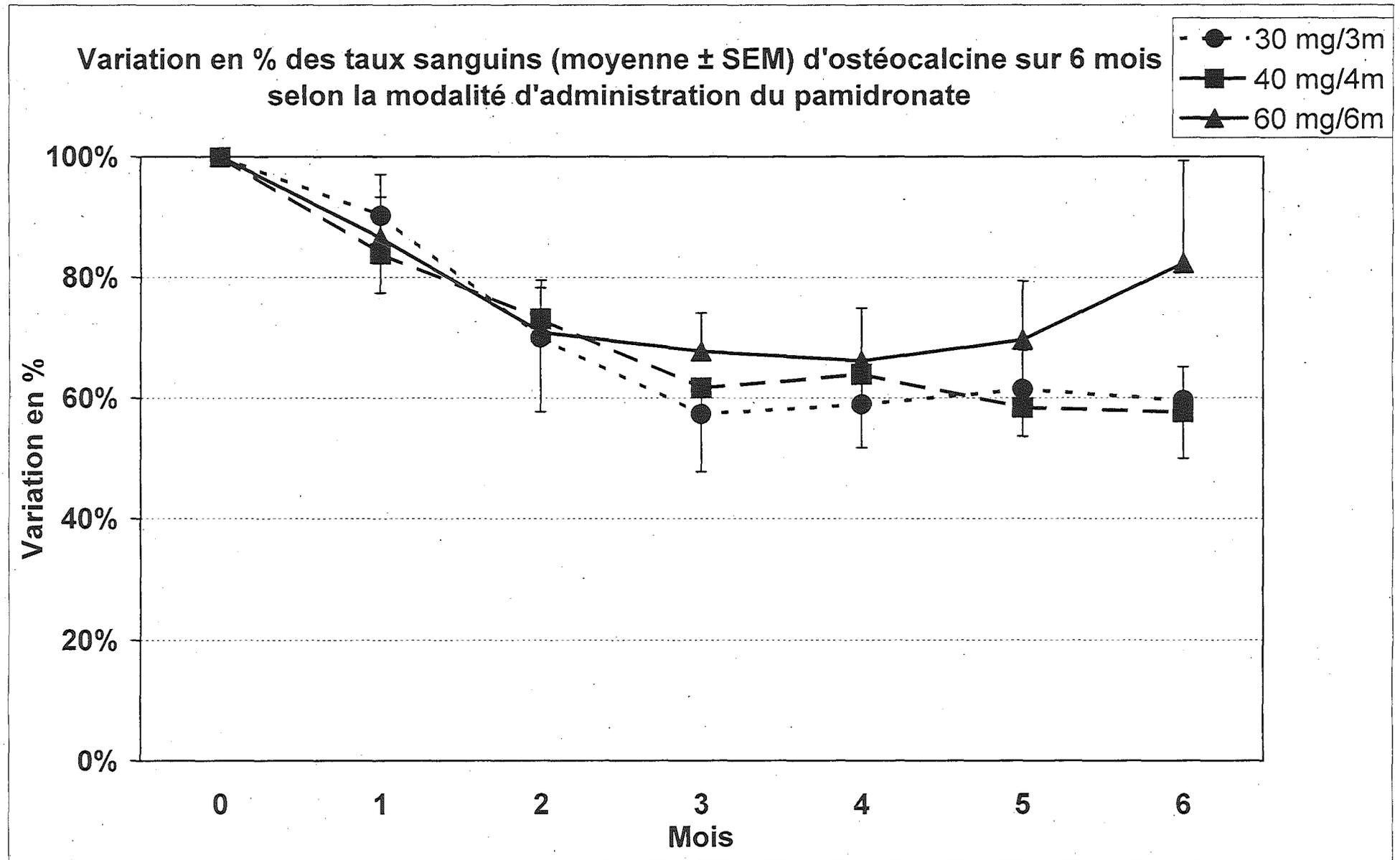


Figure 3

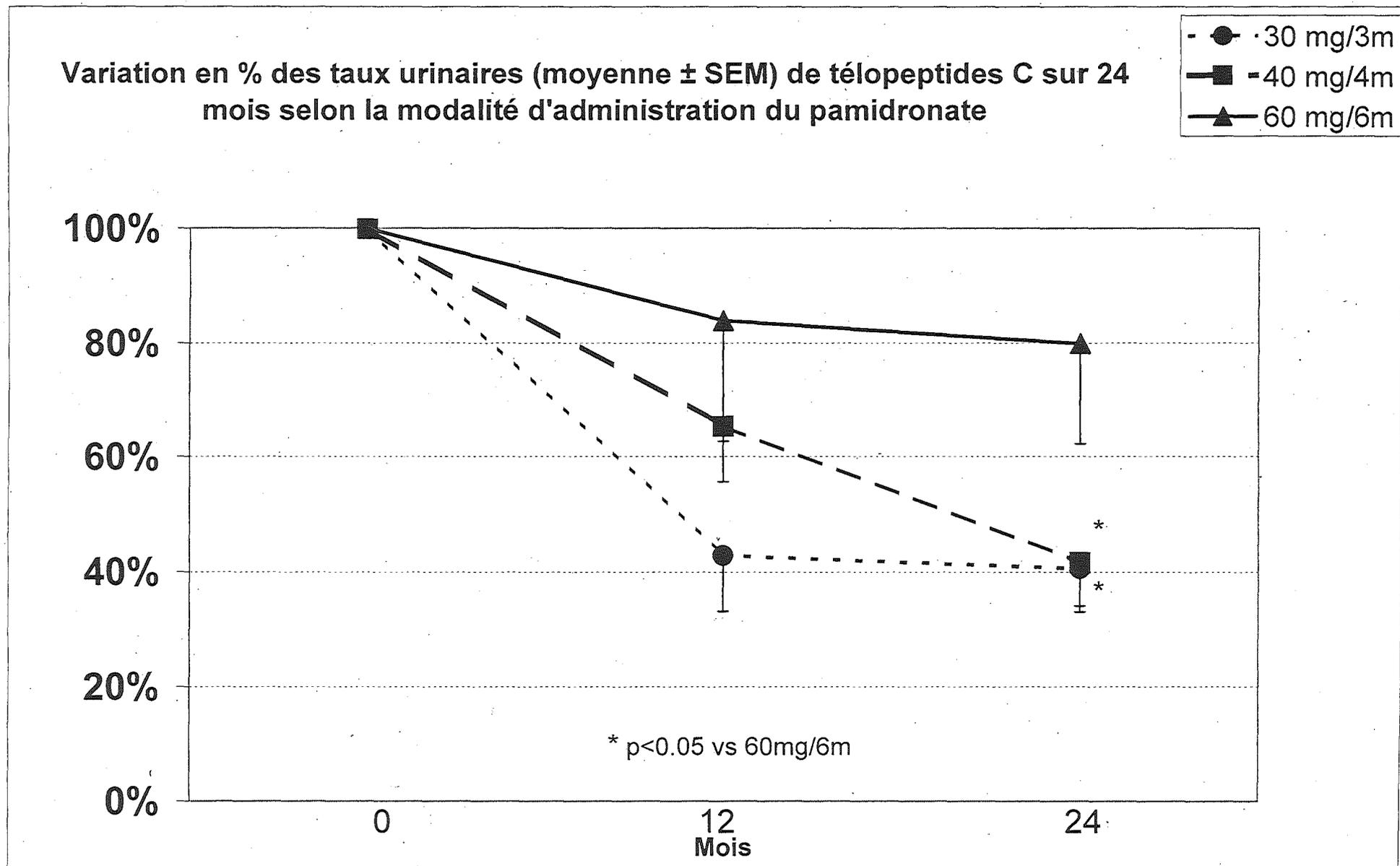


Figure 4

Variation en % des taux sanguins (moyenne \pm SEM) d'ostéocalcine sur 24 mois selon la modalité d'administration du pamidronate

