

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



Année 1993



THESE N° 166/1

**L'ETIDRONATE DANS L'OSTEOPOROSE FRACTURAIRE.
REVUE DE LA LITTERATURE.
CONTRIBUTION PERSONNELLE : ETUDE OUVERTE
PROSPECTIVE SUR DEUX ANS (10 CAS)**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 1993

par
Isabelle CHASSAING épouse NEGRIER

née le 10 Août 1964 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur TREVES	Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD	Juge
Madame le Professeur BORDESSOULE	Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX	Juge
Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON	Membre invité
Madame le Docteur ARNAUD	Membre invité
Monsieur le Docteur VENOT	Membre invité

These med Limoges 1993 n° 166

Esc 3
Sibil

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MEDECINE

* * * * *

- **DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur BONNAUD

- **ASSESEURS** : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT :

*** PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail

DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et oncologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBREK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de thèse,

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur TREVES

- Professeur des Universités de Clinique de Rhumatologie
et de Thérapeutique,
- Médecin des Hôpitaux,
- Chef de Service.

"Rien ne semble plus souhaitable, en ce moment, qu'une perpétuelle justice de la pensée, entre le coeur et l'esprit la balance la plus sensible, la volonté de ne rien avancer que l'on ne s'engage tout entier".

ARLAND

Nous vous remercions, Monsieur, de la confiance que vous nous avez toujours accordée.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A NOS JUGES,

A Madame le Professeur ARCHAMBEAUD,

- Professeur des Universités de Médecine Interne,
- Médecin des Hôpitaux.

"Toute la dignité de l'homme consiste en la pensée".

PASCAL

Vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous en remercions et vous assurons de
notre profonde gratitude.

A Madame le Professeur BORDESSOULE,

- Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion,

"Aller à l'idéal et comprendre le réel".

JAURES

Vous nous avez toujours accueillie avec
gentillesse et apporté votre aide avec
compétence et efficacité.

Veillez trouver ici l'expression de notre
respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur VANDROUX,

- Professeur des Universités de Biophysique et
Traitement de l'Image,
- Biologiste des Hôpitaux,
- Chef de Service.

"L'homme ne communique avec les choses que par le savoir et par l'amour : sans la science, il n'aime que des chimères. La science seule fournit le fond de réalité nécessaire à la vie".

RENAN

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger
ce travail.

A Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON,

- Professeur des Universités de Clinique Thérapeutique
et Rhumatologique,
- Médecin des Hôpitaux.

"Les vrais hommes de progrès sont ceux qui ont pour point de départ un respect profond du passé".

RENAN

Veillez trouver dans ce travail l'expression de
notre profond respect.

A Madame le Docteur ARNAUD,

"Celui dont les pensées, comme des alouettes,
vers les cieux le matin prennent un libre essor,
- qui plane sur la vie et comprend sans effort
le langage des fleurs et des choses muettes".

BAUDELAIRE

Avec toute mon amitié et tous mes
remerciements pour ton aide précieuse.

A Monsieur le Docteur VENOT,

"Il a l'esprit ouvert à tout homme et à toute oeuvre".

PASTEUR

Merci de ta compétence et de ta gentillesse.

A Philippe,

"Nous avons pensé des choses pures
côte à côte, le long des chemins".

VALERY

Avec tout mon amour.

A Pierre et à Arnaud,

"Si tu sais méditer, observer et connaître
Rêver mais sans laisser ton rêve être maître
Tu seras un homme, mon fils".

KIPLING

A mes parents,

"Le tout est de tout dire et je manque de mots
Et je manque de temps et je manque d'audace".

ARAGON

Avec tout mon amour.

A Jean-Michel, Pascal et Sylvie,

Pour leur aide précieuse, avec toute ma confiance.

A mes grand-parents,

"J'aimerai toujours le temps des cerises
Et le souvenir que j'en garde au coeur".

CLEMENT

A Alain, Babeth, Yannick et Florence,

Merci de votre précieux soutien.

A Monique, Françoise et Elysa,

Merci de votre aide.

A toute ma famille,

A Anne-Marie,

Merci de ton aide affectueuse tout au long de ces années.

A Marie-Claude,

Avec toute mon amitié.

A Daniel,

Merci de ta disponibilité et de ta gentillesse.

A tous mes amis,

A tous mes maîtres,

Au personnel du Service de Rhumatologie,

Merci de votre aide et de vos nombreux témoignages d'amitié.

A Nadine,

Tu m'as toujours accueillie avec beaucoup de gentillesse.

Merci de ta compétence qui m'a aidée à réaliser ce travail.

Avec toute mon amitié.

PLAN

A - INTRODUCTION

B - RAPPELS SUR LE TISSU OSSEUX ET LE METABOLISME

PHOSPHOCALCIQUE

I - Les mécanismes de la minéralisation du tissu osseux

II - La structure de l'os

1) L'os compact

2) L'os spongieux

3) Les cellules

a) Les ostéoblastes

b) Les ostéocytes

c) Les ostéoclastes

III - Le remodelage osseux physiologique

IV - La régulation du remodelage osseux

1) Les facteurs généraux

2) Les facteurs hormonaux

3) Les facteurs locaux

4) Les facteurs de résorption et de formation osseuses

C - L'OSTEOPOROSE

I - Définition

1) Historique

2) Définitions actuelles

II - Les différents types d'ostéoporose

1) L'ostéoporose trabéculaire de type I

2) L'ostéoporose corticale de type II

- III - Les marqueurs biologiques de l'ostéoporose**
 - 1) Les marqueurs de la formation osseuse
 - 2) Les marqueurs de la résorption osseuse
- IV - Indices radiologiques de l'ostéoporose trabéculaire**
- V - Modèles animaux de l'ostéoporose**
- VI - Les facteurs de risque de l'ostéoporose**
 - 1) L'âge et la ménopause
 - 2) Le poids et la taille
 - 3) La race
 - 4) L'activité physique
 - 5) L'alcool et le tabac
 - 6) Le calcium et la vitamine D
 - 7) Les facteurs de la reproduction
 - 8) Les facteurs familiaux
 - 9) Autres facteurs
- VII - Les traitements de l'ostéoporose**
- VIII - La réalisation pratique des études cliniques dans l'ostéoporose**

D - L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE A RAYONS X

- I - Rappels techniques**
 - 1) Principe de la mesure
 - 2) Sources émettrices
 - 3) Détecteurs
 - 4) Calibration
 - 5) Dose délivrée
 - 6) Résolution spatiale

II - Réalisation d'un examen

1) Mise en place du patient

- a) Rachis lombaire antéro-postérieur**
- b) Col fémoral**
- c) Rachis lombaire latéral**

2) Obtention des résultats

- a) Intérêt de la mesure de la densité minérale osseuse**
- b) Le Z-score**
- c) Le T-score**
- d) Le seuil fracturaire**

3) Suivi densitométrique

- a) Reproductibilité**
- b) Fréquence des examens**

4) Limites de la mesure

- a) Liées au patient**
- b) Liées à l'appareil**
- c) Site de mesure**

III - Indications de l'absorptiométrie biphotonique

1) L'ostéoporose

- a) L'ostéopénie densitométrique**
- b) Valeur de la densité minérale osseuse par rapport au risque fracturaire**
- c) L'ostéoporose fracturaire vertébrale**
- d) Les différents sites de mesure de l'ostéoporose**

2) Autres indications

3) Quelques réflexions concernant la densitométrie

E - LES BISPHOSPHONATES

I - Historique

II - Les formules chimiques des principaux bisphosphonates

III - Les mécanismes d'action des bisphosphonates

1) Effets physico-chimiques

2) Effets sur la calcification des tissus mous

3) Effets sur la minéralisation des tissus durs

4) Effets de la résorption osseuse

a) Etudes chez l'animal

b) Etudes cellulaires sur l'inhibition de la résorption osseuse

5) Effets biochimiques

6) Autres effets

IV - Le métabolisme des bisphosphonates

1) L'absorption

2) L'excrétion

V - Les effets secondaires des bisphosphonates

1) L'étidronate

2) Les autres bisphosphonates

VI - Le devenir des bisphosphonates

VII - Les bisphosphonates et l'ostéoporose

1) Prescription de l'Etidronate

2) Etudes cliniques Etidronate - ostéoporose

a) Etidronate et ostéoporose chez l'homme

b) Conclusion des différentes études réalisées et justification de l'emploi de l'Etidronate dans l'ostéoporose post-ménopausique

c) Etidronate : un traitement préventif de l'ostéoporose

3) Ostéoporose et autres bisphosphonates

a) Le Pamidronate

b) Autres bisphosphonates

VIII - Autres indications thérapeutiques des bisphosphonates

1) La maladie de Paget

a) L'Etidronate

b) Les autres bisphosphonates

2) Autres indications des bisphosphonates

F - NOTRE ETUDE

I - Introduction et but de l'étude

II - Patients et méthodes

1) Caractéristiques de la population étudiée

2) Traitement et suivi sur deux ans

III - Résultats

1) Tolérance et efficacité cliniques

2) Paramètres biologiques

3) Variations de taille

4) Evolution fracturaire

5) Evolution densitométrique

IV - Discussion

G - CONCLUSION

A - INTRODUCTION

L'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique. La prévention, le traitement de l'ostéoporose fracturaire répondent à une nécessité médicale et socio-économique.

Trente pour cent des femmes ménopausées auront une ostéoporose. En France, on estime à l'heure actuelle qu'un million de femmes souffrent de tassements vertébraux (26). Environ quinze pour cent des femmes seront victimes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans leur vie (26).

Le coût de l'ostéoporose est estimé à dix milliards de dollars par an aux Etats-Unis et était estimé en France à six milliards de francs en 1986. On estime que dans trente ans, s'il n'y a pas de progrès effectué, le coût sera de trente à soixante milliards de dollars. En 1985, le coût de l'ostéoporose trabéculaire évaluée sur deux ans pour les patients hospitalisés dans le service de Clinique de Rhumatologie et de Thérapeutique était de 23325,78 francs (121). Le prix d'une journée d'hospitalisation était alors fixé à 1054 francs. Actuellement le coût a pratiquement doublé. En 1989, le coût global des fractures du col fémoral était estimé à 2,76 milliards de francs (122). Le seul moyen d'essayer de limiter ces dépenses reste, peut-être, la prescription d'un traitement préventif : nous ne connaissons pas, pour autant, le prix à payer d'une telle prévention.

Il faut donc essayer de définir la maladie ostéoporotique, d'en apprécier les facteurs de risque, de mesurer la perte osseuse de façon la plus objective et la plus reproductible possible afin de la traiter de façon efficace.

Le but de ce travail est d'évaluer les efficacités cliniques et densitométriques d'une thérapeutique récente dans le traitement de l'ostéoporose fracturaire, les bisphosphonates et tout particulièrement l'Etidronate. Cependant, nous tenons à préciser que le but initial de ce travail était d'effectuer une étude prospective avec un nombre minimum de malades égal à quarante. La difficulté du recrutement, (tout particulièrement pour l'ostéoporose de type I) l'insuffisance d'une structure d'accueil rapide, une prescription fréquente en médecine de ville de l'Etidronate, le retard diagnostique d'une maladie qui nous semble encore négligée et méconnue, ne nous ont pas permis de mener à son terme optimal une telle étude. Les résultats concernent donc un suivi prospectif sur deux ans de dix patients atteints d'ostéoporose mixte.

B) RAPPELS SUR LE TISSU OSSEUX ET LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Si le squelette osseux résiste quotidiennement aux contraintes de la pesanteur, c'est grâce à un tissu mésenchymateux particulier, le tissu osseux. Celui-ci est formé de cristaux d'hydroxyapatite incorporés à la matrice. Son rôle est double : propriétés mécaniques de résistance et équilibre phospho-calcique.

I - Les mécanismes de minéralisation du tissu osseux :

La minéralisation du tissu osseux est la conséquence d'un dépôt d'une substance minérale au sein d'une matrice organique extracellulaire.

Cette matrice est formée de fibrilles de collagène de type I et d'une substance fondamentale interfibrillaire, elle-même composée de protéoglycans, de glycoprotéines et de protéines comme l'ostéocalcine. Cet ensemble forme le tissu ostéoïde (7, 58).

La substance minérale est un phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite (7). Par un mécanisme de nucléation hétérogène, (7) (le collagène de type I est un site possible de nucléation) la substance minérale se dépose initialement sur la matrice organique en formant un phosphate calcique amorphe. Ces premiers dépôts minéraux servent à leur tour de sites de nucléation pour la formation de nouveaux cristaux d'hydroxyapatite : c'est un phénomène dit de "nucléation secondaire". Lors de ces différentes étapes, les ostéoblastes et les chondrocytes jouent un rôle régulateur en modifiant les concentrations cellulaires des ions et leurs phases. La croissance et l'orientation des cristaux se font selon un mode spécifique contrôlé par des protéines non collagéniques. Cette minéralisation se fait au sein

d'une matrice dépourvue de substances inhibitrices : les phosphatases alcalines ostéoblastiques dégradent les pyrophosphates inorganiques, puissants inhibiteurs de la minéralisation (58).

Ces phénomènes de minéralisation sont régulés par des facteurs multiples : facteurs hormonaux (parathormone, calcitonine, hormones thyroïdiennes et hormones gonadiques), facteurs locaux (prostaglandines, interleukines).

Toutes ces étapes concourent à la formation d'un tissu ostéoïde (matrice et substance fondamentale) qui se minéralise secondairement par dépôts d'hydroxyapatite.

II - Structure de l'os :

Il est formé d'os compact, d'os spongieux et de cellules (72).

1) l'os compact :

C'est l'os cortical qui représente 80 % du squelette adulte. L'os y représente 95 % du volume total, les espaces conjonctifs étant limités à 5 % (72). Situé principalement dans les diaphyses, il est caractérisé par sa grande résistance mécanique.

2) l'os spongieux :

C'est l'os trabéculaire. On le trouve essentiellement dans les régions épiphyso-métaphysaires et dans les corps vertébraux, Les espaces conjonctifs y représentent environ 70 % par rapport à l'os proprement dit qui lui, en représente 30 % (72). Il est formé de travées anastomosées entre elles, dont l'orientation dépend des lignes de force auxquelles elles sont soumises (travées verticales et horizontales des corps vertébraux, ogives des cols fémoraux). Le remodelage osseux y est sept fois plus élevé que dans l'os cortical (54).

3) les cellules :

Elles sont de trois types : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes.

a) les ostéoblastes :

Ils proviennent de la différenciation de cellules issues du stroma médullaire. Leur principale fonction est de synthétiser la matrice osseuse formée de collagène de type I et de glycoprotéines (58). Ils contiennent des phosphatases alcalines capables de dégrader les pyrophosphatases inorganiques qui sont des inhibiteurs de la calcification (58). A la fin de la phase de minéralisation, environ 10 % deviennent des ostéocytes, les autres s'allongent et deviennent des cellules bordantes.

b) les ostéocytes :

Ce sont d'anciens ostéoblastes. Ils interviennent dans la minéralisation en contrôlant le flux minéral ; ils ont gardé les mêmes récepteurs hormonaux (72) que les ostéoblastes, probablement parce qu'ils en dérivent.

c) les ostéoclastes :

Ils dérivent d'une cellule souche hématopoïétique appartenant à la lignée granulomonocytaire qui donne naissance aux macrophages (62, 78). Ce sont des cellules géantes dont la fonction est de résorber la matrice osseuse. Ils ne peuvent fonctionner que dans un milieu acide (7) où ils vont sécréter leurs enzymes lysosomiales. Ils sont comme les ostéoblastes, sensibles aux facteurs hormonaux.

III - Le remodelage osseux physiologique :

Son but est double : renouvellement du squelette osseux pour préserver les propriétés mécaniques (10 % du squelette est renouvelé

chaque année chez l'adultte) (58) et homéostasie du métabolisme phosphocalcique.

Ce remodelage osseux est secondaire à une phase de résorption qui précède et est couplée à une phase de formation ; ce mécanisme s'effectue au sein d'unités dites unités multi-cellulaires de base (BMU) décrites par Frost (38). Après une phase d'initiation, les ostéoclastes creusent une cavité, puis disparaissent, laissant une lacune appelée lacune de Howship (7). Puis apparaît la phase de formation. Il existe au sein de ce phénomène synchrone des phases temporaires d'interruption correspondant à des variations du nombre et de l'activité des ostéoblastes (58). Le remodelage s'effectue selon le même principe, quel que soit le type d'os. Toutefois, vu l'importance de la grande surface disponible de l'os trabéculaire et le nombre d'unités de remodelage supérieures, on comprend que lors d'une hyper-résorption osseuse ce soit cet os-là qui soit en premier atteint par rapport à l'os cortical. Il existe des interactions étroites entre les ostéoclastes et les ostéoblastes ; ces derniers stimulent par l'intermédiaire de facteurs hormonaux l'activité de résorption ostéoclastique. C'est la compréhension de ce mécanisme qui a permis d'envisager des traitements séquentiels de l'ostéoporose.

IV - La régulation du remodelage osseux :

1) Les facteurs généraux :

Avec l'âge il y a une perte osseuse progressive, avec diminution de la formation osseuse plus importante chez la femme (surtout en post-ménopause) que chez l'homme. L'équilibre entre la formation et la résorption n'existe plus (7, 93) aux dépens d'une hyper-résorption osseuse, créatrice d'une fragilité osseuse accrue.

2) Les facteurs hormonaux :

De nombreuses hormones interviennent :

- la parathormone stimule la résorption ostéoclastique de façon indirecte (58). Elle inhibe, in vitro, la synthèse du collagène et augmente le nombre d'ostéoblastes (7, 58).

- la calcitonine inhibe directement l'activité de résorption des ostéoclastes par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (58). Elle n'a pas d'effet direct sur la formation osseuse.

- les hormones thyroïdiennes augmentent le nombre de B M U entraînant une augmentation des surfaces de résorption.

- les corticostéroïdes provoquent une atteinte trabéculaire par diminution de la formation osseuse.

- la vitamine D, en particulier la forme 1,25 (OH)₂D stimule la résorption ostéoclastique en synergie avec la parathormone. Elle agit sur la formation osseuse par l'intermédiaire de récepteurs ostéoblastiques. Elle stimule la minéralisation de la matrice osseuse (6, 7).

- les hormones de croissance, les hormones gonadiques influencent aussi le remodelage osseux.

3) Les facteurs locaux :

Prostaglandines, facteurs de croissance et interleukines modifient le métabolisme phosphocalcique.

La prostaglandine E₂ stimule la résorption osseuse (58) par action sur l'ostéoclaste.

L'interleukine 6 est aussi un puissant facteur de résorption osseuse.

4) Facteurs de résorption et de formation osseuses :

Ils sont nombreux et ont à la fois une action sur les ostéoclastes et les ostéoblastes.

En résumé, les principaux facteurs augmentant la résorption osseuse sont : la parathormone, la 1,25 dihydroxyvitamine D, la calcitonine, les hormones thyroïdiennes, les interleukines 1 et 6.

La parathormone, la 1,25 dihydroxyvitamine D, la calcitonine par inhibition ostéoclastique, l'insuline, l'hormone de croissance et les hormones gonadotropes ont un effet positif sur la formation osseuse. L'interleukine 1 a des effets modérés sur la formation osseuse variant selon les doses.

	Résorption osseuse		Formation osseuse	
	augmentée	diminuée	augmentée	diminuée
Parathormone	+			-
1,25 (OH)D3	+		+	
Calcitonine		-		
Hormones thyroïdiennes	+			
Insuline			+	
Hormones de croissance			+	
Hormones gonadotropes			+	
Glucocorticoïdes				-
Interleukine 1	+		+	-
Interleukine 6	+			
Prostaglandine E2	+		+	

(à faible dose)

Le métabolisme phospho-calcique reste complexe malgré la découverte de facteurs locaux de régulation. Les mécanismes de la formation et de la résorption osseuse restent imparfaitement connus.

Toutefois, le but des thérapeutiques utilisées dans l'ostéoporose reste le même : rétablir une activité synchrone de formation osseuse par rapport à la résorption osseuse qui s'accélère après la ménopause.

C - L'OSTEOPOROSE

I - Définition :

En 1993, la signification du terme ostéoporose reste soumis à de nombreuses discussions quant à sa définition exacte.

1) Historique :

Le terme d'ostéoporose a probablement été inventé par Lobstein dans les années 1830. "Ostéo" a une étymologie grecque ("ostéon" = os) et "poros" signifie "petit trou" (109). Le terme d'ostéoporose a surtout été utilisé depuis cinquante ans grâce à Albright. La connaissance de plus en plus approfondie des phénomènes ostéoporotiques contribue à l'évolution régulière du terme.

2) Définitions actuelles :

Plusieurs définitions peuvent s'appliquer au terme ostéoporose :

- l'ostéoporose peut être définie en tant qu'ostéoporose maladie, c'est-à-dire fracturaire (4, 51, 63). Les fractures sont spontanées ou secondaires à des traumatismes minimes. Une fois le diagnostic de fracture ostéoporotique affirmé, on peut réellement parler d'ostéoporose sur les clichés radiologiques et non pas, comme c'est souvent le cas avant toute fracture, devant un certain degré de transparence osseuse. Il est à noter qu'une proportion importante de tassements vertébraux initiaux reste asymptomatique. La définition radiologique d'un tassement vertébral varie selon les auteurs (18).

- l'ostéoporose peut être également définie par une telle diminution de la densité osseuse que le risque fracturaire est accru. C'est l'ostéopénie densitométrique (4, 51, 63) qui résulte d'une aggravation pathologique de l'ostéopénie physiologique.

- une dernière définition est une définition anatomopathologique avec raréfaction du tissu osseux calcifié, définition pouvant s'intégrer dans l'ostéoporose maladie ou dans l'ostéopénie en fonction de la valeur du volume trabéculaire osseux. Quand celui-ci équivaut 11 %, le seuil fracturaire est atteint. Il y a une diminution de la masse osseuse sans modification du rapport entre le tissu minéralisé et non minéralisé (tissu ostéoïde) par rapport à l'os du sujet normal.

Cette distinction entre ostéoporose (donc notion de fracture) et ostéopénie (donc réduction asymptomatique de la masse osseuse) est parfaitement compatible avec un suivi clinique et thérapeutique logique.

Le traitement de l'ostéoporose fait appel à trois types de thérapeutique : traitement préventif pour préserver la masse osseuse, traitement de l'ostéopénie pour réduire la probabilité des fractures, traitement de l'ostéoporose fracturaire pour diminuer le nombre de nouvelles fractures (51).

II - Les différents types d'ostéoporose :

Riggs et Melton ont défini deux types d'ostéoporose : le type I ou ostéoporose trabéculaire, le type II ou ostéoporose corticale (92). Un tiers des femmes sera atteint d'ostéoporose fracturaire vertébrale.

1) L'ostéoporose trabéculaire type I :

C'est l'ostéoporose post-ménopausique de la femme de cinquante à soixante-dix ans environ. Elle est responsable des tassements vertébraux et des fractures de Pouteau-Colles (5, 92) responsables d'une morbidité importante. La perte osseuse s'effectue de façon disproportionnée dans l'os trabéculaire par rapport à l'os cortical par des mécanismes d'hyper-résorption osseuse majeure (95). Elle est

intermittente et varie selon les sites (perte de 50 % environ pour l'os trabéculaire vertébral entre vingt et quatre-vingts ans) Elle est environ de 1,2 % par an (54, 93, 95). Il existe des variations inter-individuelles entre les femmes. Les patientes perdant rapidement la masse osseuse sont caractérisées par l'existence d'une hydroxyproline urinaire augmentée, des taux bas d'oestradiol, un poids et une masse grasse plus faibles (16) ; ce sont les femmes à perte osseuse rapide (5 %) par rapport à celles à perte osseuse lente (1 % par an). Le mécanisme de la perte osseuse trabéculaire fait appel à un asynchronisme entre la formation et la résorption. Il existe une hyper-résorption osseuse par rapport à la formation : il y a plus d'ostéoclastes qui creusent des lacunes plus profondes (93).

Ce type d'ostéoporose peut être subdivisé en trois sous-groupes : ostéoporose à haut niveau de remodelage, ostéoporose par excès de résorption ostéoclastique, ostéoporose par diminution de la formation osseuse.

La perte osseuse est accélérée avec hyper-résorption osseuse par carence oestrogénique, la sécrétion de parathormone est diminuée, la sécrétion de calcitonine est augmentée, l'activité 1-hydroxylase est diminuée, l'absorption calcique est diminuée, aggravant encore plus la perte osseuse (93). Quinze pour cent du squelette osseux dépend de la sécrétion oestrogénique.

Le profil évolutif de l'ostéoporose trabéculaire montre que son installation est souvent rapide dans les trois ans suivant l'établissement du diagnostic. A partir de la quatrième année, l'évolution se ralentit tout en se poursuivant quand même (adaptation des patients à un rachis fragilisé) (86). L'âge moyen de survenue du premier tassement vertébral est de 67 ± 7 ans. L'influence négative de la précocité de la ménopause a été retrouvée en comparant deux groupes

homogènes lors de l'enquête nationale multicentrique du GRIIO (91). Le nombre d'années écoulées après la ménopause reste le déterminant principal de la perte osseuse (20, 107). Il existe aussi un facteur héréditaire comme l'a démontré Seeman. Le traitement de l'ostéoporose trabéculaire est actuellement le but des nouvelles thérapeutiques anti-résorptives ainsi que des agents stimulant la formation.

1) L'ostéoporose corticale de type II :

Elle atteint les sujets de plus de soixante-quinze ans et prédomine sur l'os cortical (30 % de perte osseuse chez la femme) (54, 95). Elle est responsable des fractures du col fémoral, cause importante de mortalité (15 à 25 % l'année suivant la fracture) et de morbidité (impossibilité de retour à domicile, placement en institution). De plus, les patients atteints de fracture du col fémoral ont deux fois plus de risques dans leurs antécédents d'avoir eu une fracture humérale et trois à dix fois plus de risques d'avoir eu une fracture vertébrale (60).

