

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N° 3149

**ETUDE OBSERVATIONNELLE:
TRAITEMENT PAR RISEDRONATE
DES PATIENTS AYANT UNE PROTHESE DE HANCHE
AVEC RESORPTION PERI-PROTHETIQUE
DOULOUREUSE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2012

Par

Aurélie BEHRA épouse MARSAC

Née le 25 juin 1982 à CHATEAUROUX (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BERTIN Philippe

Président

M. le Professeur TREVES Richard

Juge

M. le Professeur MABIT Christian

Juge

M. le Docteur COSTE Cédric

Juge

M. le Docteur BONNET Christine

Directrice de thèse

Liste de la faculté



Le 01.09.2011

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSEESSEURS :
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE - VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE

MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

Au Président de mon jury,

Monsieur le Professeur BERTIN,
PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE THERAPEUTIQUE,
DOCTEUR EN MEDECINE,
DOCTEUR EN SCIENCES,
CHEF DE SERVICE,
SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE LIMOGES,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.
Pour votre savoir, votre bonne humeur, et votre soutien dans les moments
difficiles, veuillez trouver dans ce travail ma reconnaissance, et mes
remerciements les plus sincères.

A mes juges,

Monsieur le Professeur TREVES,
PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE RHUMATOLOGIE,
MEDECIN DES HOPITAUX,
SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE LIMOGES,

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre discipline comme interne, et de pouvoir bénéficier de la richesse de votre enseignement médical et de votre culture générale.

Que cette thèse soit l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur MABIT,
PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'ANATOMIE,
CHIRURGIEN DES HOPITAUX,
CHEF DE SERVICE,
SERVICE DE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE DU CHU DE
LIMOGES,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur COSTE,
CHIRURGIEN DES HOPITAUX,
SERVICE DE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE DU CHU DE
LIMOGES,

Votre collaboration pour ce travail a été importante. Votre disponibilité et votre gentillesse m'ont particulièrement touchée.

Qu'il me soit permis en cette occasion de vous exprimer mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur BONNET,
MEDECIN DES HOPITAUX,
SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE LIMOGES,

Vous êtes l'une des initiatrices de cette étude. Je vous remercie de me l'avoir proposée comme sujet de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité, et pour votre rigueur. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes, et je suis heureuse et honorée de pouvoir poursuivre cette recherche à vos côtés, dans le protocole à venir.

A Monsieur AUBISSE Michel,
MANIPULATEUR EN OSTEODENSITOMETRIE,

Pour ta disponibilité et ton aide précieuse dans la réalisation des mesures, qui t'ont quelques peu compliquées la tâche.

A Monsieur PREUX Pierre-Marie,
BIOSTATISTICIEN,

Pour avoir réalisé les statistiques de cette étude.

A Mademoiselle POINAS Alexandra, et à Mademoiselle TRAPY Corinne,
ATTACHEES DE RECHERCHE CLINIQUE,

Pour votre aide dans la mise en place du protocole, ainsi que pour la réalisation des statistiques.

A Madame le Professeur VERGNE-SALLE,

Pour votre savoir, votre rigueur scientifique et votre aide dans la constitution de mon mémoire, veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A Monsieur le Professeur SALLE,

Pour votre soutien, votre disponibilité pour répondre à mes questions, votre accueil dans le service de médecine physique et réadaptation, veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A Carine,

Merci pour ta gentillesse, tu as contribué à me donner envie de faire de la rhumatologie.

A Isabelle Négrier et Marie Duclos,

Merci de m'avoir accordé votre confiance lors des remplacements. Le travail à vos côtés est toujours très agréable.

A Marie-Jeanne Tricard,

Merci pour votre patience lors de mon apprentissage des scopies au cours des vendredis après-midis, ainsi que pour notre collaboration en hospitalisation de jour.

A Jacques, Damien, et Christophe,

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Travailler auprès de vous a été un grand plaisir.

Merci pour toute la confiance que vous m'accordez.

A toute l'équipe du service de rhumatologie,

Merci pour votre bonne humeur, qui facilite notre travail au quotidien, et égaie nos journées.

A mon fils Jules,

Tu me combles de bonheur. Tu es là depuis si peu de temps, mais tu m'as déjà tellement apporté.

A mon mari Fred,

A toi mon amour,
à ta douceur, ta gentillesse, ta prévenance, ton humour, ton soutien.
Tu es l'épaule sur laquelle je peux toujours me reposer.
Tu m'as offert la plus belle chose qui puisse arriver dans une vie, notre enfant.
Merci pour tout ce que nous avons déjà vécu, et merci pour tout ce que nous allons encore partager.