- 30mg/3m
- 40mg/4m
- ▲- 60mg/6m

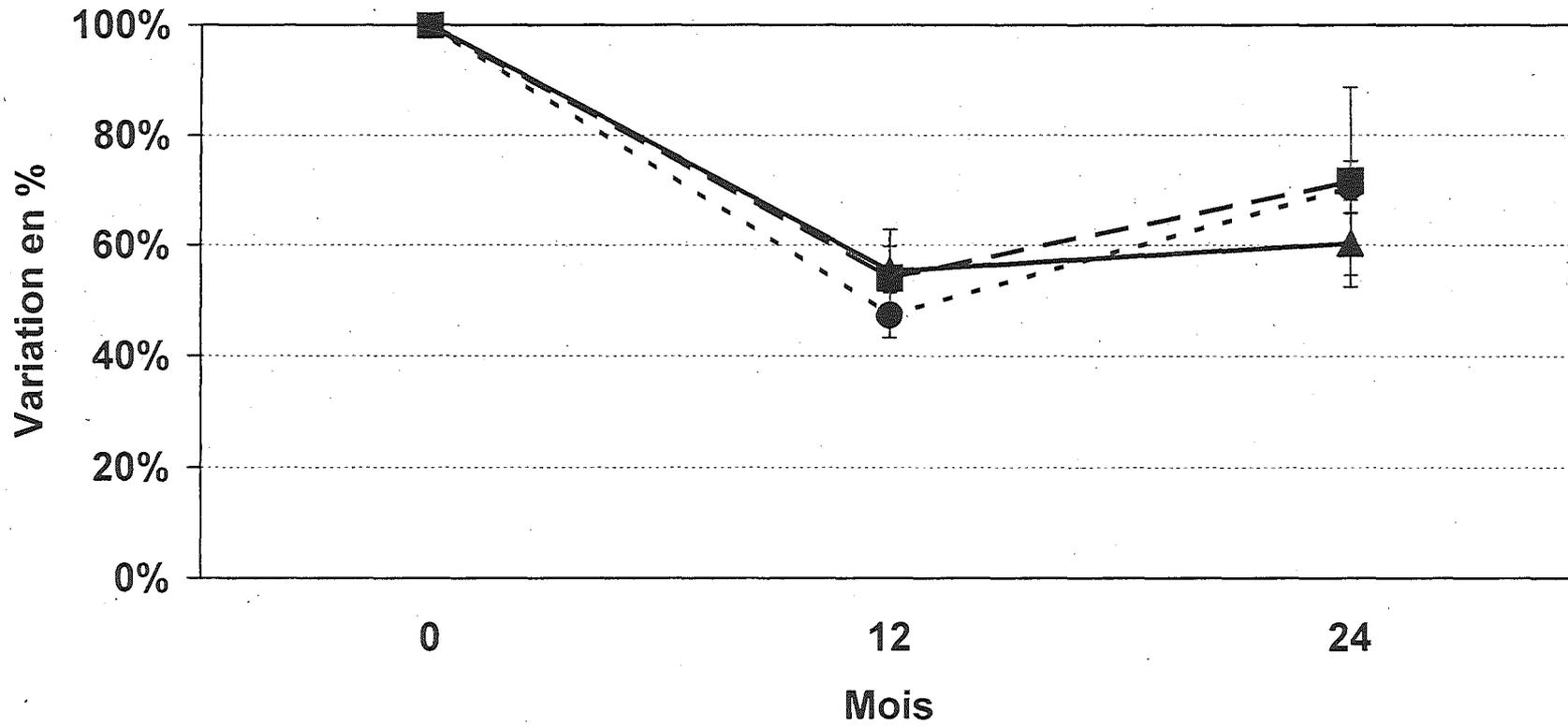