Elle est secondaire à une hyperparathyroïdie réactionnelle à une hypocalcémie due surtout à une carence d'apport et un ensoleillement insuffisant. Le rôle de la vitamine K semble aussi important dans la genèse des fractures du col : son taux est diminué chez les patients ayant une fracture du col fémoral. Elle est responsable de la gammacarboxylation des facteurs de la coagulation et des protéines osseuses vitamine K dépendantes dont l'ostéocalcine. Les patients traités par Warfarine ont une liaison anormale à l'hydroxyapatite par défaut de gammacarboxylation. Avec l'âge, il existe une augmentation d'une fraction d'ostéocalcine qui ne se lie pas à l'hydroxyapatite. C'est l'ostéocalcine non carboxylée. Son augmentation dépend de la carence en vitamine K et D. La vitamine D stimule la gammacarboxylation des ostéoblastes et diminue le taux circulant de

cette forme d'ostéocalcine. Celle-ci est corrélée négativement aux valeurs de densité osseuse des sites fémoraux (119) et semble être le facteur prédictif le plus important pour la densité osseuse par rapport à la vitamine D, la parathormone et les phosphatases alcalines. Cette approche physiopathologique de l'ostéoporose corticale est peut-être le début d'une nouvelle approche thérapeutique de ce type d'ostéoporose. De plus, étant donné que dans les fractures du col, il semble exister une augmentation du nombre d'ostéoclastes par millimètre carré, des thérapeutiques anti-résorptives couplées à des agents stimulant la formation pourraient être utilisées. Le traitement actuel de ce type d'ostéoporose fait appel au calcium et à la vitamine D pour lutter contre les conséquences de l'hyperparathyroïdie réactionnelle.

Les différences de ces deux types d'ostéoporose sont résumées dans le tableau :

	ostéoporose type I	ostéoporose type II
Sexe (F/M)	6 F / 1 M	2 F / 1 M
Age	50 - 75	> 70
Perte osseuse	trabéculaire	trabéculaire et corticale
Résorption osseuse		I
Sites de fracture	vertèbres, radius	vertèbres, col fémoral
Fonction parathyroïdienne	I	I
Etiologie principale	ménopause	âge

III - Les marqueurs biologiques de l'ostéoporose :

Le métabolisme phospho-calcique est basé sur un équilibre entre la formation et la résorption. La mesure de ces deux paramètres par des méthodes biologiques est possible et relativement facile dans des maladies où le métabolisme phospho-calcique est très largement modifié comme par exemple la maladie de Paget. Dans l'ostéoporose, les marqueurs biologiques restent le plus souvent normaux.

1) Les marqueurs de la formation osseuse :

Ce sont principalement les phosphatases alcalines sériques et l'ostéocalcine sérique.

- Les phosphatases alcalines sériques (P.A.S.) :

Le dosage des P.A.S. intéresse au moins deux isoenzymes, une dérivée de l'os, une du foie. La majorité des patients ayant une ostéoporose ont des taux normaux en l'absence d'atteinte hépatique. Un tassement vertébral récent entraîne une augmentation modérée des phosphatases alcalines. Delmas a retrouvé une augmentation significative des P.A.S. chez les patients ostéoporotiques de 27 % en moyenne (22). Il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre l'activité des P.A.S. et la densité minérale osseuse. Les P.A.S. restent un marqueur utile quand la formation est très fortement augmentée comme dans la maladie de Paget mais n'est pas un marqueur sensible et encore moins spécifique de l'ostéoporose (22). L'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de l'isoenzyme osseuse permettra peut-être d'améliorer sa spécificité.

- L'ostéocalcine :

L'ostéocalcine, aussi appelée "bone-gla-protein" est une des protéines les plus abondantes de la matrice non collagénique. Elle est synthétisée en grande partie par les ostéoblastes. Son rôle dans le processus de minéralisation osseuse reste

imparfaitement connu. L'ostéocalcine augmente avec l'âge par augmentation du turn-over osseux (22). Chez les patients ostéoporotiques, le taux est soit normal, soit augmenté. Les taux élevés d'ostéocalcine sont corrélés à la formation osseuse trabéculaire. L'ostéocalcine est le reflet d'une formation osseuse quel que soit l'état de l'équilibre osseux (bas, stable ou élevé) (22). En post-ménopause, on assiste à une augmentation des valeurs de l'ostéocalcine qui se normalise ensuite avec le traitement oestroprogestatif. Il est à noter un intérêt particulier de l'ostéocalcine dans le suivi des patients ayant un traitement au long cours par glucocorticoïdes qui inhibent l'activité ostéoblastique entraînant donc une diminution de l'ostéocalcine sérique.

Le marqueur idéal de la formation osseuse serait un constituant spécifique de la matrice osseuse synthétisé par les ostéoblastes, avec une fraction libérée dans la circulation proportionnelle à la fonction incorporée dans la matrice. D'autres marqueurs de la formation peuvent être dosés (Propeptide du collagène de type I, phosphatase acide toutrate résistante) mais pas en pratique courante

1) Les marqueurs de la résorption osseuse :

Ce sont principalement l'hydroxyproline urinaire et la pyridinoline urinaire.

- L'hydroxyproline urinaire :

L'hydroxyproline est retrouvée presque exclusivement dans le collagène et est libérée lors de la dégradation du collagène. Comme la moitié du collagène humain est située dans l'os où le renouvellement est rapide, l'hydroxyproline est un marqueur de la résorption osseuse. Le collagène alimentaire modifiant l'excrétion de l'hydroxyproline, le dosage doit être effectué avec un régime pauvre en gélatine. Dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'hydroxyproline

urinaire est augmentée dans 30 % des cas (22). L'augmentation de l'hydroxyproline urinaire paraît plus fréquente chez les patients avec un taux de parathormone élevé.

- La pyridinoline et la déoxypyridinoline urinaire :

Ces deux molécules stabilisent les chaînes de collagène. La pyridinoline est présente dans la matrice cartilagineuse. Le ratio pyridinoline / déoxypyridinoline est de 2 à 3. Ces molécules sont libérées lors de la dégradation de la matrice par les ostéoclastes. Leurs taux augmentent dans l'ostéoporose post-ménopausique, dans les hypercalcémies malignes, dans l'hyperparathyroïdie et dans l'hyperthyroïdie. Leur élimination urinaire est corrélée à la résorption osseuse mesurée par histomorphométrie de la crête iliaque (23).

L'intérêt des marqueurs biologiques est d'être si possible discriminatif dans le type d'ostéoporose, ostéoporose à bas niveau de remodelage ou à haut niveau de remodelage osseux. Ces deux sous-groupes peuvent bénéficier de traitements différents. De plus, les marqueurs peuvent avoir un intérêt dans le suivi évolutif des thérapeutiques. Toutefois, ce n'est pas un marqueur qui peut avoir une valeur significative mais plutôt le regroupement de plusieurs marqueurs associé à une mesure de la masse osseuse par absorptiométrie biphotonique.

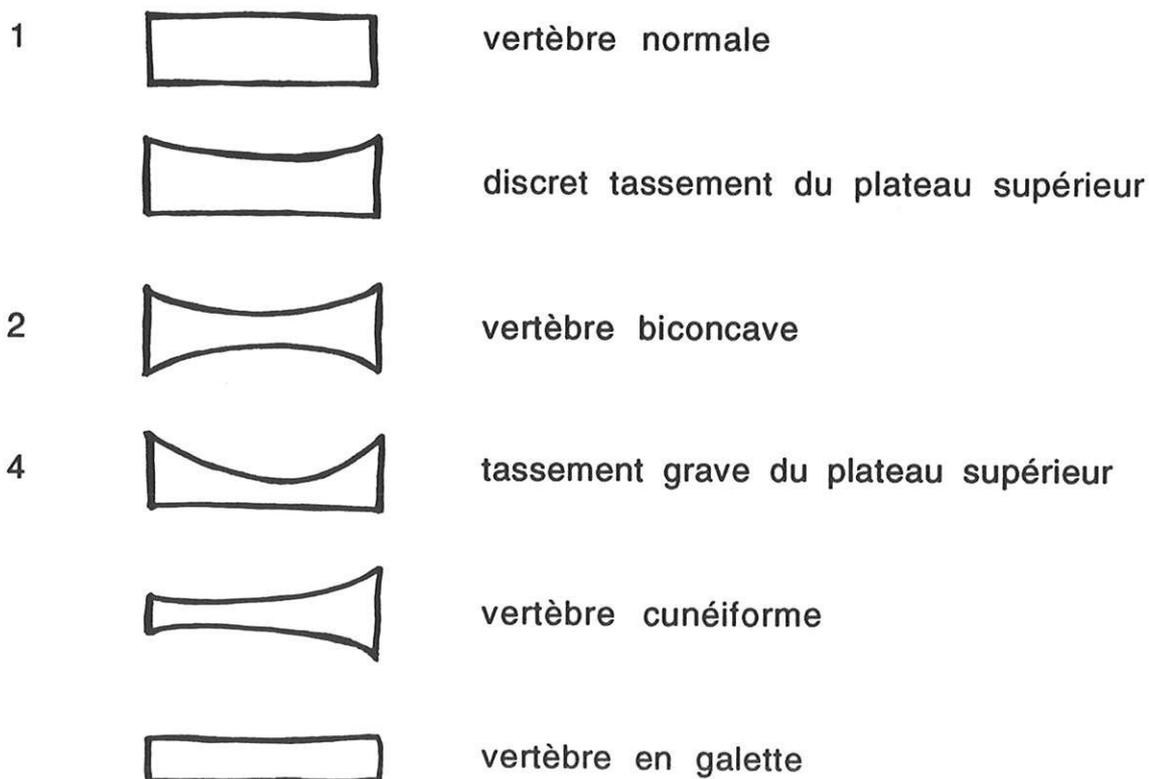
Au quotidien, il n'est pas facile, surtout que le dosage de la pyridinoline urinaire ne se fait pas en pratique courante, de suivre les patients ostéoporotiques avec le dosage de ces marqueurs. Dans l'avenir, des dosages plus performants pourront peut-être permettre un meilleur suivi.

IV - Indices radiologiques de l'ostéoporose trabéculaire :

Les tassements vertébraux prédominent à la charnière dorso-lombaire au début de l'ostéoporose. Par contre, après onze ans d'évolution, toutes les vertèbres sont tassées chez au moins 50 % des sujets de la sixième vertèbre dorsale (D6) à la cinquième vertèbre lombaire (L5) (86).

Apprécier la prévalence des tassements vertébraux chez les femmes après cinquante ans n'est pas facile : 25 % si la réduction de hauteur vertébrale est de 15 %, 10 % si elle est de 25 % (4). Chaque vertèbre a sa propre morphologie ce qui explique les difficultés de définition d'un tassement vertébral.

La reproductibilité de la lecture des clichés radiographiques reste médiocre. Plusieurs scores existent mais aucun n'est véritablement satisfaisant. Nous avons choisi le score de Meunier, score de référence, dont le coefficient de variation varie entre 9 et 17 % (14).



Il comptabilise les vertèbres de D7 à L4 en comptant de 1 à 4 par vertèbre en fonction de l'atteinte pour un total de 10 à 40.

L'utilisation de ces scores n'est pas satisfaisante surtout qu'existent des variations morphologiques des vertèbres. De plus, certaines maladies comme la maladie de Scheuerman modifient la morphologie vertébrale. Des critères morphométriques ont été créés avec mesure des hauteurs antérieure, moyenne et postérieure vertébrales (critères de Davies, de Minne ou de Sebert). Malgré ces critères, la reproductibilité reste médiocre.

Il n'existe donc pas de technique parfaite pour définir un tassement vertébral car il est difficile de savoir à partir de quelle réduction de hauteur vertébrale il est possible de parler de tassement : 10%, 15 %, 20 % ? L'essentiel est d'avoir la technique la plus reproductible possible lors des essais thérapeutiques.

V - Modèles animaux de l'ostéoporose :

Les modèles animaux représentent la phase obligatoire d'étude d'une nouvelle thérapeutique entre les investigations cellulaires in vitro et la phase d'application de clinique humaine.

Le modèle animal parfait n'existe pas. Pour l'ostéoporose, le modèle animal parfait doit être un animal femelle (pour l'ostéoporose post-ménopausique), se tenir debout, avoir une alimentation variée et une activité physique importante.

Les phénomènes du métabolisme phospho-calcique doivent être aussi proches que possible de l'homme. Différents animaux sont utilisés (rats, souris, brebis, chiens, lapins, singes). Il faut un animal pour lequel on puisse induire rapidement une perte osseuse, facilement manipulable et de coût modéré (8). L'efficacité des thérapeutiques anti-résorptives doit être étudiée à des moments bien précis du remodelage

osseux. Les bisphosphonates ont été étudiés principalement chez les souris, les rats, les chiens. Les résultats obtenus sont certes à prendre en considération mais nécessitent la plus grande prudence quant à leur application chez l'homme. Des effets contraires peuvent parfois être retrouvés : l'étidronate entraîne chez l'homme une hyperphosphorémie à l'inverse du rat. Les babouins ont, semble-t-il, un métabolisme phospho-calcique proche de celui de l'homme et ont été étudiés en particulier avec le Pamidronate.

Confronté à des notions d'éthique indiscutables, le modèle animal, bien qu'imparfait, reste l'étape intermédiaire nécessaire à l'élaboration d'une nouvelle thérapeutique.

VI - Les facteurs de risque de l'ostéoporose :

Un facteur de risque est en épidémiologie une variable associée de façon statistiquement significative à l'apparition d'une maladie. Rechercher des facteurs de risque a pour but de sélectionner une population qui pourra alors bénéficier d'un traitement préventif. Les facteurs de risque étudiés jusqu'à présent dans l'ostéoporose concernent surtout l'ostéoporose de type II. Etant donné que le risque de fracture ostéoporotique est corrélé de façon positive à une densité minérale osseuse basse, les facteurs de risque actuels sont évalués par rapport à la densité osseuse et par rapport à la ménopause. Sont volontairement exclues de ce chapitre les ostéoporoses secondaires.

1) L'âge et la ménopause :

Il semble exister une diminution de densité osseuse à tous les sites avec l'âge dès la péri-ménopause. Le nombre d'années écoulées après la ménopause est le facteur de risque déterminant de la perte osseuse par rapport avec une carence oestrogénique. Plus la ménopause est précoce, plus le risque d'ostéoporose maladie est élevé.

L'âge de la ménopause est en moyenne plus précoce de deux ans chez les femmes ostéoporotiques par rapport aux sujets témoins (91). Le fait d'être ménopausée augmente significativement le risque ($p < 0,01$) par rapport aux femmes non ménopausées (77, 115).

2) Le poids - la taille :

L'obésité a un rôle protecteur après la ménopause (115). Les densités osseuses vertébrale et fémorale sont augmentées chez les obèses ; la masse graisseuse maintient une imprégnation oestrogénique par transformation de l'andostérodione surrénalienne en oestrone (115). Une petite taille (< 150 cm) est un facteur de risque significatif (77).

3) La race :

La race noire a une masse osseuse supérieure à la race blanche avec un risque de fracture du col deux fois moindres (20). Cette notion justifie le fait que les études sur l'ostéoporose nécessitent des séries homogènes d'un point de vue racial.

4) L'activité physique :

Un exercice physique trop intense peut être responsable d'une aménorrhée et est corrélé à une diminution de la densité osseuse vertébrale (95). Par contre, un exercice physique régulier est corrélé à une densité osseuse plus élevée comparé aux femmes sédentaires (20). Stevenson est moins formel et n'a retrouvé qu'une discrète influence favorable sur le col fémoral. La sédentarité entraîne rapidement une diminution de la masse osseuse. Une semaine d'alitement entraîne une perte de 1 % de l'os trabéculaire (20).

5) L'alcool et le tabac :

L'effet direct toxique de l'alcool sur l'os, la plus grande disposition pour les chutes font de l'alcool un facteur de risque des fractures vertébrales et du col. Le tabac a un effet négatif sur la

densité vertébrale (115). Le mécanisme d'action est imparfaitement connu : action lors de la phase de constitution du capital osseux, baisse des concentrations d'oestrogènes chez les fumeurs, ménopause plus précoce ?

6) Le calcium et la vitamine D :

Ils interviennent préférentiellement dans l'ostéoporose de type II comme l'a démontré Meunier. La carence calcique, la diminution d'absorption du calcium, l'épuisement des réserves en vitamine D entraînent une hyperparathyroïdie réactionnelle (6). Le rôle de la ration calcique sur la densité osseuse reste difficile à apprécier.

7) Les facteurs de la reproduction :

Une puberté tardive entraînerait une densité minérale osseuse basse. Cette donnée n'est pas reconnue par tous les auteurs. Certains d'entre eux (7, 89) suggèrent qu'une puberté tardive entraîne une augmentation plus faible de masse osseuse expliquant la corrélation avec une densité basse. Les effets de la grossesse, de l'allaitement et de sa durée sur le métabolisme phospho-calcique sont imparfaitement connus. Pour Pouillès et Stevenson (77, 115), ces facteurs ne sont pas corrélés à des modifications de la densité osseuse. La nulliparité a un effet négatif sur la densité osseuse vertébrale après la ménopause (115). Un effet positif de la contraception orale prise avant la ménopause a été retrouvé sur la densité osseuse à tous les sites en post-ménopause (115).

8) Les facteurs familiaux :

Les filles de mères ostéoporotiques ont une densité osseuse abaissée au col fémoral et aux vertèbres par rapport aux filles de même âge (111). Ces valeurs basses ne s'expliquent pas forcément par une hyper-résorption osseuse mais peut-être par une acquisition de la masse osseuse plus faible par rapport à une population normale.

9) Autres facteurs :

Les facteurs génétiques et environnementaux ont une influence probable lors de l'acquisition du capital osseux.

En conclusion, l'âge, l'âge par rapport à la ménopause, peut-être l'âge de la puberté et les antécédents personnels d'ostéoporose sont les principaux facteurs de risque d'une baisse de densité.

Malgré la recherche de ces facteurs, 50 % des femmes avec une densité basse n'ont aucun facteur de risque (77). Même si ces facteurs sont corrélés à une baisse de la densité osseuse, leur influence sur le dépistage individuel des femmes à risque dans une population globale reste minime.

La recherche d'autres facteurs de risque, autrement que par l'interrogatoire, fait appel au métabolisme phospho-calcique. Pour Pouillès (77), le taux de 25 OH vitamine D 3 a une certaine valeur prédictive de l'absence de risque. Pour Christiansen (16), la détermination de la masse grasse, de la calciurie, de l'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques permet dans 79 % des cas de déterminer les femmes à perte osseuse rapide.

Cette approche des facteurs de risque reste difficile car elle est multifactorielle. Derrière celle-ci se cache un problème économique : quand et pour quelles femmes faut-il faire une mesure de densité osseuse ? En effet, comme nous allons le voir, une densité osseuse basse est à l'heure actuelle le facteur de risque principal de l'ostéoporose fracturaire.

VII - Les traitements de l'ostéoporose :

Le seul traitement préventif actuel véritablement efficace est l'hormonothérapie substitutive. Les oestrogènes sont actifs sur les cellules osseuses grâce à des récepteurs de haute affinité (95). Plusieurs traitements de l'ostéoporose fracturaire ont été proposés depuis la connaissance du renouvellement osseux.

En 1979, Frost (38) a proposé une thérapeutique appelée A.D.F.R. (Activation Depression Free Repeat) dont le but est de créer un équilibre phospho-calcique positif. L'activation (Activation) est basée sur l'utilisation d'agents capables de synchroniser de nouvelles unités cellulaires de base. Ensuite il y a une phase où l'activité ostéoclastique est déprimée (Depression). Suit une phase dite libre (Free) sans thérapeutique agressive où il y a formation osseuse. Ce cycle peut être répété (Repeat) sur plusieurs mois. Les agents activateurs utilisés sont le phosphore (39), la parathormone (38), les hormones thyroïdiennes (114). Les principaux agents dépresseurs actuels sont la calcitonine et les bisphosphonates.

Une autre possibilité thérapeutique est d'augmenter la formation osseuse comme le fluor et peut-être dans l'avenir les dérivés des sels de strontium.

Le traitement idéal de l'ostéoporose fracturaire est un traitement augmentant la formation osseuse et diminuant la résorption osseuse (114). Nous disposons à l'heure actuelle de puissant inhibiteurs de la résorption osseuse comme les bisphosphonates mais nous n'avons pas d'agents suffisamment efficaces pour augmenter la formation osseuse "de novo", en respectant la qualité architecturale de l'os.

VIII - La réalisation pratique des études cliniques dans l'ostéoporose :

Ces études permettent d'évaluer une thérapeutique de l'ostéoporose dans un but préventif ou curatif. Actuellement, l'efficacité thérapeutique est jugée sur la densité minérale osseuse qui est considérée comme le principal facteur de risque des fractures. Une thérapeutique dite efficace augmente donc la densité osseuse et réduit théoriquement le nombre de nouvelles fractures. Pour la densité minérale osseuse, il faut tenir compte de la reproductibilité de la technique pour avoir un profil évolutif fiable.

Les groupes doivent être homogènes pour la race, l'âge, l'âge par rapport à la ménopause et au début de la maladie, les facteurs physiques environnementaux et toxiques, ainsi que pour les constantes biologiques et radiologiques. L'étude doit intéresser des groupes suffisants en nombre (par rapport à la recherche d'un gain théorique connu) pour permettre d'avoir un groupe placebo qui permet d'apprécier véritablement l'efficacité thérapeutique. Les études ouvertes ont beaucoup moins d'impact statistique. Pour éviter le biais de sélection de groupe, le tirage au sort est nécessaire pour l'attribution des traitements (9). Le double aveugle permet d'éviter les biais d'évaluation. L'impact de ces biais est fondamental car ceux-ci peuvent fausser les résultats obtenus.

Dans l'ostéoporose fracturaire, le but de ces thérapeutiques doit être de diminuer le taux des nouvelles fractures, d'augmenter la densité osseuse, de diminuer les facteurs de risque extra-squelettiques comme les chutes et d'être symptomatique (efficacité sur la douleur) (51). Vu l'histoire naturelle de la maladie fracturaire, ces études restent de réalisation difficile pour leur interprétation définitive.

L'ostéoporose est donc une maladie multifactorielle. Elle est responsable d'une morbidité (fractures vertébrales, des poignets) et d'une mortalité importantes (les fractures du col augmentent la mortalité de 12 à 15 % des patients atteints par rapport à ceux n'ayant pas eu de fracture) (85). Le coût social de la maladie augmente. Les traitements préventifs et curatifs qui sont donc nécessaires, sont facilités par l'apport de l'absorptiométrie biphotonique et font appel à plusieurs thérapeutiques dont les bisphosphonates.

D) L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE A RAYONS X

L'absorptiométrie biphotonique est une méthode privilégiée de la mesure du contenu minéral osseux du squelette. Cette technique permet d'améliorer la prise en charge de l'ostéoporose. Toutefois, après plus de dix ans d'utilisation, l'intérêt de cette mesure reste encore à préciser.

I - Rappels techniques :

1) Principe de la mesure :

Il s'agit de déterminer la masse osseuse au sein d'un système comprenant l'os (donc l'hydroxyapatite), les tissus mous et la graisse. On se fonde sur l'étude de l'atténuation d'un faisceau de rayons X traversant le système. Cette atténuation varie en fonction de l'énergie des photons. En théorie, comme nous avons un système à trois inconnues (os, tissus mous et graisse), il faudrait trois énergies de photons pour obtenir la résolution de ce système. En pratique, la résolution d'un tel système s'avère mal conditionné mathématiquement. Il faut donc créer un système stable de deux équations à deux inconnues en rassemblant sous un même paramètre la graisse et les tissus mous. On utilise alors pour résoudre ce système deux énergies de photons. Ce regroupement graisse et tissus mous entraîne une erreur systématique ; on estime que l'association graisse tissus mous a une épaisseur constante au site de mesure intéressée. Cette région située autour du site de mesure est bien sûr supposée non minéralisée. Cette mesure est appelée ligne de base. La méthode de détermination de la ligne de base est un élément clef de la reproductibilité de la mesure (53).

2) Sources émettrices :

Dans le cas de l'absorptiométrie biphotonique à Rayons X, les rayonnements utilisés proviennent d'un tube émetteur de Rayons X

à la différence de l'absorptiométrie monophotonique à Iode radio-actif ou biphotonique à Gadolinium. Pour obtenir une bonne discrimination entre tissus mous, graisse et os, on utilise un système de filtration. Grâce à ce système (59), on divise le spectre de Rayons X en deux pics : un pic de basse énergie et un de haute énergie. Il s'agit donc d'une absorptiométrie double énergie à Rayons X, d'où l'abréviation souvent utilisée D.E.X.A.

Pour l'appareil de mesure dont nous disposons, un LUNAR D.P.X., le filtre est une terre rare, le Césium, permettant d'obtenir un pic de photons à 38 Kev et un à 70 Kev (93).

3) Détecteurs :

Il s'agit de sondes à Iodure de sodium, soit unique, soit multiples.

4) Calibration :

L'énergie des photons provenant du générateur à Rayons X dépend de nombreux facteurs : tension du tube, température de l'anode, vieillissement du tube... Il faut donc effectuer régulièrement (quotidiennement sur l'appareil LUNAR) une calibration à l'aide d'un fantôme fourni par le constructeur. De plus, pour assurer une meilleure qualité de la mesure et surtout vérifier l'absence de dérive de celle-ci, il est nécessaire d'en contrôler la constance par la mesure d'un fantôme ayant une quantité connue d'hydroxyapatite.

5) Dose délivrée :

Grâce à l'utilisation de filtres, la dose délivrée est très faible. Pour l'appareil LUNAR, elle est de 0,9 millirems environ. L'irradiation est toujours inférieure à 10 millirems (94), ce qui explique la possibilité de répéter les examens sans risque radique.

6) Résolution spatiale :

L'image obtenue a des qualités assez éloignées de celles des radiographies standard. Il faut espérer que les nouveaux détecteurs permettront une résolution supérieure pour visualiser les calcifications vasculaires et les phénomènes arthrosiques.

La visualisation du col fémoral reste difficile étant donné la sphéricité de celui-ci. Toutefois, l'absorptiométrie biphotonique à Rayons X assure une image de qualité supérieure par rapport aux autres types d'absorptiométrie (76).