A mes parents,

Vous m'avez toujours encouragée, et soutenue dans mes choix. Merci d'être toujours là, pour moi, Fred et Jules.
Vous m'avez inculquée la rigueur, le courage, la persévérance, toutes ses valeurs qui font que l'on avance dans la vie, malgré un parcours parfois semé d'embûches.

A mon frère Anthony,

Je suis fière de t'avoir comme frère.
La distance fait que nous ne pouvons pas nous voir aussi souvent que nous le voudrions, mais c'est toujours un grand plaisir de te retrouver.
Malgré parfois quelques désaccords d'enfants, nous avons partagé de nombreux moments de bonheur qui resteront à jamais gravés.

A Charline,

Pour ta délicatesse, et ta douceur.

A mes grands-parents, Michel et Madeleine,

Merci pour tous ces instants de bonheur et ces souvenirs inoubliables passés à vos côtés, tout au long de mon enfance.

Merci Mamie pour tes meringues et tes confitures à la framboise.

Merci Pépé pour tous les cours de jardinage, et merci de ne pas m'avoir « tanner » aussi souvent que tu l'as dit !!!

A toute ma famille,

Merci pour votre soutien.

A mes beaux-parents,

Merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille, et merci d'être là à nos côtés.

A Sandrine,

Merci pour ces moments passés en ta compagnie, qui sont toujours agréables.

A Jean-Louis, Sylvie, Nicolas et Antoine,

Merci pour tous les instants partagés, toujours emplis de gaieté et de dynamisme.

A Charlotte,

Je suis arrivée comme interne en rhumatologie pour apprendre une spécialité, et j'en ressorts en ayant gagné une grande amitié. Je suis heureuse que nos chemins se soient croisés, en espérant qu'ils se suivent encore pour longtemps.

Merci pour ta présence dans les instants difficiles, et merci pour le soutien que tu as apporté à Fred au moment où il en avait le plus besoin. Tu sais toujours trouver les bons mots aux bons moments.

A Pierre-Yves,

Merci pour ton aide dans la relecture des radiographies. Merci pour ta gentillesse, ton humour, ... et tes talents de charpentier-couvreur !!!

Bienvenue également à la petite **Rose** et à sa bouche en cœur.

A Chloé, Guylain, Paul, Virginie et Eric,

Les compagnons de soirées limougeaudes, et maintenant angevines. Merci pour votre amitié, et votre présence dans les moments de joie ainsi que les instants douloureux.

A tous mes amis castelroussins,

En souvenirs de nos vacances d'été, à Bonnu, Hossegor, Port Barcarès, et de nos soirées castelroussines.

A Violaine, Anne S., Anne F.R., Delphine,

Merci pour votre aide dans mes débuts en rhumatologie, et merci pour tous nos « staffs potins », qui ont quitté le service avec vous, ... ce qui est bien regrettable!

A mes co-internes, Elodie, Emilie R., Emilie S.,

A vous toutes que j'ai vu débiter, merci pour votre humeur réjouie, rendant le quotidien plus agréable, et merci pour votre courage dans le travail lors de ces longs moments, où je vous ai abandonnées dans le service.

A mamie Jeannette et à tata Lucette,

J'aurais tant aimé que vous soyez là.
Vous resterez dans mon cœur à jamais.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Introduction

1. DESCCELLEMENT ASEPTIQUE DES PROTHESES TOTALES DE HANCHE

1.1.Epidémiologie

1.2.Mise en place d'une prothèse de hanche

1.2.1. Installation du patient

1.2.2. Voie d'abord

1.2.3. Luxation de la tête fémorale, coupe du col fémoral, préparation du fémur et de l'acétabulum

1.2.4. Mise en place de la cupule cotyloïdienne et de la tige fémorale

1.2.5. La réduction de la prothèse, et la fermeture de l'incision

1.3.Les types de prothèse

1.4.La fixation de la prothèse

1.5.Le choix de la prothèse et du mode de fixation

1.6.Prothèses et contraintes mécaniques

1.6.1. Le remodelage adaptatif

1.6.1.1. La phase d'intégration

1.6.1.2. La phase de remodelage

1.6.2. La fixation des implants

1.6.3. Evolution de la fixation dans le temps

1.7.Descellement aseptique des prothèses totales de hanche

- 1.7.1. Mécanismes biologiques impliqués dans la résorption péri-prothétique
- 1.7.2. RANK-L et OPG contrôlent le métabolisme osseux
- 1.7.3. La voie de l'apoptose par les macrophages
- 1.8. Evaluation du descellement de prothèse
 - 1.8.1. Radiologique
 - 1.8.2. Densitométrique