Figure 5

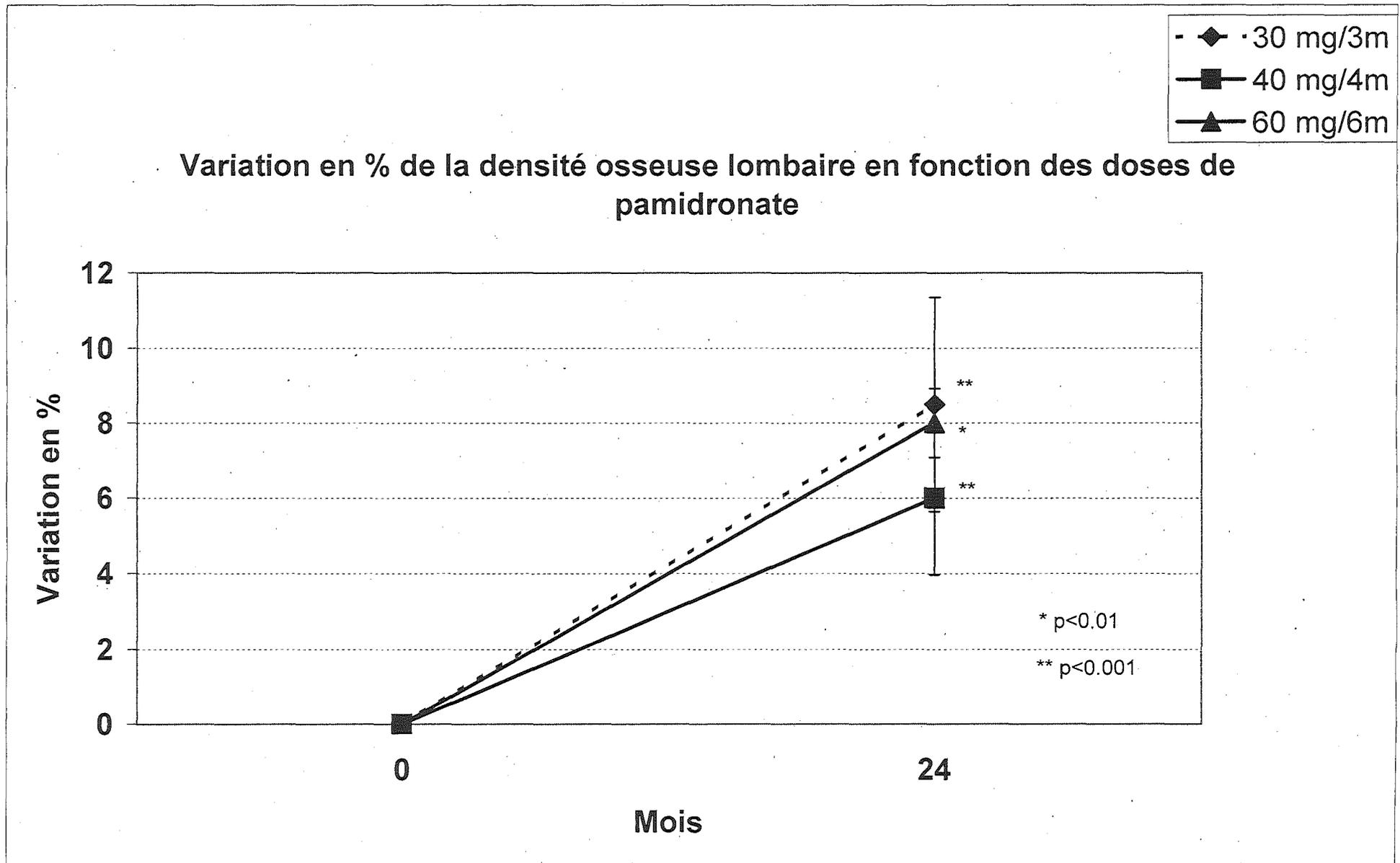


Figure 6