II - Réalisation d'un examen :

1) Mise en place du patient :

a) Rachis lombaire antéro-postérieur :

Le patient est en décubitus dorsal, jambes surélevées de façon à atténuer la lordose lombaire. L'examen dure entre sept et dix minutes.

b) Col fémoral :

Il faut effectuer une rotation interne de 20° pour compenser l'antéversion du col fémoral. La durée de l'examen est un peu plus rapide.

c) Rachis lombaire latéral :

Il est difficile, tout du moins pour l'appareil dont nous disposons, d'effectuer des mesures fiables sur le rachis latéral. En effet, le positionnement est difficilement reproductible d'un examen à l'autre. L'interprétation des résultats est gênée par les superpositions costales et iliaques. Seule la troisième vertèbre lombaire (L3) peut alors être correctement analysée.

2) Obtention des résultats :

Trois types de résultats sont obtenus : la surface osseuse examinée (en centimètres carrés : cm²), le contenu minéral (en grammes) et la densité minérale osseuse (en grammes par centimètre carré : g/cm²). La densité minérale osseuse (DMO ou BMD pour Bone Mineral Density) est le type d'expression le plus fréquent des résultats. Ces résultats sont comparés aux courbes de normalité effectuées dans chaque centre à partir d'un groupe représentatif de la population appariée en sexe et en âge.

a) Intérêt de la mesure de la densité minérale osseuse :

Cette mesure s'explique par le fait que la résistance de l'os est en relation avec la masse osseuse. Le contenu minéral osseux explique 75 à 90 % de la résistance osseuse (74, 94). Cette relation est exponentielle, expliquant qu'une petite erreur de mesure de densité entraîne une erreur plus importante dans l'estimation de la résistance osseuse (99). Les micro-fractures trabéculaires du fémur augmentent exponentiellement quand la densité minérale osseuse décroît (96). C'est un facteur quantitatif mais pas qualitatif ce qui explique l'insuffisance de la densitométrie. D'autres facteurs interviennent dans les phénomènes de résistance osseuse : facteurs physico-chimiques (taille du cristal d'hydroxyapatite), facteurs neurologiques, musculaires, pharmacologiques, hormonaux (parathormone, calcitonine...) et environnementaux (96).

En conclusion, la densité osseuse est le facteur prédictif le plus fort du risque fracturaire par rapport à l'âge, la taille et le poids (96). Dans l'étude de Watts (125), 92 % des patients ayant de nouvelles fractures vertébrales faisaient partie des 50 % de patients ayant la densité minérale osseuse lombaire la plus faible à l'entrée

dans l'étude. Mais elle ne permet pas à elle seule de préjuger de la solidité osseuse.

b) Le Z-score :

C'est le résultat le plus utilisé actuellement. Il prend pour référence la valeur moyenne théorique de densité osseuse pour l'âge et le sexe (75). Il correspond à l'écart pour l'âge par rapport à la normale. Il s'exprime en nombre de déviations standard (DS). Un Z-score inférieur à deux écarts-types définit la population à haut risque d'ostéoporose maladie (13).

c) Le T-score :

Il prend pour référence la valeur moyenne de densité osseuse de l'adulte jeune, c'est-à-dire la valeur du "Peak Bone Mass" (75) (c'est le pic maximum de masse osseuse). Il permet d'évaluer le risque fracturaire absolu. Vu son absence de valeur discriminante au-delà d'un certain âge, il n'est pas utilisé en pratique courante. La population étudiée est à haut risque ostéoporotique si le T-score est inférieur à 3 écarts-types par rapport au pic osseux de la maturité.

d) Le seuil fracturaire :

Il s'agit d'un seuil théorique en-dessous duquel le squelette n'assure plus ses fonctions de soutien : il existe donc un risque majeur d'ostéoporose fracturaire. C'est une définition d'ordre statistique correspondant à un gradient de risque défini par rapport à une population (26). Il dépend de la population étudiée et des appareils de mesure. Pour certains auteurs, c'est la valeur la plus haute obtenue chez 80 % des patients atteints de tassements vertébraux. Pour Ribot, sa valeur est de 0,78 g/cm² au rachis lombaire avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 83 % (75, 76). Ce seuil fracturaire a un intérêt statistique et doit être considéré comme un facteur de risque

(99). Il détermine la probabilité d'une future maladie à laquelle il est associé (90).

3) Suivi densitométrique :

a) Reproductibilité :

La reproductibilité dépend de facteurs techniques et humains. Elle peut s'exprimer par le coefficient de variation (CV) selon l'équation : $CV = \frac{DS \times 100}{m}$ en %.

m

DS est la déviation standard et m la moyenne des mesures faites chez un même individu.

La reproductibilité de l'absorptiométrie biphotonique est estimée de 1 à 2 % (40, 51), sa valeur est proche de 1 % pour le rachis lombaire pour les sujets jeunes sans phénomène susceptible de donner une mauvaise définition de l'image obtenue (arthrose, calcifications artérielles). Pour le fémur, la précision est de 1,7 à 2,3 % (76). La reproductibilité reste moins bonne chez les patients ostéoporotiques.

b) Fréquence des examens :

La variation entre deux examens n'est appréciable que si les moyennes des deux examens sont statistiquement significativement différentes, le calcul s'effectuant en connaissant le coefficient de variation de la technique employée (102). Dans l'ostéoporose, le coefficient est de 0,017 g/cm² (2,6 %). Une variation de la densité devra être supérieure ou égale à 0,031 g/cm² soit 4 à 5 % de la densité minérale osseuse pour être détectée significativement (75). La perte osseuse post-ménopausique est estimée à 2 % par an (40).

4) Limites de la mesure :

a) Liées au patient :

- * l'obésité entraîne une atténuation des photons et nécessite un réglage particulier de l'appareil.

- * le positionnement du patient doit être rigoureux, encore plus pour le col fémoral où la morphologie de celui-ci est aussi une source d'erreurs importantes. Il n'est pas toujours facile de déterminer de façon reproductible la zone de mesure, malgré les directives données par les constructeurs. Il faut également tenir compte de la taille du patient pour le calcul des résultats.

- * l'existence d'une arthrose lombaire, d'une ostéophytose, d'une scoliose et de calcifications vasculaires augmentent de façon artificielle la mesure de la densité osseuse. En effet, le rayonnement étant postéro-antérieur, il prend en compte l'arc postérieur et toute masse calcique projetée sur le rachis. Les séquelles de laminectomie ne peuvent être exploitées avec les logiciels habituels (102).

- * il vaut mieux exclure des calculs les vertèbres tassées qui augmentent faussement la densité osseuse en raison de la diminution de la surface vertébrale.

- * les objets métalliques, opaques aux rayons sont à enlever. Les patients ayant des plaques d'ostéosynthèse lombaire ne peuvent bénéficier de l'examen.

- * les examens récents avec produit de contraste digestif, les examens isotopiques nécessitent un délai avant la réalisation de l'absorptiométrie. Certains constructeurs, comme LUNAR, préconisent de ne pas se fier à la mesure du rachis lombaire après 65 ans. La mesure de la densité osseuse latérale a été envisagée : malgré l'existence de bras rotatifs, le positionnement du patient n'est pas

toujours facile. De plus, les superpositions costales et iliaques gênent la mesure et rendent cette mesure non fiable pour l'instant.

b) Liées à l'appareil :

L'utilisation de fantômes de qualité permet de s'assurer en partie du bon fonctionnement de l'appareil et de sa stabilité à long terme. Ces contrôles de qualité doivent être effectués quotidiennement si possible. Bien sûr ils ne permettent pas d'apprécier la dérive brusque des tubes émetteurs et/ou des détecteurs.

c) Site de mesure :

La valeur obtenue de contenu minéral osseux n'est valable que pour la zone mesurée : la mesure du rachis lombaire n'a de valeur prédictive que pour le risque de tassement vertébral (31). Il existe donc une spécificité de site (74, 98) due au fait que la perte osseuse n'est pas la même à tous les sites. Pour Ross, une différence de densité minérale osseuse lombaire de 2 déviations standard est associée à un taux de 2,2 à 4,1 pour les fractures non vertébrales et de 3,6 à 8,1 pour les fractures vertébrales, ce qui est en faveur d'une spécificité de site.

III - Indications de l'absorptiométrie biphotonique :

1) L'ostéoporose :

C'est l'indication la plus fréquente et la plus étudiée.

a) L'ostéopénie densitométrique :

C'est le principal facteur de risque de la maladie ostéoporotique (99). La densité minérale osseuse basse peut aider à la prescription d'une hormonothérapie substitutive (51, 21) en péri-et post-ménopause chez les femmes hésitant à débiter une hormonothérapie substitutive. Rubin et Cummings (104) ont montré que les femmes ayant une densité basse sont cinq fois plus motivées pour

débuter un traitement hormonal. De plus, il existe alors chez ces patientes une prise en compte du risque des chutes avec modification du comportement vis à vis des sports à risque.

En cas de suspicion radiologique de "déminéralisation" avec aspect de faux tassements vertébraux, comme dans la maladie de Scheuerman, un examen densitométrique peut permettre d'affirmer ou non le diagnostic d'ostéopénie (102, 63, 46).

Le dépistage familial des filles de mère ostéoporotique est une indication potentielle si elle trouve son aboutissement dans une thérapeutique adaptée.

La densitométrie osseuse permet aussi le suivi et le diagnostic des patientes diminuant rapidement leur densité ("fast looser") par rapport à celles qui évoluent plus lentement ("slow looser") (16, 46). La mesure de densité osseuse doit aider au diagnostic des sujets à risque élevé, c'est-à-dire ceux qui vont atteindre le seuil fracturaire avant 65 ans (107).

b) Valeur de la densité minérale osseuse par rapport au seuil fracturaire :

Cette valeur n'est pas d'ordre diagnostique mais pronostique dans l'appréciation du risque fracturaire (90, 99). Le risque de fracture augmente avec la diminution de densité osseuse. Une baisse d'une déviation standard par rapport à la moyenne équivaut à une augmentation de 50 à 100 % du risque vertébral fracturaire (46). Mais cette valeur ne permet pas à elle seule de préjuger de la solidité osseuse même si le contenu minéral osseux explique 75 à 90 % de la résistance d'un os (74). Pour Ross (97), la prévalence de l'ostéoporose vertébrale est inversement proportionnelle à la densité osseuse. Plus de 90 % des individus qui ont un nouveau tassement vertébral ont une densité osseuse sous le seuil fracturaire.

c) L'ostéoporose fracturaire vertébrale :

Dans l'ostéoporose fracturaire vertébrale, les densités osseuses sont de façon systématiquement significative abaissées par rapport aux témoins de même âge (74).

La densité osseuse lombaire est inférieure à 1,5 DS dans l'ostéoporose vertébrale par rapport à la population saine (75).

La densité osseuse est diminuée de 20 % lors du diagnostic de fracture (96).

La densité osseuse est abaissée là où prédomine l'os trabéculaire : rachis lombaire, triangle de Ward (- 20 %) et grand trochanter (- 16 %). (75).

La reproductibilité de la mesure est moins fiable chez les sujets ostéoporotiques que chez les sujets sains (76) et ceci d'autant plus qu'il existe des tassements vertébraux qui sont à exclure de la mesure.

Le risque de nouvelle fracture est multiplié par 1,5 voire 2 pour une diminution d'une DS (74). En cas de diminution de 2 DS, le risque d'une nouvelle fracture augmente de quatre à six fois. La présence de deux fractures ou plus augmente douze fois le risque fracturaire (101). L'ostéoporose fracturaire vertébrale, sauf en cas d'études cliniques ou de traitements appropriés, n'est pas à considérer comme une indication absolue d'absorptiométrie : le diagnostic est connu, les résultats risquent d'être faussés s'il existe des tassements vertébraux lombaires. Toutefois, cela reste une aide précieuse pour quantifier l'atteinte et permettre le suivi thérapeutique, à condition de ne pas répéter trop fréquemment les examens et de les effectuer sur le même appareil. En effet, il existe des différences de valeur de seuils fracturaires entre les différents appareils (Norland = Hologic = Sophos = Lunar - 20 % environ).

d) Les différents sites habituels de mesure dans l'ostéoporose :

- le rachis lombaire : son étude permet d'étudier l'atteinte osseuse trabéculaire. Les vertèbres les plus fréquemment étudiées sont L2, L3, L4. Quand on mesure L1, il faut savoir qu'elle a une densité toujours plus basse que les autres (102). La mesure de L5 est difficile car elle est souvent encastrée et est le siège de remaniements arthrosiques. Il faut dans la mesure du possible exclure les vertèbres trop tassées de la mesure (stade 2 et 4 du score de Meunier).

- le col fémoral : son étude permet d'étudier préférentiellement l'os cortical mais aussi l'os trabéculaire. Trois zones sont mesurées :

* le trochanter et le triangle de Ward (zone de 2 à 3 cm²) sont des zones d'os trabéculaire. Pour l'appareil LUNAR, la position du rectangle du col fémoral se fait spontanément sur la zone la moins dense. Les déterminations du triangle de Ward et du grand trochanter sont très variables selon les constructeurs. La valeur obtenue en région trochantérienne est significativement plus basse chez les femmes ostéoporotiques ayant des fractures vertébrales que chez les femmes ayant des fractures du col (37).

* le col fémoral est une zone d'os cortical.

On trouve ces trois données dans la feuille de résultat global ; en pratique seule la valeur du col est rendue sur l'interprétation.

2) Autres indications :

Dans l'hyperparathyroïdie asymptomatique, les résultats de densité osseuse peuvent guider la décision thérapeutique (102, 46).

Dans l'anorexie mentale, les pathologies endocriniennes (dysthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme) et les pathologies osseuses déminéralisantes autres que l'ostéoporose (ostéomalacie, dysglobulinémie), l'intérêt des mesures reste à préciser. Au cours des dysthyroïdies, plusieurs études ont mis en évidence le retentissement osseux secondaire à l'opothérapie substitutive. Il semble exister une atteinte préférentielle de l'os cortical (en rapport avec une augmentation de la résorption osseuse) entraînant un retentissement durable comparé à l'atteinte trabéculaire qui, elle, se corrige à la deuxième année de traitement substitutif (120).

L'état osseux des patients recevant une corticothérapie et/ou des traitements immuno-suppresseurs (greffes, hémopathies) peut être suivi grâce à l'absorptiométrie.

Ces indications potentielles seront de plus en plus nombreuses si l'on dispose de traitements préventifs efficaces des différents types d'ostéopénies.

3) Quelques réflexions concernant la densitométrie :

C'est un examen facilement réalisable, sans risque radique mais demandant une technique parfaite de la part du réalisateur. En effet, une variation de quelques millimètres, dans la délimitation de la zone à étudier, modifie la valeur obtenue et explique ainsi le suivi parfois difficile à long terme des patients.

Un des buts de la densitométrie est d'entraîner une réflexion du patient sur son statut osseux, surtout chez la femme en péri-ménopause, de manière à aider à une prise en charge thérapeutique.

Cet examen n'est pas reconnu par les autorités ministérielles et donc non remboursé suite au rapport de l'agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (26). Pourtant,

la densité osseuse est un facteur de risque majeur de l'ostéoporose fracturaire.

Enfin, l'idéal serait les appréciations qualitative et quantitative de la perte osseuse, cet objectif n'étant pas actuellement réalisable. L'atteinte qualitative expliquerait alors l'existence d'ostéoporoses à densité calcique normale (2).

En conclusion, la densitométrie osseuse réalisée dans de bonnes conditions techniques est un examen utile, soit pour préciser un diagnostic soit pour aider à un suivi thérapeutique. L'utilité de cet examen repose sur le fait qu'il existe une forte relation entre la fracture (l'événement) et la densité minérale osseuse (le facteur de risque) (98).

L'ostéoporose a évolué grâce à la densitométrie ; elle permet un diagnostic plus précoce et surtout un suivi en cas d'ostéopénie. En effet, en cas de Z-score inférieur à deux déviations standard, le risque d'ostéoporose maladie est majeur.

Il faut espérer que l'utilisation rationnelle et optimale de la densitométrie osseuse, adaptée à nos thérapeutiques, permettra d'en faire un examen à part entière utile aux patients et aux médecins et reconnu par les autorités ministérielles.

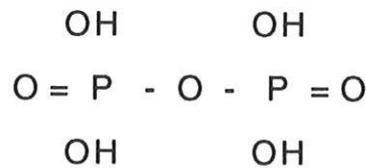
E) LES BISPHOSPHONATES

I - Historique :

Les études sur les polyphosphates et les pyrophosphates inorganiques ont abouti au développement d'une nouvelle classe thérapeutique : les bisphosphonates.

Les polyphosphates, découverts en 1930, empêchent la précipitation du carbonate de calcium et sont utilisés dans l'industrie pour éviter les dépôts calcaires des canalisations (31).

A partir du concept qu'il existait un phénomène empêchant tous les tissus collagéniques de se minéraliser, il a donc été recherché des inhibiteurs de la minéralisation. Ces inhibiteurs sont les pyrophosphates inorganiques découverts par Fleisch il y a 30 ans. Ils sont caractérisés par la liaison Phosphore - Oxygène - Phosphore. Leur formule chimique est la suivante :



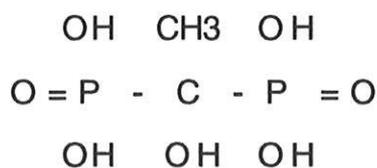
Ils sont présents dans le plasma, la salive, l'urine et les liquides synoviaux (28). Ils inhibent la cristallisation du phosphate de calcium, la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et ralentissent la transformation du phosphate de calcium amorphe en forme cristallisée (28, 29, 35). Ils sont rapidement hydrolysés par les phosphatases alcalines et les phosphatases acides lysosomiales (31). Ils ne peuvent donc être utilisés en thérapeutique à cause de ces phénomènes d'hydrolyse trop rapide.

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques capables de résister à l'hydrolyse enzymatique. Ils peuvent donc être utilisés en thérapeutique grâce à leur principale action osseuse : action anti-résorptive.

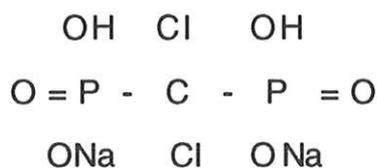
II - Les formules chimiques des principaux bisphosphonates :

Ils ressemblent aux polyphosphates mais leur structure de base est caractérisée par l'existence d'un atome de carbone à la place de l'atome d'oxygène : P - C - P. Cette structure leur confère une résistance à l'hydrolyse enzymatique. Il existe actuellement trois générations de bisphosphonates nés des modifications des chaînes latérales. L'Etidronate et le Clodronate appartiennent à la première génération, le Pamidronate à la deuxième et le Tiludronate à la troisième.

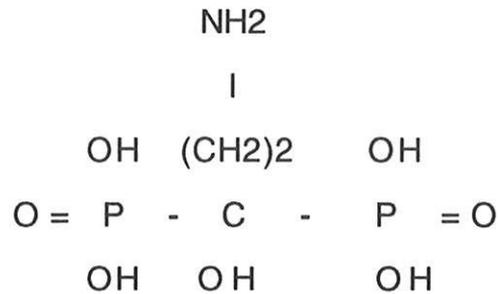
L'Etidronate de sodium (EHDP ou 1 hydroxyéthylidène 1-1 bisphosphonate) est commercialisé sous le nom de Didronel* (laboratoires Procter et Gamble Pharmaceutical) :



Le Clodronate de sodium (Cl₂ MDP ou dichlorométhylène bisphosphonate) est commercialisé sous le nom de Clastoban* (laboratoires Roger Bellon) :

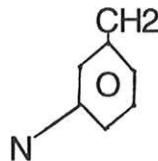
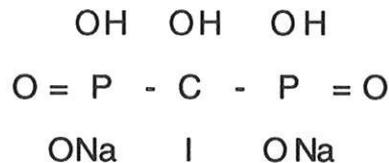


Le Pamidronate de sodium (APD : 3 amino-1 hydroxypropylidène-1-bisphosphonate) est commercialisé sous le nom d'Arédia* (laboratoires Ciba-Geigy) :



La troisième génération se caractérise par l'adjonction de structures cycliques.

Le Tiludronate de sodium (chlordiphénylthiométhylène bisphosphonate) n'est pas encore commercialisé :



L'affinité des bisphosphonates sur le cristal hydroxyapatite est liée à la structure P - C - P.. Les composés contenant la structure C - P ou P - C - C - P sont moins actifs voire inactifs (31, 29) car probablement hydrolysés rapidement par les enzymes. L'adjonction d'atomes de carbone jusqu'à 9 entraîne une augmentation de l'activité (31). L'adjonction d'un groupe hydroxyl sur le carbone numéro 1 augmente sa puissance.

Les modifications successives de structure sur les liaisons latérales modifient leurs effets physico-chimiques et leur bio-disponibilité (45). Le but est d'obtenir des bisphosphonates à activité anti-résorptive majeure et à risque faible d'ostéomalacie, sans trop

freiner la formation osseuse (12). Le problème des nouveaux bisphosphonates est leur devenir à long terme dans le tissu osseux à cause de leur rémanence puisque ces produits ne sont pas hydrolysés. De nouveaux composés sont à l'heure actuelle en cours d'étude pour privilégier l'efficacité anti-résorptive de ces produits.

Malgré leurs indications thérapeutiques différentes, l'Étidronate et le Clodronate sont les deux bisphosphonates les plus anciennement étudiés *in vitro* et chez l'animal avec comparaison des résultats obtenus aux pyrophosphates inorganiques physiologiques.

III - Les mécanismes d'action des bisphosphonates :

Nous allons successivement envisager les effets physico-chimiques des bisphosphonates, leurs effets sur la calcification des tissus mous et durs, leurs effets sur la résorption osseuse, leurs effets biochimiques et leur métabolisme. La compréhension de ces mécanismes permet d'expliquer leurs indications thérapeutiques et tout particulièrement leur utilité dans l'ostéoprose.

1) Effets physico-chimiques :

Leurs effets sont nombreux et sont secondaires à leur haute affinité pour le cristal d'hydroxyapatite. Ils inhibent la précipitation du phosphate de calcium (28, 29, 31, 49, 106), ils bloquent la transformation du calcium amorphe en hydroxyapatite (35), ils ralentissent l'agrégation et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite (29, 106), ils transforment les cristaux en un état colloïde (phénomène appelé "peptisation") et ils inhibent la formation et l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium (28, 29, 31). La compréhension de ces différents mécanismes a permis une meilleure étude de l'homéostasie calcique.

Les études de liaison des bisphosphonates avec les cristaux d'hydroxyapatite se font à pH variable et à différents degrés de température : la liaison augmente avec la température (maximale à 37°) et varie avec le pH (maximale à pH 7,4) (49). Les pyrophosphates inorganiques se lient au cristal d'hydroxyapatite de façon plus forte que l'Étidronate qui se lie lui-même de façon plus forte que le Clodronate (49). Ce mécanisme peut être expliqué par deux hypothèses : soit l'Étidronate occupe plus de place sur les sites de liaison soit il existe de nombreux sites de liaison pour les pyrophosphates. Par contre, l'affinité des sites de liaison est supérieure pour l'Étidronate par rapport aux pyrophosphates et par rapport au Clodronate ; la capacité de l'Étidronate pour déplacer les pyrophosphates de leur site de liaison est nettement supérieure (28, 30, 49). La liaison des bisphosphonates avec l'hydroxyapatite entraîne une libération d'orthophosphates et une adsorption de calcium par les cristaux expliquant leurs effets inhibiteurs sur la croissance des cristaux (28, 30, 35, 49). Ces résultats suggèrent que les bisphosphonates interfèrent donc par un effet direct et par un effet régulateur sur les pyrophosphates. La rapidité de cette liaison sur le cristal d'hydroxyapatite suggère que les pyrophosphates et les bisphosphonates se lient de façon prédominante sur la surface des cristaux (28).

Les bisphosphonates agissent aussi en bloquant la transformation du phosphate calcique amorphe en hydroxyapatite sans inhiber pour autant la formation initiale d'hydroxyapatite : leur mode d'action est similaire aux pyrophosphates, c'est-à-dire une inhibition des phénomènes de nucléation secondaire et d'agrégation des noyaux cristallins d'hydroxyapatite (106). De plus, ils inhibent la dissolution de l'hydroxyapatite (39) en modifiant l'incorporation du calcium : ce phénomène a été étudié en comparant l'état structural des cristaux

d'hydroxyapatite entre plusieurs solutions contenant soit des bisphosphonates soit un contrôle (monophosphate). Leurs effets physico-chimiques sont nombreux mais montrent la haute affinité des bisphosphonates pour le cristal d'hydroxyapatite et leur effet inhibiteur puissant sur la croissance des cristaux.

2) Effets sur la calcification des tissus mous :

Il y a en fait une étroite relation entre l'inhibition de la croissance du cristal osseux in vitro et les effets des bisphosphonates in vivo. Ils inhibent les calcifications des tissus mous obtenues expérimentalement. Ils empêchent la formation des calcifications aortiques et rénales chez le rat induites par de fortes doses de vitamine D 3 (31, 30). Par contre, à très fortes doses, les bisphosphonates peuvent eux-mêmes induire des phénomènes locaux de minéralisation aux sites d'injection ; la nature du minéral déposé n'est pas connue (31). Ils inhibent aussi la précipitation de phosphate de calcium et d'oxalate de calcium des calculs vésicaux (30).

3) Effets sur la minéralisation des tissus durs :

Les bisphosphonates préviennent la minéralisation normale des tissus durs. Chez les animaux en cours de croissance, l'Etidronate peut inhiber la minéralisation cartilagineuse et osseuse, à des doses précises (souvent supérieures à 1 milligramme (mg)/kg/jour) et en fonction du temps d'administration du traitement (52). Les effets sont réversibles si l'administration est discontinuée (52). L'administration de l'Etidronate à 5 mg/kg/jour en sous-cutané chez des chiens adultes pendant un an entraîne des troubles de la minéralisation. A l'arrêt du traitement, la minéralisation apparaît de nouveau trois mois après mais les liserés ostéoïdes restent épaissis pendant sept mois après l'arrêt du traitement (32). Ces troubles de la minéralisation s'accompagnent d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium,

phénomène secondaire au trouble de la minéralisation (30, 106). A doses intermédiaires avec l'Etidronate, la minéralisation est sélectivement inhibée mais la production de la matrice est diminuée (30). Chez les poulets traités par Etidronate, il existe un épaissement de la zone épiphysaire visible aux Rayons X, comme en cas de déficit en vitamine D. Histologiquement, les lésions diffèrent de l'atteinte carencielle par l'existence de cellules hypertrophiques (31). Des chats adultes ont été traités avec de fortes doses d'Etidronate. A la dose de 500 mg/kg/jour les chats décèdent avec insuffisance rénale. A la dose de 50 mg/kg/jour pendant 6 semaines, les biopsies osseuses révèlent une ostéomalacie (47, 49, 103, 106). Les effets inhibiteurs sur l'os apparaissent à des doses plus faibles que pour le cartilage.