2. BISPHOSPHONATES

- 2.1. Un peu d'histoire
- 2.2. Pharmacocinétique
- 2.3. Structure des bisphosphonates
- 2.4. Mécanisme d'action à l'échelle cellulaire
- 2.5. Mécanisme d'action à l'échelle moléculaire
- 2.6. Contre-indications et effets indésirables
- 2.7. Utilisations orthopédiques
- 2.8. Bisphosphonates et résorption péri-prothétique

3. ETUDE OBSERVATIONNELLE : TRAITEMENT PAR RISEDRONATE DES PATIENTS AYANT UNE PROTHESE DE HANCHE AVEC RESORPTION PERI-PROTHETIQUE DOULOUREUSE

- 3.1. Objectifs
 - 3.1.1. Objectif principal
 - 3.1.2. Objectifs secondaires
- 3.2. Patients et Méthodes
 - 3.2.1. Patients
 - 3.2.2. Méthodes

- 3.2.2.1. Critère d'évaluation principal
- 3.2.2.2. Critères d'évaluation secondaires
- 3.2.3. Durée et modalités d'organisation de la recherche
- 3.2.4. Analyse statistique

4. RESULTATS

4.1. Population

4.2. Evaluation à l'inclusion

4.3. Résultats

4.3.1. La douleur à la marche

4.3.2. La douleur au repos

4.3.3. La douleur nocturne

4.3.4. La marche, score PMA

4.3.5. Les activités de la vie quotidienne (score de Charnley, score de Devane)

4.3.6. Poursuite du traitement par bisphosphonates

4.3.7. Les reprises de prothèse de hanche

4.3.8. Les radiographies

4.3.9. La densité minérale osseuse

5. DISCUSSION

5.1. L'évaluation de la douleur à la marche

5.2. La douleur au repos, la douleur nocturne

5.3. La marche, score PMA

5.4. Les activités de la vie quotidienne (score de Charnley, score de Devane)

5.5. Les reprises de prothèse de hanche

5.6. Les radiographies

5.7. La densité minérale osseuse

5.8. Le bénéfice médico-économique

5.9. Les biais de l'étude

Conclusion

Annexes

Bibliographie

Serment d'Hippocrate

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

Apaf1 : Facteur 1 Activateur de Prothéase de l'Apoptose

BP : Bisphosphonates

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : Dual X-Ray Absorptiometry

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FPP : Farnésyldiphosphate

Fqce : Fréquence

GGPP : Géranylgéranyldiphosphate

IL : Interleukines

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Isopentenylidiphosphate

M : Mois

NFκB : Nuclear Factor Kappa B

OPG : Ostéoprotégérine

PMA : Score Postel-Merle d'Aubigné

PTH : Prothèse Totale de Hanche

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

RANK-L : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand

TNFα : Tumor Necrosis Factor α

Z : Zone

INTRODUCTION

La mise en place d'une prothèse totale de hanche est le traitement principal des arthroses sévères de hanche. Elle diminue la douleur associée, stabilise l'articulation et augmente la mobilité articulaire.

Néanmoins, certains patients développent au fil des années des foyers d'ostéolyse péri-prothétique, aboutissant progressivement au descellement. Malgré, les progrès des techniques opératoires et des composants des prothèses, le descellement reste la complication la plus fréquente des prothèses totales de hanche. Actuellement, cette complication nécessite le remplacement prothétique. Les résultats fonctionnels de cette deuxième intervention sont inférieurs à ceux de la première arthroplastie, et le taux de complications ainsi que la mortalité sont plus élevés.

Une alternative pourrait être le traitement par bisphosphonates. Les bisphosphonates, utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, ainsi que dans certaines maladies métaboliques osseuses, réduisent l'activité ostéoclastique, inhibent la résorption osseuse, et diminuent le risque de fracture.

Ainsi, dans cette étude, il est proposé d'évaluer l'efficacité du Risédronate chez des patients ayant une résorption péri-prothétique de leur prothèse de hanche, afin d'éviter la reprise chirurgicale de la prothèse.

1. DESCHELLEMENT ASEPTIQUE DES PROTHESES TOTALES DE HANCHE

1.1.Epidémiologie

Chaque année, les chirurgiens orthopédistes implantent près de 150000 prothèses totales de hanche (PTH) en France[1]. Cette intervention est le traitement principal des arthroses sévères de hanche. Elle améliore la qualité de vie des patients, soulage leurs douleurs, et leur redonne une autonomie.