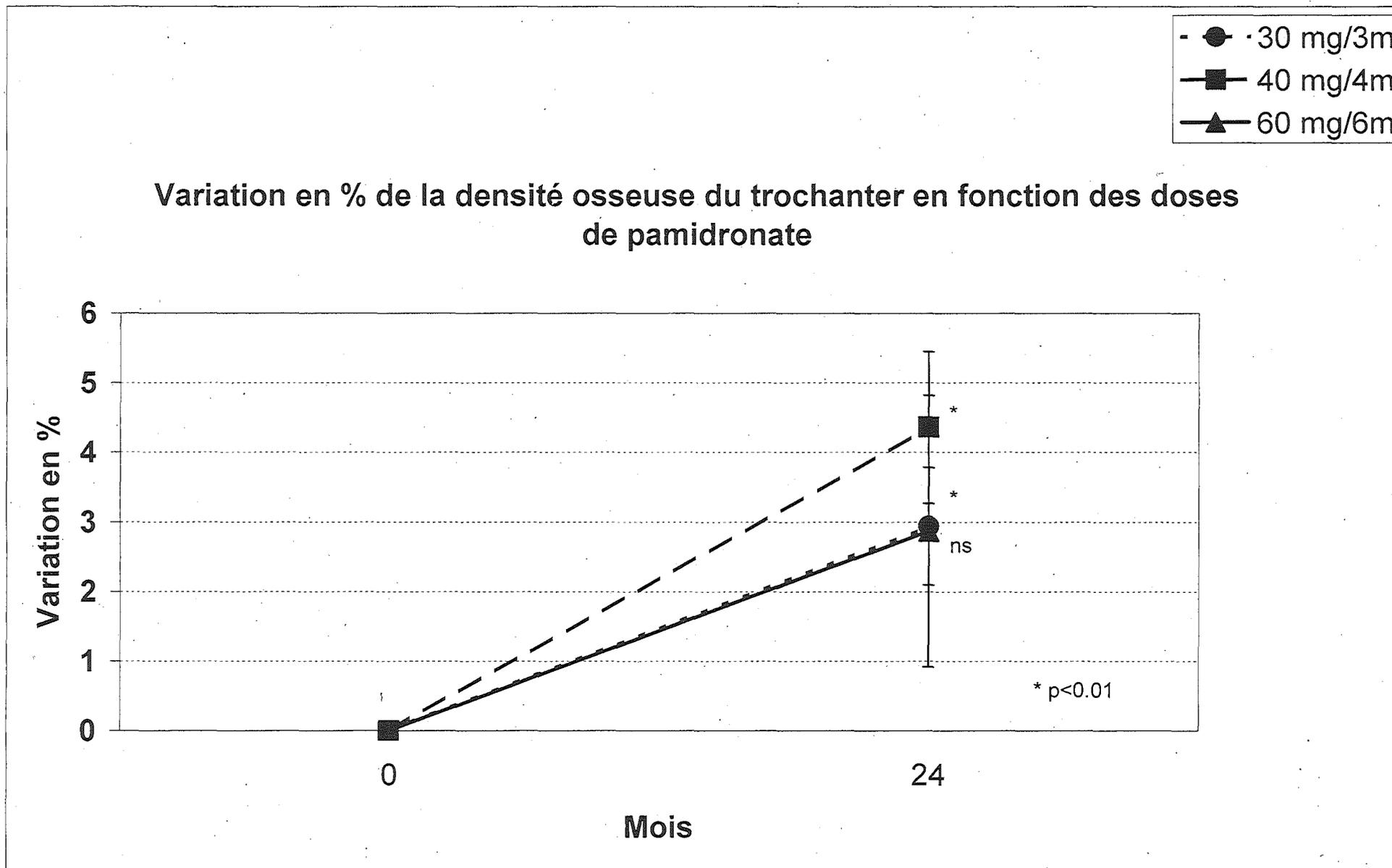
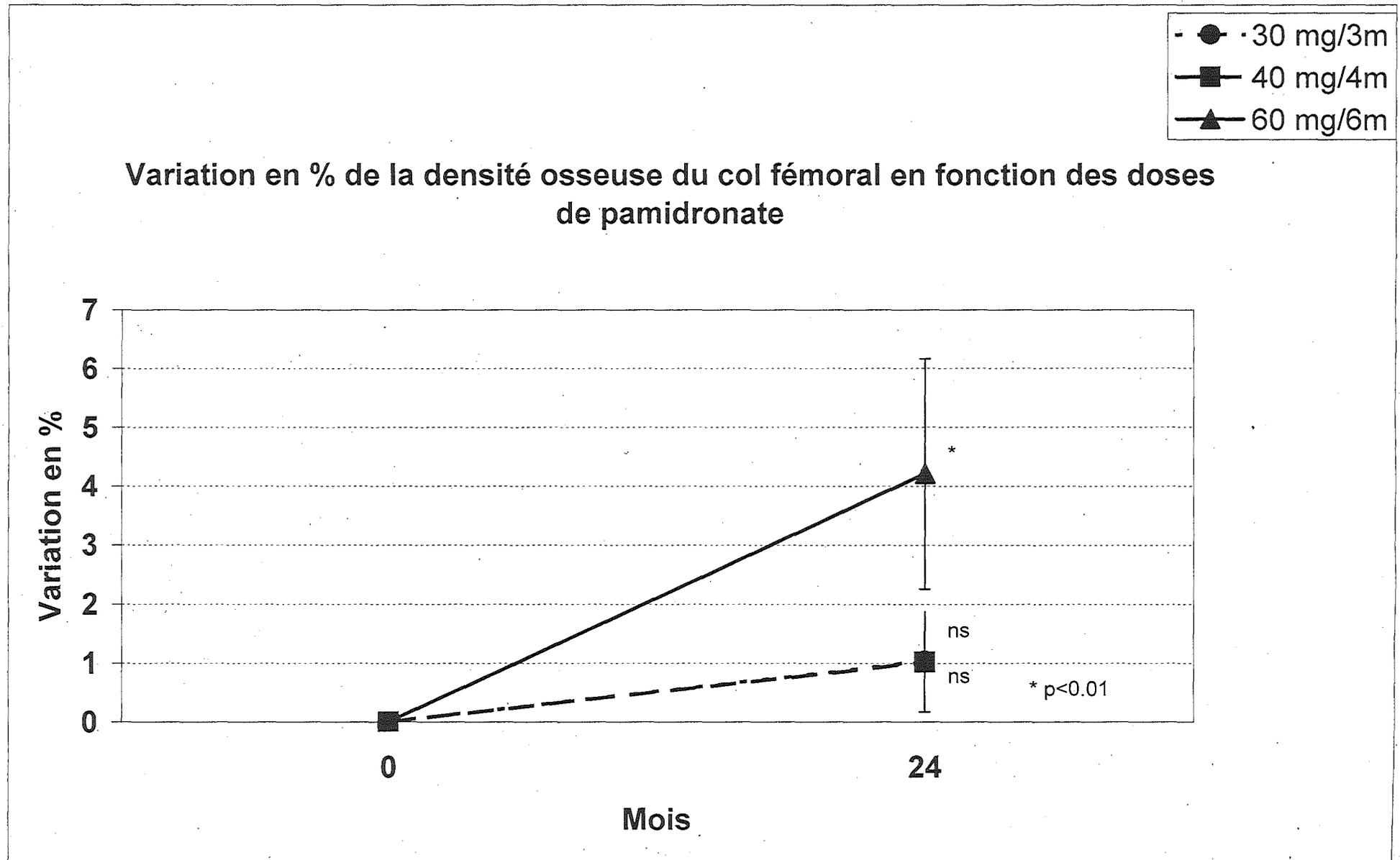