Il n'existe pas de corrélation entre les effets des bisphosphonates sur la minéralisation *in vivo* et sur l'inhibition de la cristallisation *in vitro*. L'Etidronate possède ces deux actions alors que le Clodronate qui est actif *in vitro* sur la cristallisation nécessite des doses dix fois plus élevées que l'Etidronate *in vivo* pour inhiber la minéralisation. Cela suggère un mécanisme d'action partiellement différent peut-être par le biais des protéoglycans (31).

4) Effets sur la résorption osseuse :

Ils inhibent profondément la résorption osseuse ; cet effet explique leurs indications thérapeutiques. Le mécanisme de cette inhibition reste mal connu.

a) Etudes chez l'animal :

Les bisphosphonates sont efficaces à des concentrations faibles de l'ordre de 10^{-7} Moles (30).

Chez des souris en phase de croissance, à doses supérieures à 10 mg/kg/jour, on obtient des modifications du squelette ressemblant aux souris ayant une ostéopétrose létale (30, 88). Les os

sont étroits, denses, déformés avec des cavités médullaires contenant du cartilage. Chez les chiens, à fortes doses, le nombre de fractures costales et dorsales augmente.

Les actions de l'Etidronate sur la formation et la résorption osseuses dépendent des doses reçues. Chez les rats Sprague - Dawley, en dix à trente jours de traitement aux doses de 2 à 10 mg/kg/jour, la formation et la résorption osseuse sont diminuées. Aux doses de 0,2 à 0,4 mg/kg/jour, la résorption est diminuée sans atteinte de la formation (64). Des résultats similaires ont été retrouvés chez des chiens Beagle adultes traités par Etidronate pendant un à deux ans. Aux doses de 2 à 10 mg/kg/jour en sous-cutané, la résorption est diminuée et la minéralisation bloquée avec augmentation des liserés ostéoïdes. A faibles doses (0,1 à 0,5 mg/kg/jour), on note une diminution des espaces de résorption sans modification des liserés ostéoïdes (32). L'Etidronate ralentit la perte osseuse secondaire à l'ostéoporose d'immobilisation chez les rats (10, 55). Ce même phénomène est retrouvé dans les ostéodystrophies rénales expérimentales (31). Ce mécanisme d'inhibition existe aussi bien chez les animaux en phase de croissance que chez les animaux adultes. Il explique l'efficacité thérapeutique des bisphosphonates, à condition d'utiliser la dose optimale efficace sur la résorption sans altération de la minéralisation. Les nouveaux bisphosphonates possèdent cette dissociation d'action.

b) Etudes cellulaires sur l'inhibition de la résorption osseuse :

Les effets physico-chimiques sur le cristal d'hydroxyapatite n'expliquent pas l'inhibition de la résorption osseuse. D'autres mécanismes en particulier cellulaires interviennent dans leur action.

Des doses de bisphosphonates de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ inhibent la libération de calcium marqué des os traités par liposaccharides. A fortes doses, l'inhibition de la résorption est importante et se traduit par une diminution du calcium marqué. On observe in vitro deux types de dégénérescence ostéoclastique : fragmentation ou destruction totale des noyaux. Le mécanisme n'est pas connu : inhibition des phénomènes de transport intra-cellulaires, blocage de la libération du calcium par les mitochondries (103). Les ostéoclastes anormaux sont plus nombreux avec le Clodronate qu'avec l'Etidronate : le Clodronate se lie moins au cristal d'hydroxyapatite et se concentre plus dans les ostéoclastes (103). Pour Rowe, les bisphosphonates n'ont pas d'action sur les autres cellules en culture. En fait, la fixation de l'ostéoclaste sur la matrice osseuse est l'élément fondamental : cette fixation se fait dans un milieu acide, les ostéoclastes mobilisant le minéral osseux par le transport des ions H^+ . L'Etidronate, en soixante-douze heures de traitement, diminue la capacité de fixation de l'ostéoclaste de 30 à 40 % (11). Les bisphosphonates bloquent la pompe à protons avec réduction de l'accumulation des protons par les ostéoclastes. Les ostéoclastes de poulet ont une inhibition de leur activité dose dépendante (11) : elle est inhibée de 50 % avec 1,5 μmol d'Etidronate.

Les bisphosphonates ont aussi une action antimétabolite avec diminution de la synthèse protéique des ostéoclastes visualisée par la diminution de l'incorporation de la leucine tritiée (11). En fait, les bisphosphonates agissent aussi sur les fibroblastes en diminuant leur synthèse protéique (11) : il n'y a donc pas une sélectivité pour l'ostéoclaste en lui-même, mais la forte avidité des bisphosphonates pour l'os leur confère une sélectivité pour les ostéoclastes. Pour Papapoulos (71), il y aurait une diminution de la

transformation ou de la différenciation terminale du précurseur ostéoclastique, les bisphosphonates exerçant leur action après la mitose.

Plus récemment, Sahni (108) a mis en évidence une action sur les ostéoblastes qui agissent ensuite sur les ostéoclastes. Le clone cellulaire CRP 10/30 a des caractères d'ostéoblastes différenciés et stimule les ostéoclastes. Si on incorpore des bisphosphonates à ce clone cellulaire et que ce clone soit mis en présence d'ostéoclastes, on inhibe la résorption osseuse. Si on incorpore des bisphosphonates aux ostéoclastes, ceux-ci en présence de cellules du clone CRP 10/30 n'ont pas d'inhibition osseuse évidente (108). Les bisphosphonates sont donc partiellement actifs par un facteur de stimulation synthétisé par les ostéoblastes : leur longue rémanence dans le tissu osseux peut expliquer leur action sur les ostéoblastes.

Le mécanisme de l'inhibition de la résorption osseuse est complexe faisant intervenir des mécanismes directs et indirects par stimulation des ostéoblastes. Cette approche indirecte peut être le début d'une nouvelle voie thérapeutique par la meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et hormonaux.

Le fait que les bisphosphonates agissent sur différents types de cellules explique aussi en partie leur efficacité sur les cellules néoplasiques osseuses.

5) Effets biochimiques :

Ils sont nombreux mais n'expliquent pas l'effet inhibiteur de la résorption osseuse. Ils interviennent sur la formation de l'AMP cyclique sans que cet effet soit corrélé à l'augmentation de la résorption osseuse (31).

Le clodronate et l'Etidronate à un moindre degré diminuent la consommation de glucose et la production d'acide lactique

(31). Etant donné que l'acide lactique est susceptible d'intervenir dans les mécanismes de résorption osseuse, la diminution de l'acide lactique pourrait participer à l'inhibition de la résorption osseuse. Cette explication n'est pas vraie pour les bisphosphonates à longue chaîne qui augmentent la production d'acide lactique (31), mais qui sont pourtant de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse.

Les prostaglandines, en particulier la prostaglandine E2, stimulent la résorption osseuse. Ohya (67) a donc recherché par leur intermédiaire un possible mécanisme de l'inhibition de la résorption osseuse. La libération de prostaglandine E2 n'est pas modifiée par l'adjonction de bisphosphonates aux cellules osseuses de la calotte crânienne des rats. "L'epidermal growth factor" connu pour augmenter la synthèse de prostaglandine E2 a été utilisé pour traiter des souris avec études des cellules de la calotte crânienne. Les bisphosphonates sur ce système cellulaire soit augmentent soit diminuent soit n'ont pas d'effet sur la libération de prostaglandine sans qu'il puisse être possible d'établir une relation avec les doses. Enfin, les bisphosphonates donnés un vivo diminuent la production de prostaglandines, suggérant un effet partiel in vivo, non corrélé toutefois à l'intensité de l'inhibition de la résorption osseuse. Les prostaglandines n'ont donc que peu d'action sur les phénomènes de résorption osseuse induits par les bisphosphonates.

Les effets de l'Etidronate ont été étudiés in vitro sur des macrophages de cochons d'Inde pour apprécier leur rôle sur la libération d'interleukine 1 stimulant la résorption osseuse (1). Sur le système de macrophages mis seuls en culture, l'Etidronate n'induit pas la production d'interleukine à la concentration de 1 mg/ml. Si les macrophages sont stimulés par des dipeptides, l'Etidronate augmente la production d'interleukine 1 à faibles doses et l'inhibe à fortes doses.

Les fortes doses d'Etidronate diminuent l'adhérence des macrophages. Il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats obtenus in vitro, sur les modèles in vivo. Ces mêmes constatations sur l'absence d'action sur la production d'interleukine 1 ont été retrouvées par Evequoz. Les bisphosphonates entraînent une augmentation de la prolifération des chondrocytes peut-être par une action membranaire (27). Les bisphosphonates auraient peut-être une action hypocholestérolémiant (31) mais cet effet n'est pas retrouvé par tous les auteurs.

6) Les autres effets :

Avec les bisphosphonates, il y aurait une tendance à la diminution du poids des animaux retrouvée par certains auteurs (88). Chez l'animal, les fortes doses d'Etidronate diminuent l'absorption intestinale de calcium en diminuant la formation du 1.25 dihydroxycholécalférol (31, 106, 5). Par contre, de faibles doses d'Etidronate augmentent la formation du 1.25 dihydroxycholécalférol. L'effet à fortes doses peut être expliqué par un mécanisme indirect secondaire au blocage de la minéralisation (31) avec diminution de la synthèse du 1.25 par atteinte de la 1 alpha hydroxylase rénale (106). Ce phénomène est secondaire à une atteinte des mitochondries qui synthétisent du 24.25 dihydroxycholécalférol à la place du 1.25 dihydroxycholécalférol (3, 5). Ce blocage de la synthèse du 1.25 dihydroxycholécalférol par l'Etidronate est renforcé par le fait que chez les poulets carencés en vitamine D, le traitement par Etidronate ne modifie pas l'absorption du calcium (5). Toutefois, les effets de l'Etidronate sur la minéralisation ne sont pas corrigés par l'apport de la 1.25 dihydroxy vitamine D ; cela suggère que les bisphosphonates, même s'ils ont une action sur le métabolisme de la vitamine D, ont surtout une action sur le cristal d'hydroxyapatite. Par contre, à faibles doses, chez les rats et les chats, il y a une augmentation modérée de l'absorption

intestinale du calcium (5, 47). En pratique clinique, cet effet n'est pas retrouvé probablement par action secondaire de la parathormone qui module la calcémie (31). De plus, les bisphosphonates forment avec le calcium et les polynucléaires des complexes de haut poids moléculaire insolubles, modifiant l'absorption intestinale du calcium (45).

L'Etidronate, chez le rat, augmente l'excrétion rénale du phosphore alors que chez l'homme la réabsorption du phosphore est augmentée, entraînant une hyperphosphorémie (25, 31, 66). Ce mécanisme d'hyperphosphorémie est secondaire à l'action directe de l'Etidronate sur le tubule rénal. Tous ces mécanismes d'action montrent la difficulté de l'étude des bisphosphonates et le risque d'affirmer des phénomènes in vitro ou chez l'animal non confirmés chez l'homme.

IV - Le métabolisme des bisphosphonates :

Il n'y a pas d'enzyme connue capable de cliver les bisphosphonates. Ils sont donc absorbés et excrétés sans modification.

1) L'absorption :

Elle est faible, variant de 1 à 10 % pour l'Etidronate. Elle est plus importante chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Les bisphosphonates sont absorbés dans l'intestin grêle et surtout l'iléon. Chez les rats, les lapins, les singes, elle est faible ; sur les segments iléaux des poulets, l'absorption de l'Etidronate est de 14 % et du Clodronate de 32 % (45).

Comme les bisphosphonates forment des complexes de haut poids moléculaire non absorbables avec les polynucléaires et le calcium, Jauner a étudié l'efficacité d'un chélateur du calcium, l'EDTA, sur l'absorption. A de fortes doses, non utilisables en clinique humaine, l'EDTA augmente l'absorption du Clodronate et du Pamidronate par modifications de la perméabilité intestinale (45).

Il existe des variations géographiques comme le montre l'étude de Fogelman (34) où l'absorption de l'Edidronate à Glasgow est de 3,5 % en moyenne et à Madison de 1,5 % en moyenne. Cette étude n'a intéressé que vingt jeunes patients et il serait intéressant de la contrôler. Par contre, il est à noter qu'à Glasgow l'utilisation d'Etidronate entraîne fréquemment des signes d'ostéomalacie histologique : une forte absorption pourrait expliquer ces manifestations. En fait, il existe des variations individuelles de l'absorption des bisphosphonates (34). Au cours des repas, elle est voisine de 0 % ce qui a une implication thérapeutique majeure (34). Les bisphosphonates doivent être absorbés à distance des repas et sans prise de calcium au même moment.

Il n'existe pas de dosage sanguin simple des bisphosphonates puisque leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de cent-vingts minutes avant leur incorporation dans le tissu osseux. La moitié des bisphosphonates absorbés se fixent dans l'os, l'autre moitié est excrétée (31).

2) L'excrétion des bisphosphonates :

Leur clearance d'élimination est supérieure à celle de l'inuline, suggérant un mécanisme de transport actif. A fortes doses, les bisphosphonates forment des complexes insolubles responsables d'une altération rénale.

V - Les effets secondaires des bisphosphonates :

1) L'Etidronate :

Ils sont faibles. Aucune toxicité extra-osseuse n'a été retrouvée avec la forme orale de l'Etidronate. Quelques cas de diarrhées et de gastralgies minimales ont été rapportés avec l'Etidronate. Dans l'étude de Watts (125), une diarrhée a été rapportée dans tous les

groupes (que ce soit le groupe Etidronate ou placebo) sans différence entre les groupes. Avec la forme injectable, deux cas d'insuffisance rénale ont été décrits à très forte dose, supérieure à 1 g/jour. Aucun nouveau cas d'insuffisance rénale n'a été décrit depuis. L'effet secondaire majeur de l'Etidronate est l'ostéomalacie si celui-ci est donné trop longtemps à fortes doses sous forme continue.

2) Les autres bisphosphonates :

Ils entraînent eux-aussi des troubles gastro-intestinaux. De fortes doses parentérales de Clodronate peuvent entraîner l'apparition d'une protéinurie. Quatre cas de leucose ont été décrits avec le Clodronate mais l'imputabilité n'a pas été retenue. Avec le Pamidronate, une lymphopénie transitoire et une ascension thermique sont fréquentes. De rares cas de thrombophlébites locorégionales ont été décrits lors de l'utilisation à forte dose du Pamidronate avec des aiguilles ou des cathéters courts. Un cas de toxidermie cutanée a été décrit avec le Tiludronate, ayant nécessité une corticothérapie par voie générale (81).

VI - Le devenir des bisphosphonates :

Incorporés dans le tissu osseux, ils ne sont libérés qu'en fonction du renouvellement osseux, soit environ trois mois (24). Il est possible que certains bisphosphonates restent extrêmement longtemps dans le tissu osseux, voire même toute la vie (11). Cet effet de rémanence nécessite la plus grande précaution pour l'utilisation au long cours des bisphosphonates, le risque d'une inhibition profonde du renouvellement osseux entraînant une détérioration de la qualité de l'os n'étant pas exclu.

Les bisphosphonates sont donc des analogues structuraux des pyrophosphates. Ils sont caractérisés par leur structure biochimique

P - C - P. Ils inhibent in vitro la formation des cristaux d'hydroxyapatite et in vivo la résorption osseuse et la minéralisation. Leurs effets in vitro ne sont pas corrélés aux effets in vivo. Leur mécanisme d'action passe probablement par un effet toxique sur l'ostéoclaste et/ou l'ostéoblaste.

Leurs indications thérapeutiques découlent de leurs mécanismes d'action : effet sur les calcifications des tissus mous, indication en cas de formation osseuse et de résorption osseuse augmentées.

VII - Les bisphosphonates et l'ostéoporose :

1) Prescription de l'Etidronate :

L'Etidronate est actuellement le seul bisphosphonate disponible pour le traitement de l'ostéoporose fracturaire. Le schéma thérapeutique utilisé est le suivant : Didronel* 400 = 1 comprimé par jour pendant quatorze jours suivi de un gramme de calcium pendant deux mois et demi. Il est nécessaire que le Didronel soit pris à jeûn avec une boisson non lactée sinon l'absorption est voisine de 0 %. Il peut aussi être associé à une prise de vitamine D pendant les deux mois et demi. C'est donc un traitement séquentiel de trois mois, à renouveler sur une période totale de deux ans. Des surveillances régulières clinique, biologique (métabolisme phospho-calcique car risque d'ostéomalacie), radiologique (en fonction des signes d'appel) et éventuellement densitométrique sont nécessaires. Ce schéma thérapeutique a prouvé son efficacité dans deux études principales (117, 125). Il fait référence au renouvellement osseux : deux semaines de traitement pour supprimer la résorption osseuse (diminution de l'hydroxyprolinurie) sans altérer trop la formation (pas de modification des phosphatases alcalines) et

environ quatorze semaines de calcium permettant un renouvellement osseux théoriquement normal (126).

2) Etudes cliniques Etidronate ostéoporose :

Peu d'études sont rapportées dans la littérature ; elles seront donc exposées puis rassemblées dans les tableaux numéro 1, 2 et 3.

a) Etidronate et ostéoporose chez l'homme :

La première étude de l'Etidronate dans l'ostéoporose chez l'homme a été effectuée par Jowsey (48) en 1971 chez quatre patients (deux hommes et deux femmes). Trois d'entre eux ont reçu 20 mg/kg/jour d'Etidronate et un 10 mg/kg/jour pendant trois mois avec ensuite prise de 2 grammes de carbonate de calcium par jour et 50000 unités par semaine de vitamine D pendant trois mois. Devant l'augmentation de la phosphorémie, la dose d'Etidronate a été réduite de moitié chez les quatre patients et encore de moitié chez deux patients jusqu'à normalité de la phosphorémie. Trois biopsies osseuses ont été effectuées : au début du traitement, à trois mois et à six mois. La calcémie en relation avec la phosphorémie a augmenté chez tous les patients lors de la prise d'Etidronate pour diminuer à des taux inférieurs à la normale dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Les phosphatases alcalines ont augmenté pendant les trois mois de traitement par l'Etidronate, puis sont revenues normales ensuite. En histomorphométrie, les taux de résorption osseuse étaient inchangés à la fin des trois mois de traitement mais chutaient ensuite. Les surfaces de formation osseuse étaient diminuées chez les patients recevant initialement 20 mg/kg/jour mais pas chez celui recevant 10 mg/kg/jour. Le nombre d'ostéoblastes actifs par unité de section était diminué. L'épaisseur des liserés ostéoïdes était augmentée surtout chez le patient ayant reçu la plus forte dose d'Etidronate. Alors que les

biopsies étaient marquées aux tétracyclines, il n'a pas été retrouvé de marquage sur la deuxième biopsie probablement par absence de minéralisation du tissu ostéoïde.

En conclusion de cette étude, les auteurs rapportent donc une inhibition de la résorption, peut-être une augmentation de la formation osseuse, mais aux dépens d'un tissu non minéralisé à cause de la trop forte dose utilisée. De plus, les taux élevés de parathormone ont probablement augmenté la résorption osseuse. En fait, les doses données étaient beaucoup trop élevées et l'étude sur quatre personnes de sexe différent, âgé de 37 à 67 ans, ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'Etidronate.

Une autre étude en double aveugle réalisée en 1976 par Heaney (43) a intéressé dix patients divisés en deux groupes et ayant une ostéoporose fracturaire. Cinq patients ont reçu un placebo pendant six mois puis de l'Etidronate, les cinq autres ont reçu de l'Etidronate pendant un an. La dose reçue était de 20 mg/kg/jour. L'absorption de l'Etidronate était de 10,3 %. Il existait une hyperphosphorémie qui a immédiatement annulé le double aveugle. La résorption et la formation osseuse étaient diminuées de façon significative (résultats obtenus par l'appréciation du métabolisme phospho-calcique), la formation moins que la résorption entraînant une balance calcique faiblement positive. La minéralisation était aussi diminuée. Encore une fois, la dose donnée était trop forte pour obtenir une dissociation entre le renouvellement osseux et la minéralisation. Une patiente du groupe Etidronate était aussi sous oestrogènes. Il n'y a pas eu chez elle de modification du renouvellement osseux alors que l'absorption était correcte. Les oestrogènes diminuent le renouvellement osseux et gênent probablement l'effet des bisphosphonates.

Anderson (4) a réalisé une des premières études avec 1 gramme de phosphore pendant trois jours suivi de 5 mg/kg/jour d'Etidronate pendant quinze jours sans traitement pendant deux mois et demi (l'alimentation étant considérée comme apportant 1 gramme de calcium par jour) ; cette séquence thérapeutique a été renouvelée trois fois pour le premier patient, six fois pour les trois autres patients, sept fois pour le dernier. La symptomatologie clinique douloureuse de tous les patients (quatre femmes de soixante-deux à soixante-dix-sept ans, un homme âgé de soixante-douze ans) s'est améliorée dès la fin du troisième cycle. Sur les biopsies osseuses, on note une dépression incomplète de l'activité ostéoclastique, une augmentation du volume trabéculaire osseux surtout après six cycles et une augmentation des liserés ostéoïdes. Les paramètres biochimiques n'étaient pas modifiés. Cette étude bien que réalisée sur un petit groupe de patients, non homogène, met aussi en évidence une augmentation de la formation osseuse grâce à un nouveau schéma thérapeutique : plus faibles doses d'Etidronate par rapport aux doses habituellement utilisées et schéma séquentiel.

Hodsman (44) en 1989 a continué l'étude préliminaire citée ci-dessus en incluant trente sept patients (neuf hommes et vingt-huit femmes) ayant une ostéoporose fracturaire. Dans ce groupe de trente sept sont inclus les cinq patients cités ci-dessus. Le protocole thérapeutique est identique. Les résultats montrent une hyperphosphorémie et une tendance à la baisse de la calcémie après l'activation par trois jours de phosphore. Il y a eu une augmentation transitoire non significative de la parathormone. Le nombre de nouvelles fractures vertébrales a diminué de façon significative. La densité osseuse (mesurée par absorptiométrie biphotonique) a augmenté de façon significative les douze premiers mois de $0,748 \pm 0,155 \text{ g/cm}^2$

à $0,818 \pm 0,039$ g/cm² ($p < 0,01$). Par contre, ensuite les valeurs de densité osseuse sont restées stables. Sur les biopsies osseuses, il y avait une augmentation non significative du volume osseux, une augmentation significative des surfaces érodées, une diminution du nombre d'ostéoblastes, une augmentation non significative des surfaces ostéoïdes. Ce complément d'étude met en évidence une augmentation de la densité osseuse stable après douze mois et une diminution des tassements vertébraux, mais reste une étude ouverte intéressant un groupe non homogène.

Malette (57) en 1989 a étudié les résultats d'un schéma thérapeutique différent : 750 mg de phosphore le premier jour avec augmentation jusqu'à 2 grammes par jour pendant sept jours suivi de 20 mg/kg/jour d'Etidronate pendant cinq jours. Il existait ensuite un supplément calcique de quarante-huit jours. Le groupe des quinze patients n'était pas homogène (quatorze femmes, un homme) ; l'âge des femmes surtout variait de trente et un à quatre-vingts ans. Certaines patientes recevaient une oestrogénothérapie substitutive. Il a été retrouvé une hypocalcémie secondaire à la prise de phosphore chez sept patients étudiés. La densité lombaire a augmenté de 8,2 % chez huit patients à douze mois. Les effets secondaires digestifs et céphalées ont été fréquents (sept patients) principalement dus à la prise de phosphore. Il est difficile de conclure vu le groupe non homogène étudié (âge variant de trente et un à quatre-vingts ans), vu les résultats donnés à douze mois seulement chez huit patients. Pour améliorer la validité de leur étude, ils ont comparé leur population à un groupe témoin de femmes post-ménopausiques sans oestrogènes, faisant deux à trois fois par semaine des exercices physiques et un groupe de femmes post-ménopausiques traitées par oestrogènes. En vingt mois, la densité lombaire de ces patientes ne s'est pas modifiée. La différence entre les

résultats de densité osseuse du groupe traité et témoin est donc significative. Toutefois, il reste difficile de valider des résultats quand les groupes incluent des hommes, des femmes non ménopausées, ménopausées avec oestrogénothérapie substitutive ou alors sans, et des femmes ayant une ostéoporose trabéculaire de type I ou mixte.

Ce sont surtout deux études prospectives, en double aveugle, qui ont permis d'affirmer l'efficacité de l'Etidronate.

L'étude de Storm (117, 118) a étudié les résultats de 400 mg par jour d'Etidronate ou de placebo pendant quinze jours suivi de 500 mg par jour de calcium et de 400 UI de vitamine D pendant treize semaines chez soixante-six femmes pendant cent-cinquante semaines. Ces femmes d'âge moyen 68,3 ans (56 - 75 ans) avaient une ostéoporose définie par la présence d'au moins un et au plus quatre tassements vertébraux. Le tirage au sort des deux groupes était effectué à l'aide d'une liste aléatoire de nombres établie informatiquement. La calcémie est restée stable pendant l'étude. Il y a eu une discrète augmentation de la phosphorémie à la fin de chaque cure d'Etidronate par augmentation de la résorption tubulaire liée à l'Etidronate. Une diminution des phosphatases alcalines ($p < 0,01$) a été notée. La taille a diminué de façon significative dans les deux groupes, moins dans le groupe Etidronate que dans le groupe placebo. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. Le taux des fractures vertébrales ne diffère pas entre les deux groupes sur les deux ans de traitement (18 tassements dans le groupe Etidronate contre 43 dans le groupe placebo), par contre dans les quatre-vingt-dix dernières semaines de traitement, il existe une diminution significative des fractures vertébrales dans le groupe Etidronate (6 contre 54). La densité minérale osseuse était significativement plus élevée 5,3 % ($p < 0,01$) entre le début et la fin du traitement dans le groupe Etidronate.

La différence entre les deux groupes était significative à partir de la quatre-vingt-dixième semaine de traitement. Les biopsies osseuses n'ont retrouvé ni augmentation du volume trabéculaire osseux, ni épaissement des liserés ostéoïdes. Le taux de remodelage osseux est resté stable par rapport au taux initial. Cette étude a été réalisée en double aveugle et a mis en évidence une augmentation de la densité osseuse. Par contre, il est à noter l'absence de différence de taux de fractures vertébrales entre les deux groupes entre le début et la fin du traitement. Les nouveaux critères d'efficacité thérapeutique dans le suivi des ostéoporoses fracturaires doivent-ils être basés uniquement sur la densité osseuse ? Cette discordance, entre l'augmentation de la densité et le taux de nouvelles fractures, prouve encore une fois que même si la densité est le principal facteur de risque de fractures, d'autres mécanismes interviennent. A la fin des deux années de traitement, vingt-six femmes ont quitté l'étude (défaut d'observance [1], maladie intercurrente [4], raisons personnelles [11], décès [10]). Les causes de décès sont inconnues, mais le taux semble élevé pour une population ostéoporotique (71).

L'étude de Watts (125) est une étude multicentrique américaine, en double aveugle, d'une durée de deux ans chez quatre-cent-vingt-neuf femmes ayant un ou au plus de quatre tassements vertébraux. Il y a quatre sous-groupes :

	J1 - J3	J4 - J17	J18 - J91
Groupe 1	placebo	placebo	calcium
Groupe 2	phosphore	placebo	calcium
Groupe 3	placebo	Etidronate	calcium
Groupe 4	phosphore	Etidronate	calcium

Une nouvelle fracture vertébrale se définissait par une réduction de 20 % ou plus de la hauteur vertébrale à sa partie antérieure, moyenne ou postérieure avec réduction de 10 % ou plus de la surface. Le taux des phosphatases alcalines a diminué régulièrement dans les groupes traités par Etidronate. Il n'y a pas eu d'autre variation des paramètres biochimiques. La parathormone s'est élevée lors de l'administration de phosphore mais sans différence significative entre le taux de base et vingt-quatre mois après. Le taux des nouvelles fractures vertébrales a diminué de façon significative dans les sous-groupes à densité minérale osseuse basse appartenant aux deux groupes sans et avec Etidronate. Si l'on regroupe pour l'analyse statistique les groupes sans et avec Etidronate, il existe une différence significative du taux de nouvelles fractures en faveur du groupe Etidronate ($p < 0,06$). La densité osseuse a augmenté de façon significative au bout de vingt-quatre mois pour le groupe 3 ($+ 4,2 \pm 0,8\%$) et pour le groupe 4 ($+ 5,2 \pm 0,7\%$) par rapport au groupe 1 et 2. Les variations de densité osseuse pour les groupes 3 et 4 étaient significatives par rapport à la valeur de départ des douze mois. Il n'existe pas de différence significative pour la densité entre les sous-groupes à densité minérale osseuse basse. Il n'y a eu aucune modification significative de la densité osseuse du radius distal. Les résultats concernant le col fémoral sont plus hétérogènes : la densité a augmenté à tous les sites dans le groupe 3 et a diminué dans le groupe 2. A vingt-quatre mois, la densité osseuse du grand trochanter a augmenté significativement dans le groupe 3. La densité du triangle de Ward a diminué significativement dans le groupe 2. Cette hétérogénéité de réponse est plus fréquente sur des sites où s'associent de l'os cortical et trabéculaire et montre que la réponse dans le tissu osseux n'est pas uniforme. Le traitement par le phosphore n'a montré aucune supériorité par rapport au groupe sans phosphore.

Cette étude retrouve donc une augmentation de la densité osseuse et une diminution du nombre de fractures, à condition d'associer les groupes sans et avec Etidronate. De plus, trois fractures du col fémoral sont apparues dans les groupes 3 et 4 chez des patientes dont on ne connaissait pas la densité osseuse de départ.

Les principales études et leurs caractéristiques sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

Année Auteur	Caractéristiques de la population étudiée	Traitement : Etidronate per os	Résultats obtenus
1971 JOWSEY	2 femmes (65 et 67 ans) 2 hommes (37 et 72 ans) Ostéoporose fracturaire	20 mg/kg/j : 3 patients 10 mg/kg/j : 1 patient 1 mois Demi - dose : 2 mois Calcium: 2 g/j Vitamine D : 50000 u/j 3 mois	Hyperphosphorémie. Hypocalcémie(à l'arrêt du traitement) Elévation de la parathormone, des phosphatases alcalines Diminution de la résorption osseuse, de la formation osseuse (diminution du nombre d'ostéoblastes) Augmentation des liserés ostéoïdes
1976 HEANEY	10 femmes (53 - 75 ans) 2 groupes Ostéoporose fracturaire 1 patiente sous oestrogène	20 mg/kg/j 5 patients: 12 mois 5 patients: placebo 6 mois, Etidronate 6 mois	Hyperphosphorémie (annulation du double aveugle) Absorption : 10,3 % Diminution de la résorption osseuse, de la formation osseuse (balance calcique positive) Diminution de la minéralisation osseuse
1984 ANDERSON 1989 HODSMAN	5 patients (1 homme - 72 ans / 4 femmes - 62 à 77 ans) Ostéoporose fracturaire 37 patients dont les 5 ci - dessus 28 femmes , 9 hommes Ostéoporose fracturaire Tassement vertébral : -15% de hauteur par rapport à la vertèbre adjacente	Phosphore : 1 g/j : 3 jours puis Etidronate: 5 mg/kg/j : 15 jours Suivi de 30 mois	Hyperphosphorémie (p< 0,01). Hypocalcémie (p< 0,01) Elévation de la parathormone Augmentation du volume trabéculaire osseux Diminution de la résorption osseuse, de la formation osseuse (diminution du nombre d'ostéoblastes) Augmentation des liserés ostéoïdes (non significatif) Augmentation de la densité lombaire après douze mois de traitement Diminution significative du taux de nouvelles fractures

TABLEAU N°1 : Principales études concernant l'Etidronate dans l'ostéoporose.

Année Auteur	Caractéristiques de la population étudiée	Traitement :	Résultats obtenus
1989 MALLETTTE	14 femmes (31 à 81 ans) 1 homme (28 ans) Ostéoporose fracturaire pour 8 patients Oestrogénothérapie préventive pour certaines patientes Comparaison avec 30 patients d'une étude longitudinale	Phosphore : 750 mg 1 jour puis 2g/j : 7 jours Etidronate : 20 mg/kg/j 5 jours Calcium:1 g/j 48 jours	Hypocalcémie avec augmentation de la parathormone (après la prise de phosphore) chez 7 patients étudiés. Effets digestifs secondaires à la prise de phosphore. Augmentation de la densité osseuse lombaire non significative chez 8 patients suivis à 12 mois.
1990 STORM	66 femmes (56 - 75 ans) Ostéoporose fracturaire 26 sorties d'étude	Etidronate ou placebo : 400 mg/j - 15 jours Calcium 500 mg/j Vitamine D 400 U/j 13 semaines	Hyperphosphorémie (effet de l'Etidronate) Diminution des phosphatases alcalines Différence significative du nombre de tassements dans les 90 dernières semaines de traitement Augmentation de la densité lombaire de 5,3 % (différence significative à la 90° semaine)
1990 WATTS	429 femmes Ostéoporose fracturaire 66 sorties d'étude	4 groupes : Phosphore / placebo : 1 g 3 jours Etidronate/placebo:400 mg 14 jours Calcium : 1 g/j 73 jours 2 ans	Diminution des phosphatases alcalines Augmentation de la densité lombaire de 4,2 % et 5,2 % dans les groupes Etidronate. Diminution des tassements dans les sous groupes Etidronate à densité basse. Réponse hétérogène de densité au col fémoral.

TABLEAU N°2: Principales études concernant l'Etidronate dans l'ostéoporose.

D'autres études ont comparé l'Etidronate à d'autres traitements. Steiniche (114) a comparé le schéma séquentiel de 400 mg/kg/jour d'Etidronate pendant quatorze jours suivi de treize semaines de calcium (500 mg/jour) et de vitamine D (400 mg/jour) à un traitement par sept jours de Triiodothyronine (100 µg/jour) suivi par quatorze jours d'Etidronate à 400 mg et 12 semaines de calcium et vitamine D3 aux mêmes doses. Trente-sept patientes (35 - 75 ans) ostéoporotiques ont été suivies pendant soixante semaines. Les phosphatases alcalines ont diminué significativement après soixante semaines de traitement. Une hyperphosphorémie a été notée. Aucune différence significative concernant la densité osseuse lombaire n'a été retrouvée dans les deux groupes. Sur les biopsies osseuses des patients, la formation osseuse et la profondeur des lacunes ont diminué significativement et il n'existe pas de trouble de la minéralisation. Il est à noter une perte de poids significative chez les patients traités par hormones thyroïdiennes. Les résultats concernant l'incidence des nouveaux tassements vertébraux ne sont pas donnés.

Pacifici (69) a comparé trois types de traitements chez cent-vingt-huit femmes ostéoporotiques. Le premier groupe a reçu 1,5 g de phosphore pendant trois jours puis 400 mg/jour d'Etidronate pendant quatorze jours puis 1 g de calcium pendant huit semaines, le second 0,625 mg/jour d'oestrogènes pendant vingt-cinq jours et 10 mg de progestérone pendant dix jours et le troisième 1 g de calcium par jour. A deux ans de traitement, la densité osseuse lombaire a diminué de 8 % dans le groupe phosphore, Etidronate sans modification de la densité radiale, de 3,8 % dans le groupe calcium avec une diminution de 4,9 % de la densité radiale distale et 5,6 % en proximal. La densité osseuse du groupe oestrogénothérapie n'a pas varié. La différence est significative à deux ans entre la perte osseuse du groupe

Etidronate par rapport au groupe oestrogénothérapie. Les modifications de densité osseuse, quel que soit le site, étaient indépendantes de la masse osseuse initiale dans tous les groupes. Le taux de nouvelles fractures était identique dans les 3 groupes. Il est à noter que la population de départ de cette étude était de 128 par rapport à la fin des deux ans de traitement où il ne restait que cinquante patients, seize pour le groupe Etidronate, dix neuf pour le groupe oestrogénothérapie, quinze pour le groupe calcium. Les raisons de ces sorties d'étude sont multiples : problèmes financiers, déménagements, perte d'intérêt, déception quant aux résultats obtenus. Ces sorties d'étude affaiblissent les conclusions. Toutefois, les résultats pour quatre-vingt-treize patients étaient similaires à un an de traitement et les groupes sont restés comparables en nombre. Bien que la densité osseuse soit le principal facteur de risque ostéoporotique, dans cette étude, la densitométrie est restée stable dans le groupe oestrogénothérapie alors que le nombre de fractures a augmenté, ce qui laisse suggérer l'importance d'autres facteurs dans la genèse du mécanisme fracturaire. Les résultats négatifs de la densité lombaire dans le groupe Etidronate peuvent peut-être s'expliquer par une mauvaise absorption du produit : en effet, le traitement par calcium était pris 2 fois par jour et l'Etidronate a pu être pris en même temps que le calcium, entraînant une absorption voisine de 0 %.

Miller (65) a comparé les traitements suivants : phosphore (2 g/jour pendant trois jours), Etidronate (400 mg/jour pendant quatorze jours), calcium (1,5 g/jour pendant huit semaines), vitamine D (400 U/jour pendant huit semaines) chez quarante-sept femmes ostéoporotiques, fluorure de sodium (80 mg/jour) avec calcium et vitamine D (comme indiqué ci-dessus) chez douze patientes ostéoporotiques et vitamine D et calcium chez quinze patientes. Les

patientes recevant l'oestrogénothérapie étaient plus jeunes (51 - 59 ans) que les autres (52 - 78 ans pour le groupe Etidronate, 62 - 76 ans pour le groupe fluor). A vingt-quatre mois, la densité osseuse lombaire augmente de $15,7 \pm 1,6$ % dans le groupe Etidronate, de $15,7 \pm 1,1$ % dans le groupe fluor, de 4,6 % dans le groupe oestrogénothérapie et ne se modifie pas dans le groupe calcium, vitamine D. Six patientes ont eu une nouvelle fracture vertébrale dans le groupe calcium, vitamine D. Il est dommage que cette étude n'ait pas été réalisée en double aveugle, ni randomisée ce qui affaiblit les résultats. Pour eux, l'explication d'un tel résultat dans le groupe Etidronate peut être liée à un groupe de patients à haut renouvellement osseux où un agent anti-résorptif a pu entraîner une augmentation de la masse osseuse. Il est surprenant d'obtenir par contre une augmentation si faible de la densité osseuse dans le groupe oestrogénothérapie.

Toutes ces études sont résumées dans le tableau suivant numéro 3.

Année Auteur	Caractéristiques de la population étudiée	Traitement :	Résultats obtenus
1987 PACIFICI	128 femmes (46 à 60 ans) 3 groupes Ostéoporose fracturaire 35 sorties d'étude	1: phosphore, Etidronate, calcium 2:hormonothérapie. 3: calcium	Densité lombaire : groupe 1 = diminution de 8 % groupe 2 = stable ; goupe 3 = diminution de 3,8 % Densité radiale : groupe 1 = stable ; groupe 2 = diminution de 5,6 % en proximal et 4,9 % en distal ; groupe 3 = stable.
1991 STEINICHE	37 femmes (55 à 75 ans) Ostéoporose fracturaire 6 sorties d'étude	Etidronate:400 mg/j:14 j Calcium :120 mg/j 12 sem. Vitamine D3 : 400 U/j 12 semaines versus Triodothyronine : 100 ug/j puis même protocole 60 semaines de traitement	Diminution des phosphatases alcalines (p<0,001) Hyperphosphorémie (p<0,05) Diminution de la profondeur des lacunes Diminution de la formation osseuse Pas de trouble de la minéralisation Pas de modification de la densité lombaire Perte de poids chez les patients traités par Triodothyronine
1991 MILLER	86 femmes Ostéoporose fracturaire. groupe 1 = 47 femmes : 56 à 72 ans groupe 2 = 12 femmes : 60 à 72 ans groupe 3 = 15 femmes : 62 à 70 ans groupe 4 = 12 femmes : 50 à 62 ans (groupe 4 : population plus jeune) 2 ans	1: phosphore, Calcium, Vitamine D 2:fluorure de sodium, Calcium, Vitamine D 3: Calcium, Vitamine D 4: hormonothérapie	Densité lombaire groupe 1 : augmentation de 15,7 ± 1,6 % groupe 2 : augmentation de 15,7 ± 1,1 % groupe 3 : stable groupe 4 : augmentation de 4,6 %

Tableau N°3: Etudes comparatives: Etidronate/Autres thérapeutiques.

b) Conclusions des différentes études réalisées et justification de l'emploi de l'Etidronate dans l'ostéoporose post-ménopausique :

Utiliser un inhibiteur de la résorption osseuse mais aussi de la formation pourrait paraître paradoxal dans le traitement de l'ostéoporose.

L'Etidronate est utilisé selon le schéma séquentiel classique ; la prise d'un activateur avant le début du traitement pour respecter le schéma ADFR de Frost n'a pas démontré sa supériorité (125). L'Etidronate entraîne une augmentation de la densité osseuse lombaire d'environ 5 % après vingt-quatre mois de traitement, le début de gain osseux apparaissant souvent dès douze mois (65, 125). Dans toutes les études, sauf celle de Pacifici (69), le nombre de nouvelles fractures a diminué dans les groupes traités par Etidronate. Toutefois, l'augmentation de la densité lombaire suffit-elle à franchir le seuil fracturaire théorique ? La réponse est vraisemblablement négative mais il est difficile de répondre avec exactitude car les valeurs de densitométrie ne sont généralement pas corrélées dans les études au seuil fracturaire admis pour la population étudiée (70) en particulier dans les études où il n'est pas retrouvé d'augmentation de la densité osseuse (69, 114). Ce résultat peut être expliqué par une mauvaise absorption de l'Etidronate ; l'absorption est voisine de 0 % si les règles de prise du médicament ne sont pas respectées. Le gain de densité osseuse ne semble pas se faire aux dépens de l'os cortical (pas de modification de la densité radiale). Cependant, le renouvellement de l'os cortical étant plus lent, les méthodes n'ont peut-être pas la sensibilité suffisante pour détecter ces variations.

Les études histomorphométriques ont montré que l'os traité par bisphosphonates restait lamellaire, c'est-à-dire d'une structure identique à celle de l'os normal. Aux doses utilisées, on retrouve une diminution de la natalité des ostéoblastes, donc de la formation osseuse, une diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes et une stabilité de l'épaisseur ostéoïde. La masse osseuse ne varie pas (70). En fait, dans l'ostéoporose, le mécanisme de renouvellement osseux n'est plus couplé : augmentation de la résorption osseuse, épuisement de la formation osseuse. Le but de cette thérapeutique est donc de diminuer la résorption osseuse moins que la formation, de manière à créer une balance calcique positive, du moins dans un premier temps (15). Avec l'Étidronate, la réduction de la résorption paraît deux fois plus importante que celle de la formation osseuse ; la profondeur des lacunes diminue et le risque de perforation est moindre. L'os garde donc une bonne qualité architecturale : il vieillit par ralentissement du renouvellement osseux, se charge, peut-être, progressivement en calcium et résiste mieux aux contraintes mécaniques. L'efficacité anti-fracturaire de l'Étidronate est donc plus grande que ce que l'on pouvait penser au vu des résultats de densité osseuse probablement par amélioration de la micro-architecture osseuse.

Mécanismes supposés de l'Etidronate

(Etidronate - Schéma séquentiel)

Ralentissement du remodelage osseux

Diminution de la natalité des ostéoblastes

Diminution de la natalité et de l'activité des ostéoclastes

Diminution de la profondeur des lacunes

Par diminution des ostéoclastes

Par fixation de l'Etidronate sur les lacunes

====> Diminution du risque de perforation

Diminution de la formation osseuse

Secondairement

Meilleur couplage cellulaire

Vieillissement de l'os formé

Balance calcique positive

Augmentation de la densité osseuse

Meilleure qualité micro-architecturale

Diminution du nombre de fractures

Quel que soit le mécanisme de l'Etidronate, il faut prendre en compte l'histoire naturelle de l'ostéoporose (50) qui nous montre que, pour que l'efficacité soit véritablement appréciée, un suivi sur plusieurs années est nécessaire.

c) Etidronate : traitement préventif de l'ostéoporose ?

Actuellement se déroule une étude multicentrique en double aveugle pour étudier l'efficacité de l'Etidronate chez les femmes ménopausées ayant une contre-indication à l'oestrogénothérapie substitutive.

Smith (113) a effectué une étude longitudinale chez vingt femmes ayant une annexectomie. Ces femmes étaient suivies en pré-et en post-opératoire. Lorsqu'il existait une hyper-résorption osseuse, les patientes étaient randomisées en deux groupes et recevaient 400 mg d'Etidronate ou de placebo pendant trois mois. A la fin des trois mois, la densité osseuse radiale montrait une tendance à la diminution dans le groupe placebo et était stable dans le groupe Etidronate. Il n'est pas possible de conclure sur des valeurs densitométriques au bout de trois mois. Par contre, les paramètres biochimiques de résorption osseuse étaient diminués pendant le traitement par Etidronate et trois mois après. Il est à noter que l'ostéocalcine qui était augmentée en post opératoire a chuté trois mois après l'arrêt du traitement ; ceci s'explique par une diminution de la formation. Cette étude réalisée à de fortes doses d'Etidronate et sur une durée courte n'apporte pas d'argument en faveur de l'efficacité de ce traitement ; il nous faut attendre les résultats de l'étude prospective multicentrique en cours.

3) Ostéoporose et autres bisphosphonates :

a) Le Pamidronate :

De nombreux modèles animaux ont permis d'étudier le Pamidronate dans l'ostéoporose : une étude récente de Grynpas (41) chez les chiens adultes a retrouvé une augmentation de la densité de l'os trabéculaire en rapport avec une augmentation du volume trabéculaire osseux. Toutefois, la taille des cristaux d'hydroxyapatite

diminue ce qui peut entraîner une altération de la force compressive de l'os traité par Pamidronate. Ce résultat reste à vérifier par d'autres études.

Chez l'homme, plusieurs études ont étudié l'efficacité de ce bisphosphonate dans l'ostéoporose post-ménopausique (tableau numéro 4). Aucune n'a été réalisée en double aveugle, ce qui limite la validité des résultats obtenus. Toutefois, il semble exister une augmentation de la densité lombaire (37, 41 bis, 123, 124) traduisant une augmentation de l'os trabéculaire. Cette augmentation ne semble pas se faire aux dépens de l'os cortical (37). Des études à plus long terme sont nécessaires pour apprécier le retentissement du Pamidronate sur la formation osseuse, mais son utilisation semble encourageante (42).

Reid (82, 83, 84) a étudié l'efficacité de 150 mg/jour de Pamidronate et 1 g de calcium pendant un an ou deux ans contre 1 g de calcium chez des patients ayant une ostéoporose cortisonique. Les groupes étaient de vingt patients chacun à l'entrée. Il y a eu quatre abandons dans le groupe Pamidronate (deux décès par aggravation de la maladie chronique, un abandon, un exclu car sur la biopsie osseuse de départ il existait une ostéomalacie). A la fin de la première année de traitement, treize patients ont continué deux ans (huit dans le groupe calcium, cinq dans le groupe Pamidronate). Il y a une augmentation significative de la densité osseuse lombaire dans le groupe Pamidronate (19 %) par rapport à la valeur de base et par rapport au groupe calcium (- 8,8 %). Cette amélioration s'est maintenue à deux ans de traitement. Il n'y a pas eu de modification de la densité de l'avant bras. Une hyper-phosphorémie par augmentation de l'absorption intestinale a été notée dans le groupe Pamidronate ainsi qu'une diminution du calcium ionisé et des marqueurs biochimiques de

renouvellement osseux. Aucun signe d'ostéomalacie n'a été retrouvé sur les biopsies osseuses. Le Pamidronate pourrait donc être lui-aussi un traitement efficace de l'ostéoporose post-ménopausique et cortisonique si d'autres études confirment ces résultats.

Année Auteur	Caractéristiques de la population étudiée	Traitement : PAMIDRONATE	Résultats obtenus Discussion
1988 VALKEMA	3 femmes (60, 69, 71 ans) 4 hommes (40, 58, 59, 65 ans) Ostéoporose 4 patients: tassements vertébraux	600mg/j 10 jours per os	Augmentation de la balance calcique en 3 semaines Etude ouverte Petit groupe non homogène
1988 VALKEMA	9 femmes (54 à 74 ans) 5 hommes (32 à 67 ans) Ostéoporose idiopathique ou de type 1 Au moins un tassement vertébral Puis augmentation des groupes: 18 femmes et 6 hommes 3 sorties d'étude	150 mg /j per os et Calcium (13 patients) Oestrogène (1 femme) Vitamine D (4 patients) Calcium Oestrogène (3 femmes) Vitamine D (5 patients)	Augmentation de la balance calcique Augmentation significative sur 2 ans de la densité lombaire (6,8±1,7%) Diminution de l'hydroxyprolinurie Etude ouverte, groupe non homogène A priori, effet bénéfique mais rôle de l'oestrogénothérapie?
1989 GOLDSTEIN	6 patients Ostéoporose fracturaire 2 sorties d'étude	15 à 30 mg : 8 jours puis 1 mg/kg/mois IV 10 mois	Amélioration de la balance calcique Augmentation de la densité osseuse chez 4 patients (2,6 à 9,6 %) Etude ouverte concernant un petit groupe
1991 FROMM	35 femmes (64,5 ans de moyenne) Ostéoporose post-ménopausique	4,8 à 6 mg/kg/j: 18 mois Calcium: 1g/j	Diminution de l' hydroxyprolinurie à 6 mois Augmentation significative de la densité lombaire et du trochanter dès 6 mois.(Stabilité du col fémoral, du triangle de Ward, du radius) Etude ouverte (mais critères d'inclusion stricts) Augmentation de l'os trabéculaire. Stabilité corticale.

Tableau n°4: Principales études concernant le Pamidronate dans l'ostéoporose.

b) Autres bisphosphonates :

L'Alendronate (110) [MK - 217] a été étudié chez les rats femelles Sprague-Dawley ovariectomisées. Il existe une augmentation de la masse osseuse fémorale et de l'os trabéculaire paraissant être dose dépendant.

Une étude ouverte randomisée (73) a également été effectuée avec l'Alendronate (4-amino-1-hydroxybutylidène-1, 1-bisphosphonate : AHBUBP) sur un an. Vingt patientes ostéoporotiques (avec fractures) recevaient 5 mg/jour par voie parentérale d'AHBUBP, deux jours consécutifs tous les trois mois, vingt patientes 1 g de calcium par jour. Dans le groupe AHBUBP, trois patientes ont eu une phase réactionnelle avec céphalées, arthralgies et myalgies ; ce syndrome a diminué d'intensité lors des injections suivantes. Il y a eu une augmentation de la densité osseuse lombaire significative dans le groupe traité par AHBUBP (9 %). La densité radiale est restée stable. L'excrétion de l'hydroxyproline urinaire a diminué au cours du traitement par le bisphosphonate. Il y a eu une diminution des douleurs. Cette étude est intéressante car elle a utilisé un bisphosphonate par voie parentérale mais nous n'avons pas de résultat histologique.

Une étude multi-centrique très récente aurait montré une amélioration des densités osseuses lombaire et fémorale avec normalisation des paramètres biochimiques (ostéocalcine - pyridinoline).

Le Clodronate augmente aussi la densité lombaire de façon modérée (73). Une étude a été réalisée chez treize patients atteints d'arthrite chronique juvénile à la dose de 1200 mg/jour de clodronate pendant un an chez sept patients avec six patients témoins. Il y a eu une augmentation de la densité lombaire mesurée par tomodynamométrie ; cette augmentation a été plus importante chez les

sujets ayant une valeur basse de départ (ces patients étaient sous corticoïdes) (56).