Figure 7



Bibliographie

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001; 285 : 785-95.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. Osteoporosis Int. 2004; 15 : 897-902.
3. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, lunsjo K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jonsson B. Cost and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. Osteoporosis Int 2006; 17 : 637-50.
4. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327 : 1637-42.
5. Thiébaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P, Jacquet AF, Schnyder P, Gobelet C. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. Osteoporosis Int 1994; 4 : 76-83.
6. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study group. N Engl J Med 1996; 334 : 488-93.
7. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomised, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88 : 1082-90.

8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282 : 637-45.
9. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109 : 267-76.
10. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350 : 459-68.
11. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGovan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilzikian JP, Rosen CJ; PaTH study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1207-15.
12. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Masino M, Cucinotta E, Norbiato G. Short-term variations in bone remodeling biochemical markers: cyclical etidronate and alendronate effects compared. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 3034-9.
13. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD, Fracture Intervention trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1250-8.

14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut Ch 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomised controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 ; 282 : 1344-52.
15. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003 ; 32 : 120-6.
16. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15 : 792-8.
17. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed ? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261 : 3273-7.
18. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Vergara C, Tallarida F, Crisafulli G, Trifiletti A, Cincotta M, Pizzoleo MA, Frisina N. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14 : 500-6.
19. Cauza E, Eternad M, Winkler F, Hanusch-Enserer U, Partsch G, Noske H, Dunky A. Pamidronate increases bone mineral density in women with postmenopausal or steroid-induced osteoporosis. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29 : 431-6.
20. Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103 : 298-307.

21. Lamy O, Sandini L, Pache I, Fatio S, Burnand J, Burckhardt P. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 : 728-32.
22. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzari AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346 : 653-61.
23. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 : 1241-9.
24. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1434-41.
25. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1437-43.
26. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 4118-24.

27. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 : 333-40.
28. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, Ettinger M, Mahoney P, Schimmer RC, Delmas PD. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34 : 890-9.
29. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112 : 281-9.
30. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, Cauley J, Ensrud K, Bauer DC, Orwoll E. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 2278-84.