Reginster (80) a réalisé une étude randomisée chez soixante-seize patientes ménopausées depuis moins de quatre-vingt-seize mois. Pendant six mois, un groupe a reçu 100 mg per os de Tiludronate, l'autre un placebo. Dix-sept d'entre elles ont quitté l'étude; il restait vingt-huit patientes dans le groupe traité et trente et une dans le groupe témoin. A six mois, aucune variation densitométrique n'est apparue. A un an, la densité lombaire avait baissé significativement dans le groupe placebo et était restée stable dans le groupe Tiludronate. Les paramètres phospho-calciques sont restés normaux. L'hydroxyproline urinaire a diminué témoignant de l'activité anti-ostéoclastique du Tiludronate. La dose utilisée de Tiludronate était 50 fois inférieure à celle qui inhibe la minéralisation chez le babouin dont le métabolisme phospho-calcique est semblable à l'espèce humaine. Pour des raisons d'éthique, il n'a pas été réalisé de biopsie osseuse. Le Tiludronate a donc permis de compenser la perte osseuse post-ménopausique sur un an, avec un traitement de six mois, le mécanisme principal d'action est bien sur l'inhibition de la résorption osseuse. Le Tiludronate semble prometteur comme traitement préventif de l'ostéoporose.

Il existe actuellement de nouveaux bisphosphonates étudiés dans l'ostéoporose. En raison de leur mécanisme d'action, il semble exister un effet bénéfique sur le renouvellement osseux. Le problème lié à leur utilisation est leur rémanence dans le tissu osseux et ce n'est qu'après plusieurs années de suivi que l'on pourra juger de leurs effets secondaires osseux.

VIII - Autres indications thérapeutiques des bisphosphonates :

Pour être le plus complet possible, il nous a paru intéressant de citer brièvement les autres indications des bisphosphonates.

1) La maladie de Paget :

Deux bisphosphonates sont actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Paget : l'Etidronate per os et le Pamidronate par voie parentérale.

L'utilisation des bisphosphonates dans la maladie de Paget s'explique par les modifications du renouvellement osseux de cette maladie avec augmentation de la résorption et déséquilibre de la formation osseuse.

a) L'Etidronate :

Dès 1971, Smith (113) a débuté une étude chez quatre patients atteints de maladie de Paget à la dose de 20 mg/kg/jour une semaine toutes les quatre. Les marqueurs de la formation et de la résorption osseuse ont diminué suite à l'effet des bisphosphonates.

En fait, la dose actuellement utilisée est de 5 mg/kg/jour, en dehors des repas, pendant six mois, avec surveillance des paramètres phospho-calciques. Plusieurs cures peuvent être réalisées avec un intervalle d'au moins six à douze mois entre les cures. Grâce à ce traitement, malgré la disparité des réponses individuelles, on note une amélioration clinique (diminution des céphalées), biologique (diminution des phosphatases alcalines et de l'hydroxyproline urinaire) et scintigraphique (diminution voire régression de certaines zones fixantes) (85). En histomorphométrie sur l'os pagétique, il existe une diminution des surfaces de résorption, du nombre d'ostéoclastes et de la vitesse de calcification. L'indice d'épaisseur ostéoïde ne varie pas de manière significative à la dose de 5 mg/kg/jour. Le volume

trabéculaire osseux augmente de façon significative. Cela confirme l'effet favorable des bisphosphonates en situation de remodelage osseux accéléré (17). Ce remodelage osseux anormal justifie l'apport supplémentaire de calcium (87) pour essayer de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire aux besoins calciques de l'os pagétique.

b) Autres bisphosphonates :

Tous ces bisphosphonates n'ont pas encore l'autorisation légale pour la maladie de Paget.

Le Clodronate à la dose de 1600 mg/jour entraîne une amélioration biologique et clinique (25, 61). En histomorphométrie, on note une diminution de la fibrose médullaire et de la vascularisation, accompagnant la diminution des ostéoclastes (61).

Le Tiludronate est lui-aussi efficace dans la maladie de Paget (études ouvertes et contre placebo) à la dose de 800 mg/jour sur une période de six mois (81).

Le Pamidronate par voie parentérale est utilisé dans la maladie de Paget en adaptant les doses en fonction des taux des phosphatases alcalines. Celles-ci se normalisent dans les trois mois après la perfusion.

Tous les bisphosphonates sont actifs dans la maladie de Paget ; en fonction de leur puissance anti-ostéoclastique, les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie chutent de 30 à 80 %. Leur effet prolongé par rémanence osseuse permet une administration discontinue. En fait, l'intensité de la réponse est inversement proportionnelle à l'activité de la maladie. Le Pamidronate est très actif par sa puissante action anti-résorptive.

2) Autres indications des bisphosphonates :

Les bisphosphonates marqués au technétium sont utilisés quotidiennement lors des scintigraphies osseuses, en raison de

leur forte affinité osseuse. Certains auteurs (33) avaient préconisé cette méthode pour le suivi de l'état osseux des patients ostéoporotiques retrouvant une corrélation significative entre la rétention des bisphosphonates sur vingt-quatre heures et l'absorptiométrie biphotonique. Cette indication à cause de son irradiation, de son coût, de son manque de spécificité ne peut être retenue en pratique normale.

Une utilisation plus fréquente est maintenant celle du Clodronate dans les pathologies malignes en particulier métastatiques : action antalgique et prévention de la morbidité osseuse en particulier dans les néoplasies mammaires. Ces études restent difficiles à réaliser étant donné la variabilité de la maladie et les chimiothérapies concomitantes. Le Clodronate et le Pamidronate sont tous deux utilisés avec grande efficacité dans les hypercalcémies malignes (métastases osseuses, dysglobulinémies). L'Etidronate n'a pas une activité suffisamment puissante pour être efficace.

L'Etidronate a été utilisé dans la myosite ossifiante progressive (105, 19, 127) (maladie congénitale rare caractérisée par des calcifications pathologiques se développant dans des tissus mésenchymateux extra-osseux, particulièrement lors de traumatismes locaux). Chaque fois (environ dix cas) une amélioration clinique modérée a été notée par l'intermédiaire d'une diminution des calcifications pathologiques.

Dans la sclérodémie, les lithiases rénales, les calcifications sur prothèse de hanche, l'emploi de l'Etidronate s'est avéré décevant. Certes, à doses fortes, les calcifications diminuent mais souvent au prix d'une ostéomalacie.

Le Pamidronate a été utilisé chez deux patients atteints de maladie de Gaucher (68) avec de nombreuses fractures. Il y a

eu une nette amélioration clinique. La dose a été de 10 mg/jour par voie parentérale pendant dix jours puis 300 mg per os pendant deux ans chez un patient et chez l'autre 10 mg/jour par voie parentérale puis 300 mg/jour per os pendant cinq mois puis trois perfusions de 30 mg. Les paramètres phospho-calciques ont montré une diminution de la résorption osseuse. La densité osseuse ne s'est pas modifiée chez le deuxième patient et s'est discrètement améliorée chez le premier patient. En histomorphométrie, on retrouve principalement une inhibition de l'hyper-résorption osseuse.

L'Etidronate a été utilisé chez les rats femelles Wistar atteints d'arthrite à adjuvant de Freund (36). A la dose de 4 mg/kg/jour en sous-cutané, il est retrouvé une inhibition de la résorption osseuse, de la formation du pannus, de l'érosion inflammatoire cartilagineuse et de la formation de l'os pathologique. L'effet de l'Etidronate pourrait être expliqué par la diminution de la précipitation des cristaux de phosphate calcique présents sur les sites de résorption osseuse. Des études expérimentales ont aussi été réalisées avec le Clodronate, le Pamidronate et le SR 41319 : il existe un retard d'apparition des phénomènes inflammatoires dans le modèle d'arthrite à adjuvant du rat (24). Le SR 41319 a un groupement thiol et inhibe la sécrétion de collagénase des synoviocytes. Chez l'homme, une étude a été réalisée chez quarante patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette étude randomisée contre placebo (79) a étudié l'efficacité de 30 mg de Pamidronate par voie parentérale chez vingt patients ayant une polyarthrite stabilisée par la D Pénicillamine. Vingt patients ont reçu un placebo. Il n'y a aucune amélioration significative sur un an des paramètres cliniques et biologiques de la polyarthrite. La progression radiologique a été identique. Par contre, les marqueurs de la résorption osseuse ont diminué. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour

expliquer l'inefficacité du traitement : le mécanisme de la résorption osseuse de la polyarthrite n'est pas secondaire à un phénomène pur ostéoclastique et la dose donnée a pu être trop faible. Par contre, les marqueurs de la résorption ayant chuté, le Pamidronate a probablement eu une efficacité modérée sur l'ostéoporose liée à la polyarthrite. Nous n'avons toutefois aucun résultat densitométrique.

De multiples indications découlent des propriétés des bisphosphonates. Toutefois, il n'existe pas de corrélation parfaite entre leurs propriétés in vitro et leur réelle efficacité in vivo, ce qui explique leurs échecs dans certaines thérapeutiques. Il faut privilégier les situations où la résorption osseuse est augmentée, pour obtenir la meilleure efficacité possible, tout en sachant que chaque bisphosphonate a ses caractéristiques biologiques particulières dépendant des modifications chimiques des chaînes latérales.

F) NOTRE ETUDE

I - Introduction et but de l'étude :

Le but initial était de comparer et d'étudier l'efficacité d'un traitement par Etidronate et d'un traitement par calcium et vitamine D, chez quarante patientes hospitalisées (ou vues en consultation) souffrant d'ostéoporose fracturaire. Un tirage au sort était réalisé pour l'appartenance à chaque groupe. Des difficultés de recrutement (population hospitalisée âgée, supérieure à quatre-vingts ans et diminution du recrutement du fait de la prescription ambulatoire de plus en plus fréquente de l'Etidronate chez des patientes ostéoporotiques) ont limité le nombre d'inclusions à dix patientes pour le groupe Etidronate et cinq pour le groupe calcium. Ce recrutement a été effectué sur six mois. Parmi les cinq patientes du groupe calcium, une est décédée, trois ne sont pas revenues malgré une lettre de rappel et une a débuté après l'apparition d'un tassement vertébral, un an après le début de l'étude, un traitement par Etidronate.

Notre étude est donc une étude ouverte, prospective, sur deux ans chez dix patientes souffrant d'une ostéoporose fracturaire. Son but est d'apprécier la tolérance et l'efficacité clinique, biologique, radiologique et densitométrique d'un traitement par l'Etidronate pendant deux ans.

II - Patients et méthodes :

1) Caractéristiques de la population étudiée :

(tableaux numéro 5 et 6)

Il s'agit de dix femmes d'âge moyen 69,5 ans (60 - 81 ans) hospitalisées ou vues en consultation pour des rachialgies mécaniques secondaires à l'existence de tassements vertébraux

ostéoporotiques. La date d'apparition du premier tassement n'est pas connue car ces patientes souffraient depuis des années de dorso-lombalgies mécaniques. L'âge moyen par rapport à la ménopause est de 24,5 (14 à 36 ans). Une seule femme (GRA...) a eu une ménopause précoce. Aucune intoxication alcoolo-tabagique n'a été retrouvée. Les patientes sont sédentaires, n'ont aucune activité physique souvent à cause de leurs lombalgies. La consommation de laitage est prise en compte si elle est supérieure à un litre de lait (ou ses équivalents) par jour. Une patiente (MER...) est nullipare. S'il y avait eu un traitement par calcitonine antérieurement, le wash-out avant le début du traitement a été de trois mois. Aucune n'avait pris ou n'a pris, pendant l'étude, de thiazide ou de traitements susceptibles de modifier le métabolisme osseux (calcitonine, fluor). La patiente qui a eu une exérèse de nodule thyroïdien est restée euthyroïdienne tout au long de l'étude et ne prenait pas de traitement à visée thyroïdienne. La patiente aux antécédents de néoplasie mammaire (trente-sept ans auparavant) est considérée comme guérie ; les marqueurs tumoraux sont restés négatifs tout au long de l'étude. La patiente à l'antécédent de fracture du col fémoral est la plus âgée de l'étude (81 ans à l'inclusion) et a une ostéoporose mixte, trabéculaire et corticale affirmée par sa fracture. La patiente qui a un méningiome de la faux du cerveau n'a pas eu d'intervention chirurgicale : elle est en simple surveillance, la crise d'épilepsie inaugurale a entraîné une chute révélatrice de la maladie ostéoporotique. La patiente souffrant de luxation congénitale de hanche a deux prothèses totales de hanche.

Notre population a une ostéoporose grave puisque 50 % du groupe ont quatre tassements vertébraux ou plus à l'inclusion.

2) Traitement et suivi sur deux ans :

Le traitement prescrit respecte le schéma séquentiel classique : Didronel* 400 1 comprimé/jour pendant quatorze jours suivi de 1 g de Cacit* 1000 et de 2 gouttes de Stérogyl* (ergocalciférol, laboratoires Roussel) pendant deux mois et demi. Les règles de la prise de Didronel ont chaque fois été précisées aux patientes : prise à distance des repas avec un verre d'eau ou de jus de fruits.

Les patientes ont été revues tous les six mois. Un examen clinique avec mesures de la taille et du poids était effectué. Les dosages de la calcémie, la protidémie, les phosphatases alcalines, la phosphorémie, la créatinine plasmatique étaient effectués ; ceux de la parathormone et de l'ostéocalcine ont été effectués par méthode radio-immunologique lors de l'inclusion à six mois, douze mois et à vingt-quatre mois.

Les radiographies du rachis dorso-lombaire ont été effectuées à l'inclusion puis tous les ans (M0, M12, M24) et lues de façon chronologique. Le nombre de fractures vertébrales était comptabilisé selon l'indice de Meunier.

Les bilans phospho-calciques urinaires et le dosage de l'hydroxyproline urinaire des vingt-quatre heures n'ont pu être réalisés : erreurs de prélèvement, mauvaise compliance des patientes pour le dosage de l'hydroxyprolinurie.

Les mesures de densitométrie osseuse ont été effectuées sur un appareil LUNAR DPX. Le rachis antéro-postérieur, le col fémoral, le triangle de Ward et le trochanter ont été les zones mesurées. Nous ne disposons pas de l'appareil permettant les mesures radiales. Ces mesures ont été effectuées à l'admission puis tous les ans pendant les deux ans de suivi.

Pendant ces deux ans, lors de chaque visite, des échantillons de sérum ont été congelés pour des études ultérieures éventuelles.

III - Résultats :

1) Tolérance et efficacité cliniques :

La tolérance a été excellente, aucun effet secondaire digestif ou autre n'est apparu. Les patientes ont effectué les deux ans de traitement sans sortie d'étude.

Les lombalgies mécaniques ont persisté avec toutefois une diminution partielle des douleurs. La patiente (HER...) souffrait d'une dorsalgie basse hyperalgique lors de la dernière consultation, secondaire au tassement de D12.

2) Paramètres biologiques :

Aucune variation hors norme des paramètres biologiques n'a été retrouvée (tableau numéro 7) Les phosphatases alcalines sont restées normales. La phosphorémie n'a pas augmenté ; aucun cas d'insuffisance rénale n'est apparu. Lors de l'admission, les taux de parathormone étaient normaux (tableau numéro 8). A part une diminution non significative d'un dosage de parathormone à six mois chez une patiente (FRA...), les taux sont restés normaux. Au début de l'étude, l'ostéocalcine était basse chez une patiente (FRA...) mais s'est ensuite normalisée. Une patiente (PAI...) avait un taux élevé qui s'est ensuite normalisé. A six mois et à douze mois, trois patientes avaient des taux bas pouvant traduire une diminution de la formation osseuse.

3) Variations de taille :

(tableau numéro 9)

Elles ont été calculées par le test de Wilcoxon sur séries appariées. Entre M0 et M12, il n'existe pas de différence

significative. Par contre, entre M12 et M24, la taille a diminué de façon significative ($p < 0,05$). La différence est aussi significative entre M0 et M24 ($p < 0,02$) avec une diminution de la taille due aux nouveaux tassements vertébraux.

4) Evolution fracturaire :

(tableau numéro 9)

Apprécies par l'indice de Meunier, le nombre de tassements est resté stable chez cinq patientes entre le début et la fin de l'étude. Par contre, chez les cinq autres patientes il y a, à douze mois, aggravation des tassements déjà existants. A vingt-quatre mois, deux patientes (HER..., NEV...) ont chacune un nouveau tassement vertébral. Aucune fracture extra-vertébrale n'est apparue pendant ces deux ans de traitement.

5) Evolution densitométrique :

a) Rachis lombaire :

Les données sont rassemblées dans les tableaux numéro 10, 11 et les graphes numéro 1 et 2.

Trois patientes (DEF..., NEV..., PAI...) ont une densité lombaire sous le seuil fracturaire et malgré les deux ans de traitement, aucune n'a franchi ce seuil.

En utilisant le test de Wilcoxon sur séries appariées, on retrouve une différence statistiquement significative de la densité osseuse lombaire (L1-L4) entre M0 et M12 ($p < 0,01$). Le gain osseux obtenu est de 4,85 %. Entre M12 et M24 il existe une tendance à la diminution de la densité lombaire non significative. Entre M0 et M24 aucune différence significative n'a été retrouvée.

En excluant des calculs les vertèbres tassées et en calculant vertèbre par vertèbre les variations de densité, la différence statistiquement significative n'est retrouvée entre M0 et

M12 que pour la vertèbre L2 ($p < 0,05$). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre M12 - M24 pour L2. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée pour L1, L3 et L4 entre M0 - M12, M12 - M24.

b) Col fémoral :

Aucune différence significative n'est retrouvée pour le col fémoral, pour le trochanter et pour le triangle de Ward entre M0 - M12, M12 - M24 (test de Wilcoxon séries appariées) (tableau numéro 10, 12 et graphe numéro 3).

Nom	Antécédents	Rachialgies	Circonstances des fractures
DEF...	Nodule thyroïdien, Hystérectomie	Dorso-lombalgies mécaniques	Chute
FRA...	Purpura thrombopénique idiopathique	Dorsalgies mécaniques	Chute avec fracture avant-bras
GRAL...	Syndrome dépressif, Cholécystectomie	Lombalgies mécaniques	Chute minime
GRAT...	Luxation congénitale de hanche	Lombalgies mécaniques	Chute
GUT...	Hystéropexie	Dorso lombalgies mécaniques	Chute
HER...	Néoplasie mammaire à 37 ans	Dorso-lombalgies mécaniques	Chute
MER...	Fracture du col fémoral droit (1988)	Lombalgies mécaniques	Chute
NEV...	Syndrome dépressif	Lombalgies mécaniques	Spontanément
PAI...	Méningiome de la faux du cerveau	Dorsalgies mécaniques	Chute (épilepsie)
THI...	Polyarthrose	Lombalgies chroniques	Chute

Tableau n° 5: Antécédents et symptomatologie clinique.

Nom	Age Inclusion	Poids	Taille MO	Ménopause	Enfant(s)	Allaitement > à 2 mois	Laitage	Sport	Tabac	Alcool
DEF...	63	66	152	49 ans	3	Oui	Oui	Non	Non	Non
FRA...	68	58	148	50 ans	5	Non	Oui	Non	Non	Non
GRAI...	74	64	153	48 ans	1	Non	Non	Non	Non	Non
GRAT...	63	52	164	34 ans	1	Non	Non	Non	Non	Non
GUT...	69	60	157	41 ans	3	Non	Non	Non	Non	Non
HER...	74	56	155	45 ans	1	Oui	Non	Non	Non	Non
MER...	81	49	160	45 ans	0	///	Non	Non	Non	Non
NEV...	69	57	147	52 ans	2	Non	Oui	Non	Non	Non
PAI...	60	52	154	42 ans	1	Non	Non	Non	Non	Non
THI...	74	52	146	44 ans	1	Oui	Non	Non	Non	Non

Tableau n°6: Caractéristiques cliniques de la population étudiée.

Ca++ M0	P M0	Créat. M0	Prot. M0	Ca++ M6	P M6	Créat. M6	Prot. M6	Ca++ M12	P M12	Créat. M12	Prot. M12	Ca++ M18	P M18	Créat. M18	Prot. M18	Ca++ M24	P M24	Créat. M24	Prot. M24
2.24	0,95	90	65	2,32	1,19	94	NF	2,2	0,99	113	NF	2,32	1,19	NF	NF	2,32	0,99	104	68
2.11	1,17	66	67	2,23	NF	69	69	2,22	1,12	70	NF	2,11	1,12	76	69	2,05	1,1	66	66
2.23	1,18	111	62	2,29	0,84	NF	NF	2,32	1,06	97	73	2,37	1,1	93	74	2,24	1,06	113	72
2.25	1,25	80	67	2,32	1,33	94	70	2,32	1,33	84	69	NF	NF	NF	NF	2,32	1,03	88	74
2.12	1,33	91	68	2,11	1	88	75	2,16	1,11	95	69	2,22	1,2	NF	66	2,29	1,34	94	76
2.37	NF	85	71	2,26	1,04	82	64	2,4	1,17	80	68	2,2	1,2	86	NF	2,24	0,85	99	72
2.12	1,1	95	60	2,3	0,98	NF	68	2,46	0,91	92	74	2,27	1,15	119	74	2,14	1,18	96	64
2.32	1,43	90	74	2,23	1,15	90	NF	2,24	1,48	90	NF	2,23	1,15	NF	NF	2,26	1,19	81	71
2.3	1,2	NF	NF	2,32	0,92	97	66	2,32	0,92	97	70	2,38	0,83	112	68	2,22	0,79	98	72
2.27	1,01	107	69	2,28	1,16	70	70	2,16	1,27	88	69	2,38	1,27	91	NF	2,13	1,04	92	NF

Tableau n° 7 : Etude des paramètres phospho-calciques sanguins : Calcémie (2,1-2,7 mmol/L), Phosphorémie (0,6-1,3 mmol/L), Créatininémie (60-100 µmol/L), Protidémie (60-83 gr/L).
(NF: non fait)

Nom	PTH MO	Ostéocalcine MO	PTH M6	Ostéocalcine M6	PTH M12	Ostéocalcine M12	PTH M24	Ostéocalcine M24
DEF...	14	8	12	3,3	11	2,3	11	6,2
FRA...	28	1,8	8,7	8,2	19	3,9	19	8,4
GRAI...	13	6,8	23	2,9	NF	NF	28	1,9
GRAT...	15	9	44	7,4	NF	8,9	18	5,7
GUT...	24	7,8	28	6,1	34	5,9	29	5,7
HER...	16	8,3	NF	NF	22	3,6	29	4,6
MER...	16	7,4	26	12	22	8,6	18	9,5
NEV...	30	6	9,4	5,9	21	7,3	22	10
PAI...	18	15	NF	NF	NF	NF	23	8,5
THI...	14	5	22	6,5	23	4,2	34	4,6

Tableau n° 8 : Etude du bilan hormonal sanguin : Parathormone (10-55 pg/ml), Ostéocalcine (3,5-9 ng/ml).

Nom	Taille M0	Score de Meunier M0	Localisations des tassements M0	Taille M12	Score de Meunier M12	Localisation M12	Taille M24	Score de Meunier M24	Localisation M24
DEF...	152	12	D9=2, D11=1	151,5	12	inchangée	151,5	12	inchangée
FRA...	148	11	D12=2, L1=1, L2=1, L3=1, L4=1	147	13	D12=4	147	13	inchangée
GRAL...	153	13	D12=4, L1=1, L2=1, L3=1	153	14	L2=2	151	16	L2=4.
GRAT...	160	10	L9=1	160	10	inchangée	160	10	inchangée
GUT...	157	13	D7=4, L2=1, L4=1	157	13	inchangée	156	13	inchangée
HER...	155	11	D8=1, L1=2	155	12	D8=2	150	18	D12=4, L1=4
MER...	160	21	D7=4, D8=4, D12=4, L1=2, L3=2, L4=1	155	27	L1=4, L3=4	155	27	inchangée
NEV...	147	16	D9=4, D11=1, D12=4, L4=1	146	19	D11=4	144	19	T. V. D6
PAL...	154	10	A noter: T. V. D6 en galette	154	10	inchangée	153	10	inchangée
THI...	146	13	D9=1, L1=4, L3=1, L4=1, Ostéophytose L4	146	13	inchangée	145	13	inchangée

Tableau n°9 : Etude radiologique des tassements vertébraux (score de Meunier).

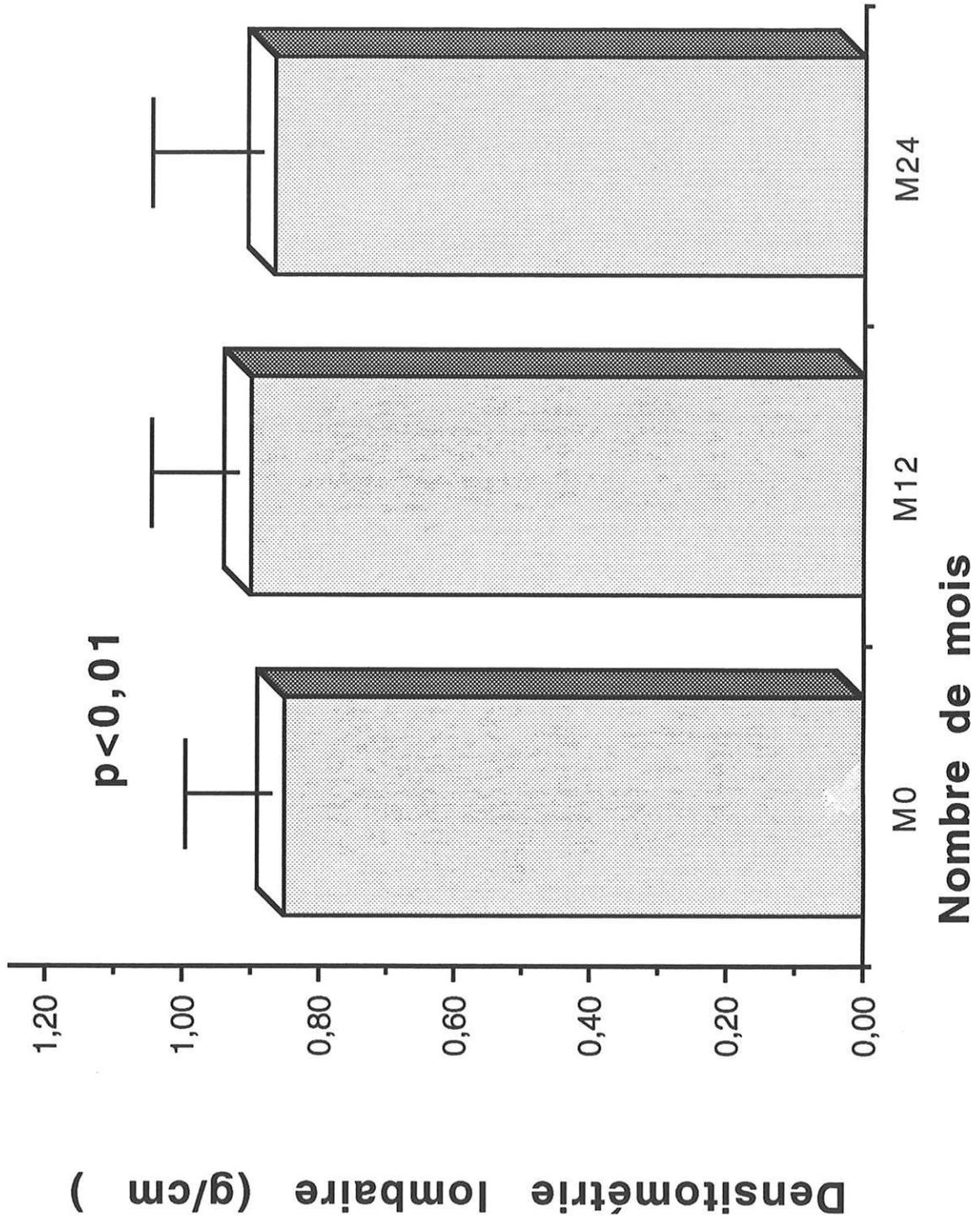
Nom	MO L1-L4	Z-score L1-L4	MO COL	Z-score COL	M12 L1 - L4	Z-score L1 - L4	M12 COL	Z-score COL	M24 L1 - L4	Z-score L1 - L4	M24 COL	Z-score COL
DEF..	0,776	-2,2	0,772	0,65	0,837	-1,4	0,755	0,15	0,765	-2,1	0,773	-0,35
FRA..	0,824	-0,9	0,742	0,85	0,861	-0,4	0,776	0,65	0,805	-1	0,806	0,95
GRAI...	0,973	0,25	0,623	-0,65	1,024	1	0,61	-0,65	0,984	0,9	0,67	-0,6
GRAT...	1,02	0,9	////	////	1,033	1,1	////	////	1,107	2	////	////
GUT...	0,939	0,2	0,684	-0,42	1,054	0,7	0,698	-0,55	1,051	0,6	0,712	-0,2
HER..	0,855	-0,6	0,702	0,35	0,854	-0,4	0,632	-0,7	0,895	-0,3	0,692	0
MER..	0,841	-0,2	0,475	-1,65	0,847	0,3	0,493	-1,8	0,774	-0,6	0,5	-1,7
NEV...	0,615	-3,2	0,707	0,5	0,715	-2	0,714	0,1	0,629	-2,9	0,663	-0,6
PAL...	0,705	-2,7	0,545	-1,35	0,698	-2,7	0,586	-1,85	0,696	-2,6	0,567	-1,6
THI...	0,938	0,5	0,674	0,35	0,975	1	0,664	-0,65	0,961	0,8	0,708	0

Tableau n° 10 : Résultats de la densitométrie (g/cm²) sur 2 ans avec Z-score correspondants (Déviation Standard).

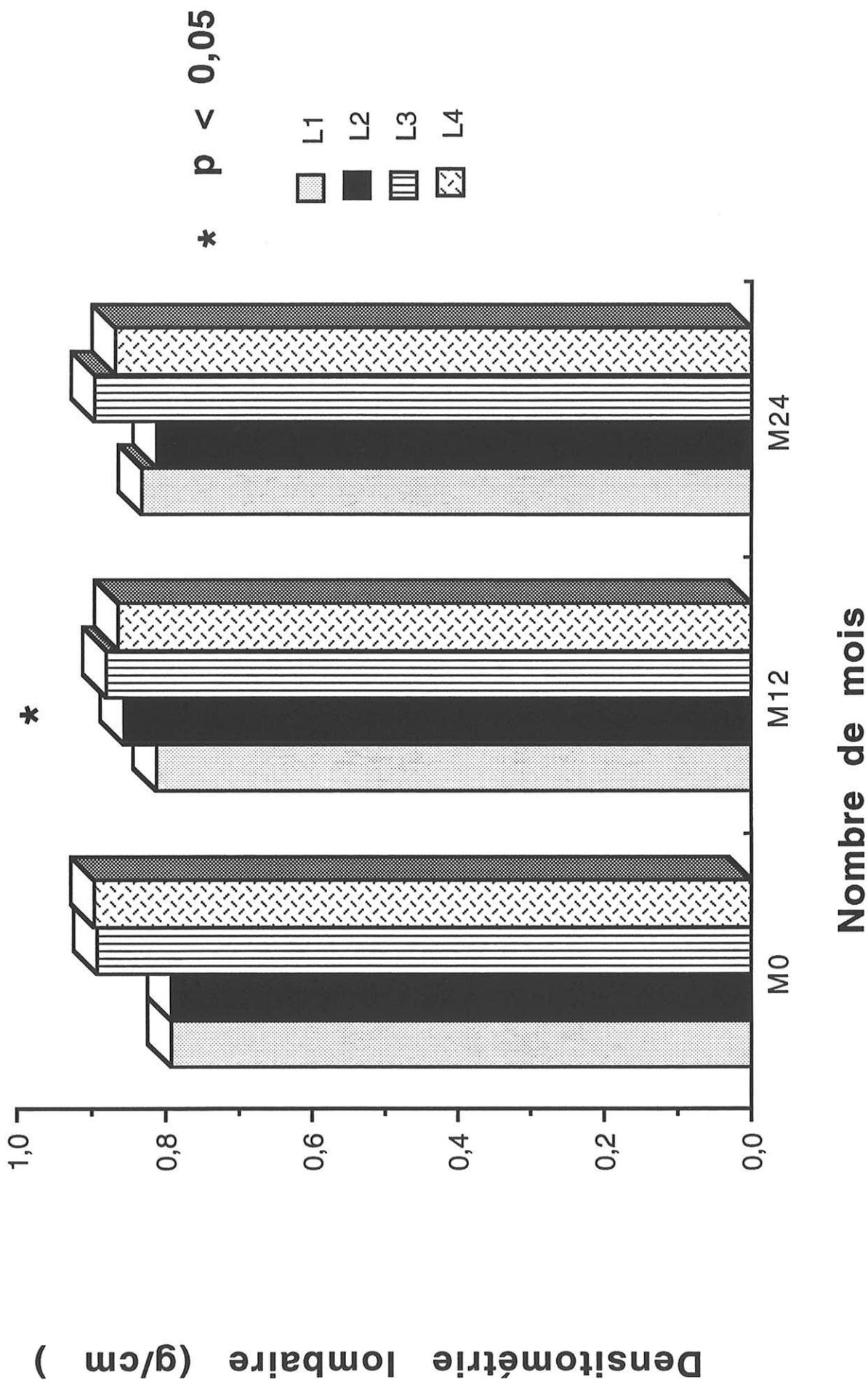
Nom	M0 L1	M0 L2	M0 L3	M0 L4	M12 L1	M12 L2	M12 L3	M12 L4	M24 L1	M24 L2	M24 L3	M24 L4
DEF...	0,676	0,734	0,837	0,82	0,793	0,811	0,855	0,875	0,699	0,712	0,792	0,832
FRA...	0,92	0,772	0,856	0,723	0,898	0,923	0,872	0,766	0,884	0,828	0,858	0,674
GRAI...	0,857	0,987	1,142	0,915	0,938	1,144	1,092	0,888	1,016	1,124	0,953	0,909
GRAT...	0,96	1,035	1,124	0,949	0,957	1,074	1,151	0,941	1,019	1,121	1,232	1,04
GUT...	0,88	0,978	0,922	1,128	0,849	0,951	0,877	1,053	0,993	0,918	1,143	1,145
HER...	0,605	0,852	0,81	0,945	0,861	0,886	0,801	0,87	0,998	0,862	0,844	0,873
MER...	0,921	0,642	0,889	0,844	0,687	0,85	0,903	0,891	0,637	0,698	0,63	0,897
NEV...	0,565	0,499	0,588	0,78	0,565	0,517	0,519	0,801	0,541	0,547	0,582	0,797
PAI...	0,693	0,675	0,729	0,717	0,677	0,722	0,716	0,678	0,664	0,694	0,755	0,668
THI...	0,685	0,749	1,006	1,161	0,749	0,673	1,062	1,248	0,864	0,621	0,917	1,285

Tableau n°11 : Résultats de la densitométrie vertébrale (g./cm2). Etude sur 2 ans.
Les cases ombrées correspondent aux vertèbres tassées et ont été exclues des calculs

GRAPHE N° 1: EVOLUTION DE LA DENSITE LOMBAIRE SUR DEUX ANS



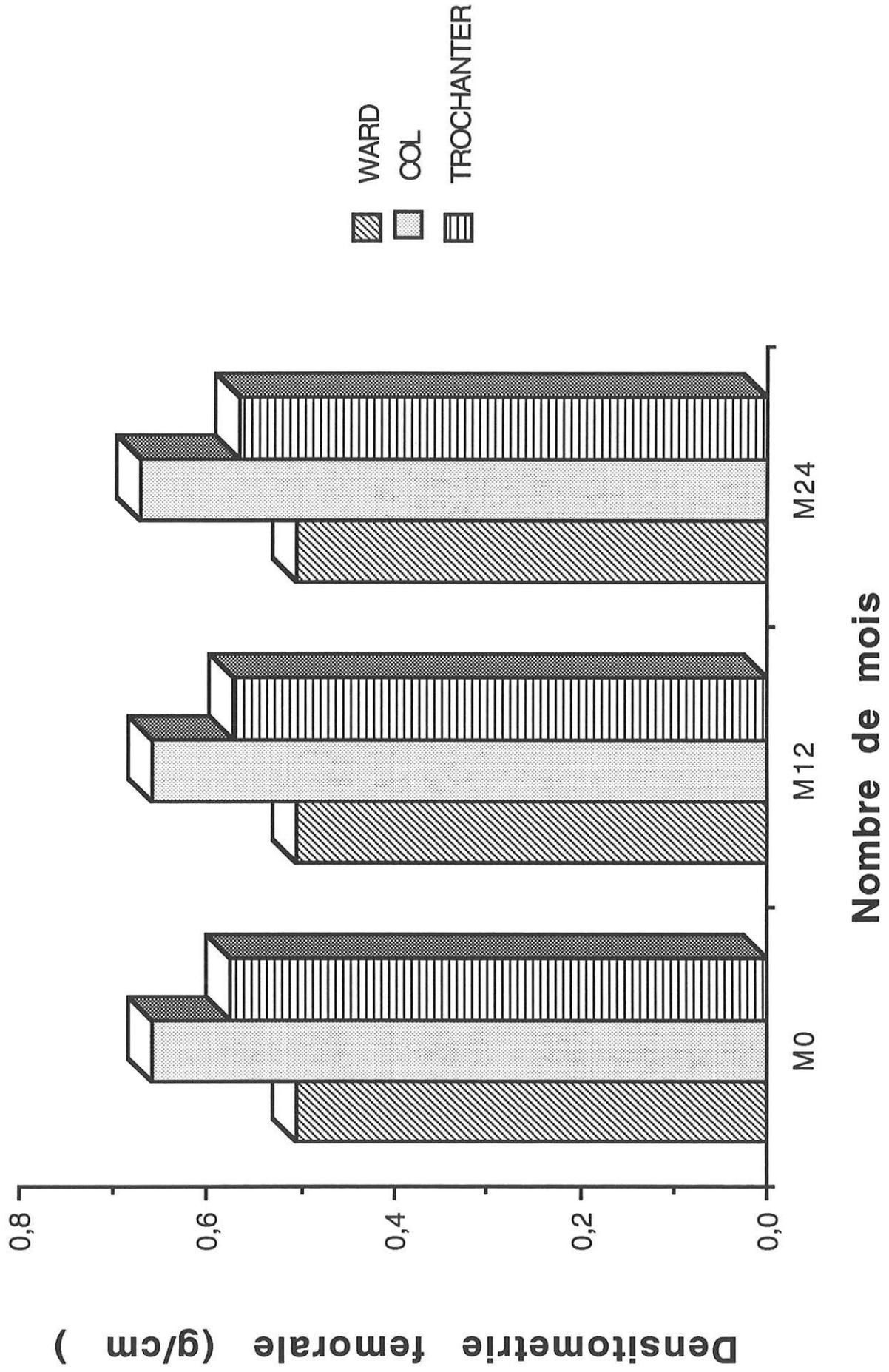
**GRAPHE N° 2: EVOLUTION DE LA DENSITOMETRIE LOMBAIRE SUR DEUX ANS
(vertèbre par vertèbre)**



Nom	MO WARD	MO COL	MO TROCHANTER	M12 WARD	M12 COL 0,08909	M12 TROCHANTER	M24 WARD	M24 COL	M24 TROCHANTER
DEF...	0,568	0,772	0,678	0,589	0,755	0,735	0,582	0,73	0,715
FRA...	0,574	0,742	0,622	0,568	0,776	0,596	0,491	0,806	0,515
GRAI...	0,466	0,623	0,653	0,469	0,61	0,639	0,499	0,67	0,614
GRAT...	////	////	////	////	////	////	////	////	////
GUT...	0,528	0,684	0,649	0,556	0,698	0,668	0,609	0,712	0,727
HER...	0,583	0,702	0,526	0,511	0,632	0,536	0,535	0,692	0,498
MER...	0,382	0,475	0,446	0,412	0,493	0,42	0,412	0,5	0,442
NEV...	0,545	0,707	0,623	0,517	0,714	0,554	0,46	0,663	0,542
PAI...	0,43	0,545	0,43	0,496	0,586	0,442	0,455	0,567	0,464
THI...	0,469	0,674	0,568	0,445	0,664	0,566	0,493	0,708	0,585

Tableau n°12 : Résultats de la densitométrie fémorale (g./cm²). Etude sur 2 ans.

GRAPHE N° 3: EVOLUTION DE LA DENSITOMETRIE FEMORALE SUR DEUX ANS



IV - Discussion :

Notre étude n'a retrouvé qu'une augmentation statistiquement significative de la densité minérale osseuse lombaire à douze mois, ce gain ne s'étant pas confirmé après vingt-quatre mois de traitement par l'Etidronate à la différence d'autres études (65, 118, 125). Nous avons obtenu un gain osseux d'environ 5 % ce qui correspond aux valeurs de la littérature (118, 125). Mais cette augmentation significative de gain osseux à douze mois avec stabilité ou légère décroissance a déjà été retrouvée par plusieurs auteurs (44, 65). Le mécanisme d'action des bisphosphonates permet en partie d'expliquer ces résultats : dépression dans un premier temps de l'activité ostéorésorptrice avec maintien de la formation osseuse, puis du fait de la rémanence osseuse probable dépression globale de l'activité de remodelage osseux et donc de la formation. Pour lutter contre cette cinétique de dépression globale du remodelage, l'administration d'Etidronate est intermittente. Pendant la phase dite "libre" où il y a simplement une prise de calcium et de vitamine D, on espère restaurer un état normal de formation osseuse. De plus, limiter la résorption osseuse a pour but de créer un nouvel état synchrone entre la formation et la résorption (71). Malheureusement toutes les ostéoporoses ne sont pas à remodelage osseux excessif, ce qui permettrait même en diminuant la résorption de maintenir une bonne formation. Dans les huit à dix ans suivant la ménopause, le remodelage osseux se ralentit. Il serait donc intéressant d'étudier (dans un complément d'étude) l'efficacité de l'Etidronate dans un sous-groupe de population à renouvellement élevé par rapport à un sous-groupe à bas remodelage osseux. A vingt-quatre mois, dans notre étude, nous n'avons plus de gain osseux probablement par inhibition globale du remodelage dans notre population à remodelage osseux de départ non augmenté (ostéocalcine,

phosphatases alcalines normales). Pour certains auteurs (118) le gain densitométrique n'apparaît que plus tardivement (90ème semaine) : modifications cycliques du renouvellement osseux avec arrêt temporaire des mécanismes de formation et de résorption.

Pour confirmer ces données, nous avons calculé les gains de densité, vertèbre par vertèbre, en excluant les vertèbres tassées (score de Meunier de 2 et 4). Une différence statistiquement significative n'est retrouvée que pour la deuxième vertèbre lombaire à douze mois, la seule vertèbre lombaire non exclue des calculs chez les dix patientes. En excluant les vertèbres L1, L3 chez certaines patientes, nous perdons de la puissance au sein du test statistique, d'autant plus que nous cherchons à mettre en évidence une petite différence. Il est préférable de ne pas faire de densitométrie quand les vertèbres sont tassées car les valeurs obtenues sont faussées par diminution de la surface intéressée entraînant une estimation trop importante de la valeur obtenue et de plus il est très difficile techniquement de positionner la zone de calcul vertébrale lors de l'examen pour permettre un suivi reproductible. La quatrième vertèbre de la patiente TH1... a été exclue car il existait une ostéophytose corporéale augmentant faussement les valeurs de densité : la présence de gros ostéophytes peut augmenter jusqu'à 40 % les valeurs de densité osseuse. Il vaut mieux, dans ces cas-là, tenir compte des valeurs obtenues en fémoral, même si celles-ci ne sont pas toujours très fiables.

La diminution statistiquement significative de la taille est à rattacher à l'aggravation et aux nouveaux tassements vertébraux. Au cours des deux ans de traitement, plusieurs tassements (stade I de Meunier au début de l'étude) se sont aggravés. A la fin de l'étude, on a observé l'apparition de deux nouveaux tassements vertébraux sans facteur traumatique. L'histoire naturelle de l'ostéoporose nous apprend

que, lorsqu'une vertèbre commence à se tasser, elle a une qualité architecturale tellement précaire qu'il faudrait de puissants stimulants de la formation pour permettre d'éviter l'écrasement de celle-ci. Les contraintes mécaniques imposées au rachis favorisent l'aggravation des tassements et de la cyphose.

Un des deux nouveaux tassements vertébraux est apparu chez une patiente (NEV...) ayant une densité lombaire sous le seuil fracturaire, sans aucun facteur traumatique.

Aucune différence significative n'a été observée quel que soit le site du col fémoral mesuré. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le triangle de Ward, le trochanter et le rachis lombaire. Plusieurs hypothèses peuvent peut-être expliquer ce phénomène : zone préférentielle de renouvellement osseux trabéculaire au rachis et difficultés de sélectionner de façon fiable et reproductible ces deux zones sur le densitomètre.

Aucune variation n'a été retrouvée sur les valeurs du col fémoral. Ces résultats du col fémoral sont partiellement comparables à l'étude de Watts (125) où un gain osseux n'avait été retrouvé que dans un des deux groupes avec Etidronate sur le trochanter ; aucune autre zone n'avait eu de gain significatif. Peu d'études se sont intéressées aux valeurs fémorales.

Un autre problème lié à l'Etidronate est sa faible absorption : chez les sujets jeunes, elle est voisine de 10 % (34) et elle diminue chez les sujets âgés. Elle est voisine de 0 % en cas de prise alimentaire concomitante. Notre population était âgée et les règles de prise n'ont peut-être pas été bien respectées comme le supposent d'autres auteurs (69).

Ces conclusions restent limitées : notre groupe était trop petit en nombre, sans groupe témoin, avec un suivi seulement sur deux

ans. L'ostéoporose de ces patientes était sévère (cinq sur dix avaient quatre tassements vertébraux) et mixte donc avec un phénomène d'hyper-résorption non augmenté de façon importante par rapport à la formation. De plus, nous avons cherché à mettre en évidence un gain modéré de densité osseuse (environ 5 % à vingt-quatre mois) (118, 125) avec des méthodes de mesure certes fiables mais dont l'exactitude est au minimum de 2 % surtout dans une population ostéoporotique.

Privilégier le traitement préventif avant toute fracture ou dès l'apparition de la première fracture peut nous faire espérer un gain osseux suffisant pour franchir le seuil fracturaire et éviter l'apparition de formes graves d'ostéoporose.

Enfin, dans l'ostéoporose mixte, une fois le premier tassement vertébral apparu, les prochains apparaîtront souvent par groupes et par phases (50). Un suivi sur plusieurs années est donc nécessaire pour apprécier à long terme l'efficacité des thérapeutiques.

Une étude sur un plus grand nombre homogène de patients, en caractérisant mieux le type d'ostéoporose grâce aux nouveaux marqueurs avec mesure de la densité radiale, serait utile pour confirmer si nécessaire l'efficacité de l'Etidronate.

G) CONCLUSION

Face à une maladie ostéoporotique multifactorielle, il s'avère nécessaire de faire, dès que possible, le diagnostic pour pouvoir débiter un traitement optimal.

L'absorptiométrie biphotonique à Rayons X a permis de modifier le concept d'ostéoporose pour permettre de façon fiable et non invasive un diagnostic plus précoce. L'avènement de traitements préventifs autres que l'hormonothérapie substitutive va renforcer son utilisation.

Le traitement optimal de l'ostéoporose repose sur l'augmentation de la formation osseuse en respectant la qualité architecturale de l'os et la diminution de la résorption osseuse.

Les bisphosphonates et particulièrement l'Etidronate diminuent principalement la résorption mais n'ont pas d'action véritable sur la formation ; ils permettent de créer un nouvel état d'équilibre entre les deux mécanismes.

L'avenir est peut-être dans l'association d'une thérapeutique ostéoformatrice associée à une thérapeutique anti-ostéorésorptrice. Des études préliminaires sont d'ailleurs en cours en utilisant ce schéma thérapeutique.

Par rapport à la demande quotidienne individuelle liée au diagnostic de l'ostéoporose, nous proposons des "conduites à tenir" en fonction de l'âge, des désirs de la patiente, du type d'ostéoporose, des contre-indications des thérapeutiques et des techniques diagnostiques. L'absorptiométrie biphotonique n'est pas utile s'il existe une contre-indication (scoliose, calcifications, lombarthrose, tassements vertébraux lombaires) car elle ne permet pas un suivi fiable.

1) Femme jeune ménopausée depuis moins de cinq ans :

====> hormonothérapie substitutive en cours : pas d'absorptiométrie.

====> indécision quant au traitement par hormonothérapie : absorptiométrie pour convaincre la patiente en cas de densité osseuse basse.

====> contre-indication à l'hormonothérapie : dans l'hypothèse d'un futur traitement préventif autorisé (autre que le calcium et la vitamine D) réalisation de l'absorptiométrie.

2) Femme ménopausée depuis dix ans sans tassement vertébral :

====> si ne souhaite pas de traitement : pas d'absorptiométrie.

====> si souhaite un traitement : absorptiométrie. Si densité sous le seuil fracturaire, traitement préventif (bientôt) et/ou début d'une hormonothérapie en l'absence de contre-indications.

3) Femme entre soixante et quatre-vingts ans avec une ostéoporose fracturaire :

====> moins de soixante-dix ans : absorptiométrie (en l'absence de contre-indications) avec attention particulière pour l'os cortical fémoral ou radial

* si densité corticale basse = bisphosphonates

* si densité corticale normale = bisphosphonates ou fluor (s'assurer de la normalité de la fonction rénale)

====> plus de soixante-dix ans : éventuelle absorptiométrie = bisphosphonates.

4) Femme de plus de quatre-vingts ans :

====> pas d'absorptiométrie.

====> calcium - vitamine D

**Femme jeune ménopausée
depuis moins de 5 ans**

Hormonothérapie
en cours

Indécision sur
l'hormonothérapie

Contre-indication
hormonothérapie

Pas d'absorptiométrie

Absorptiométrie
= argument
thérapeutique

Absorptiométrie si
traitement

**Femme ménopausée
depuis plus de 10 ans**

Ne souhaite pas
de traitement

Souhaite un
traitement

Pas d'absorptiométrie

Absorptiométrie

< Seuil
fracturaire

> Seuil
fracturaire

Traitement
hormonal

Traitement
préventif

Calcium

Femme entre 60 et 80 ans
ostéoporose fracturaire

< 70 ans

> 70 ans

Absorptiométrie

Absorptiométrie

Densité
corticale
basse

Densité
corticale
normale

Bisphosphonates

Bisphosphonates

Bisphosphonates
ou Fluor

Femme de plus de 80 ans

Pas d'absorptiométrie

Traitement par Calcium et Vitamine D

L'attitude thérapeutique face à la maladie ostéoporotique a changé grâce à l'absorptiométrie et à l'apparition des bisphosphonates. Les traitements sont de plus en plus précoces et adaptés aux souhaits des patients. L'apport de nouvelles thérapeutiques, surtout préventives, permet d'espérer une diminution du coût de l'ostéoporose fracturaire.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AIDA Y., TODA Y., SHIMAKOSHI Y., YAMADA K., AONO M.

Effects of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) on interleukin 1 production by macrophages.
Microbiol. Immunol., 1986, vol 30 (11), 1199-1206

2 - ALEXANDRE C.

L'ostéoporose en question. Réflexion après la première conférence de la Fondation Européenne sur l'ostéoporose et les maladies osseuses.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1993, 60 (6), 407-411.

3 - ANDERSON C., CAPE R.D.T., CRILLI R.G., HODSMAN A.B., WOLFE B.M.J.

Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis.
Calcif. Tissue Int., 1984, 36 (3), 341-343.

4 - AUDRAN M.

Ostéoporose : vers une nouvelle définition ?
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., (Ed. Fr.) 1993, 60 (5 bis), 3S-7S.

5 - BAXTER L.A., DELUCA H.F., BONJOUR J.P., FLEISCH H.A.

Inhibition of vitamin D metabolism by ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate.
Arch. Biochem. Biophys., 1974, (164), 655-662.

6 - BENHAMOU C.L., TOURLIERE D., ASSELIN F.

Influence du vieillissement sur le métabolisme de la vitamine D.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1993, 60 (6), 445-449.

7 - BOIVIN G.

Les mécanismes de la minéralisation du tissu osseux.
(in) Le remodelage osseux. IV Séminaire de Rhumatologie, 1985, 61-72.

8 - BONJOUR J.P., AMMANN P., RIZZOLI R., CAVERZASIO S., SLOSMAN D.

Animal models for osteoporosis.

Training course on osteoporosis organized by the European Foundation for osteoporosis and bone disease. 1991.

9 - BOUVENOT G., VRAY M.

Essais cliniques : cherchez les biais !

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1993, 60 (6), 412-415

10 - CABANELA M.E., JOWSEY J.

The effects of phosphonates on experimental osteoporosis.

Calc. Tiss. Res. 1971, (8), 114-120.

11 - CARANO A., TEITELBAUM S.L., KONSEK J.D., SCHLESINGER P.H., BLAIR H.C.

Biphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro.

J. Clin. Invest., 1990, February, (85), 456-461.

12 - CHAOUAT D.

Biphosphonates et ostéoporose.

La Lettre du Rhumatologue. 1991, (165), 13-19.

13 - CHAOUAT D.

Peut-on envisager une prévention de l'ostéoporose post ménopausique ?

La Lettre du Rhumatologue. 1991, (161), 20-25.

14 - CHAOUAT D.

Peut-on mesurer les fractures vertébrales ?

La Lettre du Rhumatologue. 1992, (185), 17-20.

15 - CHESNUT C.H. III

Drug therapy : calcitonin, bisphosphonates, anabolic steroids and h PTH (1-34).

In Osteoporosis : etiology, diagnosis and management. Edited by B.L. Riggs and L.J. Melton III, Raven Press. - New York, 1988?

16 - CHRISTIANSEN C., RIIS B.J., RODBRO P.

Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women.
Lancet, 1987, (1), 1105-1108.

17 - COINDRE J.M., EDOUARD C.M., ARLOT M.E., MEUNIER P.J.

Etude histomorphométrique de l'os non pagétique chez le pagétique.
Résultats avant et après diphosphonates.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1982, 49 (2), 103-109.

18 - COOPER C., FOGELMAN I., MELTON L.J.

Biphosphonates and vertebral fracture : an epidemiological perspective.
Osteoporosis Int., 1991, (2), 1-4.

19 - CRAM R.L., BARMADA R., GEHOW B., RAY R.D.

Diphosphonate treatment of calcinosis universalis.
N. Eng. J. Med., 1971, (28), 1012-1013.

20 - CUMMINGS S.R., KELSEY J.L., NEVITT M.C., O'DOWD K.J.

Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures.
Epidemiol. Rev., 1985, (7), 178-208.

21 - CUMMINGS S.R., BLACK D.

Should perimenopausal women be screened for osteoporosis..
Ann. Intern. Med., 1986, (104), 817-823.

22 - DELMAS P.D.

Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis.
(in) Osteoporosis : etiology, diagnosis and management. Edited by
B.L. Riggs and L.J. Melton III. Raven Press - New York, 1988.

23 - DELMAS P.D.

Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis.
Training course on osteoporosis organized by the European
Foundation for osteoporosis and bone disease. 1991.

24 - DE VERNEJOU M.C.

L'avenir des biphosphonates.
Presse Méd., 1987, 16, (28), 1349-1350.

**25 - DOUGLAS D.L., RUSSEL R.G.G., PRESTON C.J.,
PRENTON M.A., DUCKWORTH T., KANIS J.A., PRESTON F.E.,
WOODHEADJ. S.**

Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease.
Lancet, 1980, (1), 1043-1047.

26 - EVALUATION DE L'OSTEODENSITOMETRIE.

Rapport de l'Agence Nationale pour le développement de l'Evaluation Médicale.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic, 1991, 58 (12), 907-913.

27 - EVEQUOZ V., TRECHSEL U., FLEISCH H.

Effect of bisphosphonates on production of interleukin 1-like activity by macrophages and its effect on rabbit chondrocytes.
Bone, 1985, (6), 439-444.

28 - FLEISCH H., RUSSEL R.G.G., STRAUMANN F.

Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis.
Nature, 1966, (212), 901-903.

29 - FLEISCH H., RUSSEL R.G.G., FRANCIS M.D.

Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo.
Science, 1969, (165), 1262-1264.

30 - FLEISCH H., RUSSEL R.G.G.

A review of the physiological and pharmacological effects of pyrophosphate and diphosphonates on bones and teeth.
J. Dent. Res., 1972, (51), 324-332.

31 - FLEISCH H.

Diphosphonates : history and mechanisms of action.
Metab. Bone Dis. and Rel. Res., 1981, 4 and 5, 279-288.

**32 - FLORA L., HASSING G.S., CLOYD G.G., BEVAN J.A.,
PARFITT A.M., VILLANUEVA A.R.**

The long term skeletal effects of EHDP in dogs.
Metab. Bone Dis. and Rel. Res., 1981, 289-300.

**33 - FOGELMAN I., COHEN H.N., BESSENT R.G., HART D.M.,
LINDSAY R.**

Skeletal uptake of diphosphonate method for prediction of post
menopausal osteoporosis.
Lancet, 1980, (2), 667-670.

**34 - FOGELMAN I., SMITH L., MAZESS R., WILSON M.A.,
BEVAN J.A.**

Absorption of oral diphosphonates in normal subjects.
Clin. Endocrinol., 1986, (24), 57-62.

35 - FRANCIS M.D., RUSSEL R.G.G., FLEISCH H.

Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in
vitro and pathological calcification in vivo.
Science, 1969, (165), 1264-1266.

36 - FRANCIS M.D., FLORA L., KING W.R.

The effects of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on
adjuvant induced arthritis in rats.
Calc. Tiss. Res., 1972, (9), 109-121.

**37 - FROMM G.A., VEGA E., PLANTALECH L., GALICH A.M.,
MAUTALEN C.A.**

Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone
in women with involutional osteoporosis.
Osteoporosis Int., 1991, (1), 129-133.

38 - FROST H.M.

Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations.

Clin. Orthop. Relat. Res., 1979, (143), 227-244.

39 - FROST H.M.

The ADFR concept revisited.

Calcif. Tissue Int., 1984, 36 (4), 349-353.

40 - GENANT H.K., BLOCK J.E., STEIGER P., GLUEER C., ETTINGER B., HARRIS S.T.

Appropriate use of bone densitometry.

Radiology, 1989, (170), 817-822.

41 - GRYPAS M.D., ACITO A., DIMITRIU M., MERTZ B.P., VERY J.M.

Changes in bone mineralization, architecture and mechanical properties due to long term (1 year) administration of pamidronate (APD) to adult dogs.

Osteoporosis Int., 1992, (2), 74-81.

41 BIS - GOLDSTEIN A.J., STAMP T.C.B., KATAKITY M., JEUKINS M.V., HESP R.

Treatment of ostéoporosis with aminohydroxypropylidène diphosphonate..

Abstract from the bone and Todh Society meeting, April 1989.

42 - HAMDY N.A.T.

Perspectives in the use of newer bisphosphonates in the management of established osteoporosis.

South. Med. Journ., 1992, August. (85), 2952-2954.

43 - HEANEY R.P., SAVILLE P.D.

Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis.

Clin. Pharmacol. Ther., 1976, (20), 593-604.

44 - HODSMAN A.B.

Effects of cyclical therapy for osteoporosis using an oral regimen of inorganic phosphate and sodium etidronate : a clinical and bone histomorphometric study.

Bone Miner, 1989 (5), 201-212.

45 - JANNER M., MUHLBAUER R.C., FLEISCH H.

Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates.

Calcif. Tissue Int., 1991, (49), 280-283.

46 - JOHNSTON C.C., SLEMENDA C.W., MELTON L.J.

Clinical use of bone densitometry.

N. Engl. J. Med., 1984, (324), 1105-1109.

47 - JOWSEY J., HOLLEY K.E., LINMAN J.W.

Effect of sodium etidronate in adult cats.

J. Lab. Clin. Med., 1970, 76 (1), 126-133.

48 - JOWSEY J., RIGGS B., KELLY P.J., HOFFMANN D.L., BORDIER Ph.

The treatment of osteoporosis with disodium ethane 1 - hydroxy 1, 1 diphosphonate.

J. Lab. Clin. Med., 1971, Oct., 78 (4), 574-584.

49 - JUNG A., BISAZ S., FLEISCH H.

The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals.

Calc. Tiss. Res., 1973, (11), 269-280.

50 - KANIS J.A.

Treatment of osteoporotic fracture.

Lancet, 1984, (1), 27-33.

51 - KANIS J.A., GEUSENS P., CHRISTIANSEN C.

Guidelines for clinical trials in osteoporosis..

Osteoporosis Int., 1991, (1), 182-188.

52 - KING W.R., FRANCIS M.D., MICHAEL W.R

Effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on bone formation.

Clin. Orthop., 1971, (78), 251-270.

53 - KOTZKI P.O

Absorptiometrie biphotonique : principes généraux.

Stage de perfectionnement en ostéo-densitométrie. G.R.I.O., 6-7 septembre 1991, (1-7).

54 - KUNTZ D.

La perte osseuse avec l'âge ou comment devient-on ostéoporotique ?

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1988, 55 (1), 51-57.

55 - LANE J.M., STEINBERG M.E.

The role of diphosphonates in osteoporosis of disuse.

J. Trauma., 1973, (13), 863-869.

56 - LEPORE L., PENNESI M., BARBI E., POZZI R.

Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate.

Clin. Exp. Rheumatol., 1991, (9), S.6, 33-35.

57 - MALLETTE L.E., LEBLANC A.D., POOL J.L., MECHANICK J.I.

Cyclical therapy of osteoporosis with neutral phosphate and brief, high dose pulses of etidronate.

J. Bone Miner. Res., 1989, 4 (2), 143-148.

58 - MARIE P.

Facteurs de régulation des cellules osseuses et du remodelage osseux.

Synoviale, 1993, (21) 16-27.

59 - MELTON L.J., EDDY D.M., JOHNSTON C.C.

Screening for osteoporosis.

Ann. Intern. Med., 1990, (112), 516-528.

60 - MELTON L.J. III

Epidemiology of fractures.

in Osteoporosis : etiology diagnosis and management. Edited by
B L. RIGGS and L.J. MELTON III. Raven. Press, New York, 1988..

**61 - MEUNIER P.J., ALEXANDRE C., EDOUARD C., MATHIEU L.
CHAPUY M.C., BRESSOT C., VIGNON E., TRECHSEL U.**

Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on Paget's disease
of bone.

Lancet, 1979, (8), 489-2.

62 - MEUNIER P.J.,

La perte osseuse des ostéoporotiques.

R.P., 1987, (37), 1563-1572.

63 - MEUNIER P.J.,

Définition de l'ostéoporose.

Med. et Hyg., 1992, (50), 1706-1709.

64 - MILLER P.C., JEE W.S.S.

Ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) effects on growth and
modeling of the rat tibia.

Calcif. Tiss. Res, 1975, (18), 215-231.

**65 - MILLER P.D., NEAL B.J., Mc INTYRE D.O., YANOVER M.J.,
ANGER M.S., KOWALSKI L.**

Effect of cyclical therapy with phosphorus and etidronate on axial bone
mineral density in postmenopausal osteoporotic women.

Osteoporosis Int., 1991, (1), 171-176.

**66 - NAGANT DE DEUXCHAISSNES C., ROMBOUTS LINDEMANS C.,
HUAUX J.P., DEVOGELAER J.P.**

Diphosphonates and inhibition of bone mineralisation.

Lancet, 1982, (2), 607-608.

67 - OHYA K., YAMADA S., FELIX R., FLEISCH H.

Effect of bisphosphonates on prostaglandin synthesis by rat bone cells and mouse calvaria in culture.

Clin. Sci., 1985, (69), 403-411.

68 - OSTLERE L., WARNER T., MEUNIER P.J., HULME P., HESP R., WATTS R.W.E., REEVE J.

Treatment of type 1 Gaucher's disease affecting bone with amino-hydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate).

Q. J. Med., 1991, 79, (290), 503-515.

69 - PACIFICI R., MC MURTRY C., VERED I., RUPICH R., AVIOLI L.V.

Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women : a preliminary comparative study.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987, 66, (4), 747-753.

70 - PALLOT-PRADES B., CHAPPARD D., TAVAN P., PRALLET B., RIFFAT G., ALEXANDRE C.

Etude histomorphométrique osseuse dans l'ostéoporose fracturaire d'involution traitée par l'éthane-1-hydroxy-1, 1-bisphosphonate (étidronate) pendant un an.

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1991, 58, (11), 771-776.

71 - PAPAPOULOS S.E., LANDMAN J.O., BIJVOET O.L.M., LOWIK C.W.G.M., VALKEMA R., PAUWELS E.K.J., VERMEIJ P.

The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis.

Bone, 1992, 13, (S1), 41-49.

72 - PARFITT A.M.

Bone remodeling : relations hip to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures.

in Osteoporosis, Etiology, Diagnosis and Management, Edited by B.L. Riggs and L.J. Melton III, Raven Press. New York, 1988.

**73 - PASSERI M., BARONI M.C., PEDRAZZONI M., PIOLI G.,
BARBAGALLO M., COSTI D., BIONDI M., GIRASOLE G.,
ARLUNNO B., PALUMMERI E.**

Intermittent treatment with intravenous 4 amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonate (AHBUPP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis.

Bone Miner, 1991, (15), 237-248.

74 - POUILLES J.M., RIBOT C.

Mesure de la densité osseuse et appréciation du risque fracturaire.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1990, 57, (12), 889-894.

75 - POUILLES J.M., TREMOLLIÈRES F., RIBOT C.

Performances de l'absorptiométrie à rayons X dans l'ostéoporose vertébrale post ménopausique..

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1990, 57, (12), 873-880.

76 - POUILLES J.M., TREMOLLIÈRES F., TODOROVSKY N., RIBOT C.

Precision and sensitivity of dual energy X-ray absorptiometry in spinal osteoporosis.

Bone Miner. Res., 1991, 6, (9), 997-1002.

**77 - POUILLES J.M., RIBOT C., TREMOLLIÈRES F., BONNEU M.,
BRUN S.**

Facteurs de risque de l'ostéoporose vertébrale. Résultats d'une étude chez 2279 femmes adressées à une consultation de ménopause.

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1991, 58, (3), 169-177..

78 - PRALLET B., ALEXANDRE C., BARON R.

Identification, in vitro, d'un précurseur mononucléé de l'ostéoclaste.

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1991, 58, (11), 777-780.

**79 - RALSTON S.H., HACKING L., WILLOCKS L., BRUCE F.,
PITKEATHLY A.**

Clinical, biochemical and radiographic effects of aminohydroxypropylidene bisphosphonate treatment in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis., 1989, (48), 396-399.

**80 - REGINSTER J.Y.L., DEROISY R., DENIS D., COLLETTE J.,
LECART M.P., SARLET N., ETHGEN D., FRANCHIMONT P.**

Prévention de la perte osseuse post ménopausique par le tiludronate.
Lancet, 1990, Février, Edition Française, 17-19.

81 - REGINSTER J.Y.L.

Oral tiludronate : pharmacological properties and potential usefulness
in Paget's disease of bone and osteoporosis.
Bone, 1992, (13), 1351-354.

**82 - REID I.R., KING A.R., STEWART AW., ALEXANDER C. J.,
IBBERTSON H.K.**

Prevention of steroid induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxy-
propylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD).
in Osteoporosis, 1987, Edited by C. Christiansen, J.S. Johansen,
B.J. Riis, 1016-1020.

83 - REID I.R., KING A.R., ALEXANDER C. J., IBBERTSON H.K.

Prevention of steroid induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxy-
propylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD).
Lancet, 1988, January, (23), 143-6.

84 - REID I.R., HEAP S.W., KING A.R., IBBERTSON H.K.

Two year follow up of bisphosphonate (APD) treatment in steroid
osteoporosis.
Lancet, 1988, 1144.

**85 - RENIER J.C., BONTOUX CARRE E., BONTOUX L., BASLE M.,
MOREAU R., JALLET P.**

Le traitement de la maladie de Paget par l'Ethane-1-hydroxy-1,
1diphosphonate (EHDP).
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1982, 49, (2), 87-92.

86 - RENIER J.C., AUDRAN M., SERET P., SECHER V.

Contribution à la connaissance de l'évolution naturelle de l'ostéoporose.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1986, 53, (7-9), 451-457.

87 - RENIER J.C., DELABY A., BONTOUX CARRE E.

Etude comparative chez les mêmes patients, de la calcitonine et de l'etidronate dans le traitement de la maladie de paget.
Sem. Hop. Paris, , 1990, 66, (23), 1433-1437.

88 - REYNOLDS J.J., MURPHY H., MUHLBAUER C, MORGAN D.B., FLEISCH H.

Inhibition by diphosphonates of bone resorption in mice and comparison with grey lethal osteopetrosis.
Calc. Tiss. Res., 1973, (12), 59-71.

89 - RIBOT C., POUILLES J.M., BONNELI M., TREMOLLIERES F.

Assessment of the risk of post menopausal osteoporosis using clinical factors.
Clinical Endocrinol., 1992, (36), 225-228.

90 - RIBOT C., POUILLES J.M., TREMOLLIERES F.

L'ostéodensitométrie est-elle utile ?
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1993, 60, (5), 321-323.

91 - RIBOT C., POUILLES J.M.

Ostéoporose post ménopausique : caractéristiques cliniques d'une population lors du premier tassement vertébral. Résultats de l'enquête nationale multicentrique du GRIO.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1993, 60, (6), 427-434.

92 - RIGGS B.L., MELTON L.J.

Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis.
Am. J. Med., 1983, 75, (6), 899-901.

93 - RIGGS B.L., MELTON L.J.

Involutional osteoporosis.
N. Engl. J. M., 1986, (314), 1676-86.

94 - RIGGS B.L., WAHNER H.W.

Bone densitometry and clinical decision making in osteoporosis.
Ann. Intern. Med., 1988, Feb., 108, (2), 293-5.

95 - RIGGS B.L., MELTON L.J.

The prevention and treatment of osteoporosis.
N. Engl. J. Med., 1992, (27), 620-627.

96 - ROSS P.D., WASNICH R.D., HEILBRUN L.K., VOGEL J.M.

Definition of a spine fracture threshold based upon prospective fracture risk.
Bone, 1987, (8), 271-278.

97 - ROSS P.D., WASNICH R.D., VOGEL J.M.

Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry.
J. Bone Miner. Res., 1988, (3), 1-11.

98 - ROSS P.D., HEILBRUN L.K., WASNICH R.D., DAVIS J.W., VOGEL J.M.

Perspectives : methodological issues in evaluation risk factors for osteoporotic fractures.
J. Bone Miner. Res., 1989, 4, (5), 649-656.

99 - ROSS P.D., DAVIS J.W., VOGEL J.M., WASNICH R.D.

A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis.
Calcif. Tissue Int., 1990, (46), 149-161.

100 - ROSS P.D., WASNICH R.D., DAVIS JW.

Fracture prediction models for osteoporosis prevention.
Bone, 1990, 11, 327-331.

101 - ROSS P.D., DAVIS J., EPSTEIN R.S., WASNICH R.D.

Pre existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women.
Ann. Intern. Med., 1991, (114), 919-923.

102 - ROUX C.

Mesure non invasive de la masse osseuse.
Synoviale, 1991, (1), 10-16.

103 - ROWE D.J., HAUSMANN E.

The alteration of osteoclast morphology by diphosphonates in bone organ culture.

Calcif. Tiss. Res., 1976, (20), 53-60.

104 - RUBIN S.M., CUMMINGS S.R.

Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures.

Ann. Inter. Med., 1992, (116), 990-995.

105 - RUSSEL R.G.G., SMITH R., BISHOP M.C., PRICE D.A.

Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate.

Lancet, 1972, (1), 10-11.

106 - RUSSEL R.G.G. and FLEISCH H.

Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism.

Physiological, clinical and therapeutic aspects.

Clin. Orthop., 1975, May, 108, 241-63.

107 - SABATIER J.P., GUAYDIER SOUQUIERES G., LOYAU G.

Ostéoporose post ménopausique : dépistage précoce des sujets à risque par absorptiométrie biphotonique rachidienne.

Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1990, 57, (12), 99-103.

108 - SAHNI M., GUENTHER H.L., FLEISCH H., COLLIN P., MARTIN T.J.

Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts.

J. Clin. Invest., 1993, May, (91), 2004-2011.

109 - SCHAPIRA D., SCHAPIRA C.

Osteoporosis : the evolution of a scientific term.

Osteoporosis Int., 1992, (2), 164-167.

110 - SEEDOR J.G., QUARTUCCIO H.A., THOMPSON D.D.

The bisphosphonate alendronate (MK 217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats.

J. Bone Miner. Res., 1991, 6, (4), 339-346.

**111 - SEEMAN E., HOPPER J.L., BACH L.A., COOPER M.A.,
PAUKINSON E., MC KAY J., JERUMS G.**

Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis.
N. Engl. J. Med., 1989, 320, 554-558.

112 - SMITH R., RUSSEL R.G.G., BISHOP M.

Diphosphonates and Paget's disease of bone.
Lancet, 1971, (1), 945-7.

**113 - SMITH M.L., FOGELMAN I., HART D.M., SCOTT E., BEVAN J.,
LEGGATE I.**

Effect of etidronate disodium on bone turnover following surgical
menopause.
Calcif. Tissue Int, 1989, (44), 74-79.

**114 - STEINICHE T., HASLING C., CHARLES P., ERIKSEN E.F.,
MELSEN F., MOSEKILDE L.**

The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in post
menopausal spinal osteoporosis : a randomised study comparing
intermittent treatment and an ADFR regime.
Bone, 1991, (12), 155-163.

**115 - STEVENSON J.C., LEES B., DEVENPORT M., CUST M.P.,
GANGER K.F.**

Determinants of bone density in normal women : risk factors for future
osteoporosis ?
Br. Med. J., 1989, (298), 924-928.

116 - STEVENSON J.C.

Alternative strategies for prevention of osteoporosis.
Abstract., Fourth International symposium on Osteoporosis and
consensus development conference, March-April 1993, Hong-Kong.

117 - STORM T., THAMSBORG G., SORENSENS O.H., LUND B.

The effects of etidronate therapy in post menopausal osteoporotic
women : preliminary results.
in Osteoporosis, 1987, International symposium on osteoporosis,
Denmark, sept 27 - oct 2, Ed. C. Christiansen, 1172-1176.

118 - STORM T., THAMSBORG G., STEINICHE T., GENANT H.K., SORENSENS O.H.

Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with post menopausal osteoporosis.
N. Engl. J. Med., 1990, 332, (18), 1265-1271.

119 - SZULC P., ARLOT M., CHAPUY M.C., DUBOEUF F., MEUNIER J.P., DELMAS J.P.

Serum undercarboxylated osteocalcin (uCOC) is a determinant of femoral bone mineral density in elderly women.
Abstract., Fourth International symposium on Osteoporosis and consensus development conference, March-April 1993, Hong-Kong.

120 - TREMOLLIERES F., POUILLES J.M., LOUVET J.P., RIBOT C.

Perte osseuse transitoire au cours du traitement substitutif de l'hypothyroïdie.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1991, 58, (12), 869-875.

121 - TREVES R., F. BURKI, J. HUGON, M. ARNAUD, P. JACOB, M. LUBEAU, F. TABARAUD, R. DESPROGES-GOTTERON.

Evaluation du coût hospitalier de l'ostéoporose sur une période de deux ans. Expérience de la Clinique Thérapeutique et Rhumatologique de Limoges.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1985, 52, (3), 191-193.

122 - TREVES R., M. ARNAUD, P. BERTIN, R. DESPROGES-GOTTERON, J.P. ARNAUD, D. PECOUT, J. DUNOYER.

Evaluation du coût hospitalier des fractures du col du fémur.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Artic., 1989, 56, (7), 569-574.

123 - VALKEMAR R., VISMANS F.J.F.E., PAPAPOULOS S.E., PAUWELS E.K.J., BIJVOET O.L.M.

Maintained improvement in calcium bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD.
Bone Miner., 1989, (5), 183-192.

**124 - VALKEMAR R., PAPAPOULOS S.E., VISMANS F.J.F.E.,
PAUWELS E.K.J., BIJVOET O.L.M.**

A four year continuous gain in bone mass in APD treated osteoporosis.
in Osteoporosis, 1987, International symposium on osteoporosis,
Denmark, sept 27 - Oct 2, Ed. C. Christiansen, 1016-1020.

125 - WATTS N., HARRIS S., GENANT H. et al.

Intermittent cyclical etidronate treatment of post menopausal
osteoporosis.

N. Engl. J. Med., 1990, (322), 1265-71.

126 - WATTS N.B.

Bisphosphonate therapy for post menopausal osteoporosis.
South. Med. Journ., 1992, (85), 2S, 31-33.

127 - WEISS I.W., FISHER L., PHANG J.M.

Diphosphonate therapy in a patient with myositis ossificans
progressiva.

Ann. Intern. Med., 1971, (74), 933-936.

TABLE DES MATIERES

A - INTRODUCTION	p. 6
B - RAPPELS SUR LE TISSU OSSEUX ET LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE	p. 8
I - Les mécanismes de la minéralisation du tissu osseux	p. 8
II - La structure de l'os	p. 9
III - Le remodelage osseux physiologique	p. 10
IV - La régulation du remodelage osseux	p. 11
C - L'OSTEOPOROSE	p. 15
I - Définition	p. 15
II - Les différents types d'ostéoporose	p. 16
III - Les marqueurs biologiques de l'ostéoporose	p. 20
IV - Indices radiologiques de l'ostéoporose trabéculaire	p. 23
V - Modèles animaux de l'ostéoporose	p. 24
VI - Les facteurs de risque de l'ostéoporose	p. 25
VII - Les traitements de l'ostéoporose	p. 29
VIII - La réalisation pratique des études cliniques dans l'ostéoporose	p. 30
D - L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE A RAYONS X	p. 32
I - Rappels techniques	p. 32
II - Réalisation d'un examen	p. 34
III - Indications de l'absorptiométrie biphotonique	p. 39

E - LES BISPHOSPHONATES	p. 45
I - Historique	p. 45
II - Les formules chimiques des principaux bisphosphonates	p. 46
III - Les mécanismes d'action des bisphosphonates	p. 48
IV - Le métabolisme des bisphosphonates	p. 57
V - Les effets secondaires des bisphosphonates	p. 58
VI - Le devenir des bisphosphonates	p. 59
VII - Les bisphosphonates et l'ostéoporose	p. 60
VIII - Autres indications thérapeutiques des bisphosphonates	p. 84
F - NOTRE ETUDE	p. 89
I - Introduction et but de l'étude	p. 89
II - Patients et méthodes	p. 89
III - Résultats	p. 92
IV - Discussion	p. 106
G - CONCLUSION	p. 110

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 66

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