Néanmoins, certains patients développent au fil des années des foyers d'ostéolyse péri-prothétique, aboutissant progressivement au descellement d'un ou de plusieurs composants de la PTH.

Actuellement, cette complication nécessite le remplacement prothétique. 51% des reprises sont liées au descellement aseptique des prothèses (symposium de la SOFCOT 2007) , ce qui représente donc la cause principale de reprise prothétique. Les résultats fonctionnels de cette deuxième intervention sont inférieurs à ceux de la première arthroplastie, et le taux de complications ainsi que la mortalité sont plus élevés[2]. Dans les 90 jours suivant la mise en place prothétique initiale, le taux de mortalité est de 1%, le taux d'embolies pulmonaires est de 0.96%, de 0.2 % pour les infections de la plaie opératoire, de 4.6% de nouvelle hospitalisation, de 3.1% de luxation de prothèse. Ces taux, après reprise chirurgicale, augmente, avec respectivement 2.6%, 0.8%, 0.95%, 10.0%, et 8.4%[3].

L'amélioration des techniques chirurgicales, des modèles de prothèse et de leur composition au cours des trois dernières décennies, a modifié le taux de descellement. A 10 ans d'implantation de la prothèse, il est passé de 30-40%, à 3% en région fémorale et à moins de 5% en région acétabulaire [4].

1.2. Mise en place d'une prothèse de hanche

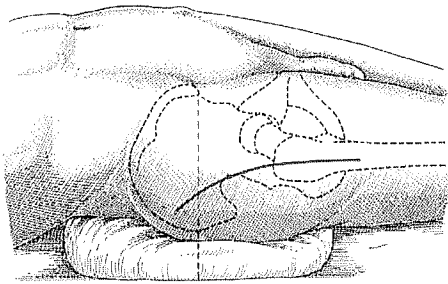
1.2.1. Installation du patient

Le patient est installé en décubitus latéral strict, fermement maintenu dans cette position par deux appuis, l'un antérieur sur le pubis et l'autre postérieur sur le sacrum.

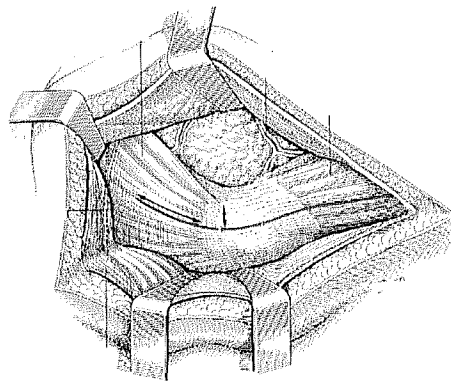
1.2.2. Voie d'abord

La hanche peut être abordée par :

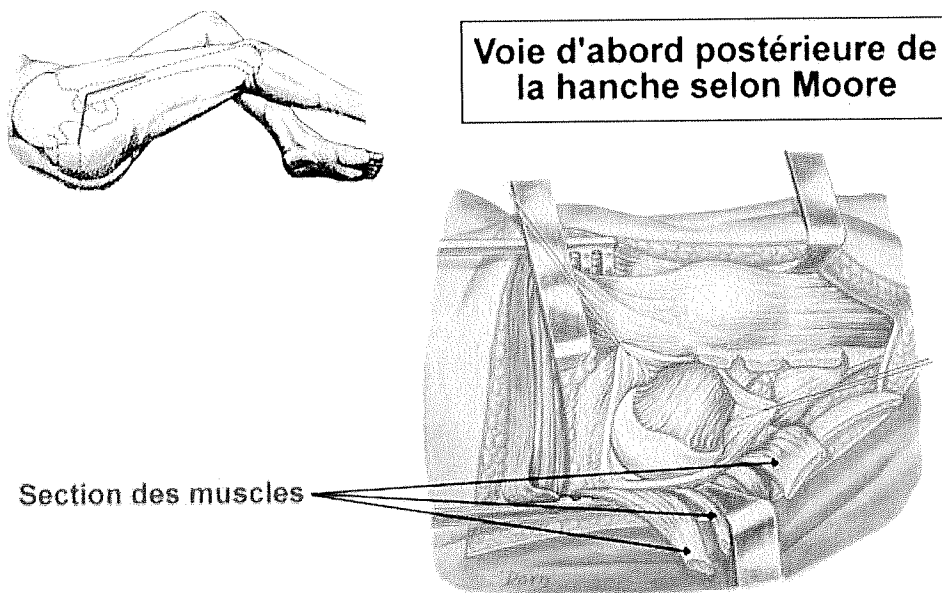
- voie transglutéale de Hardinge



Abord transglutéal de la hanche selon Hardinge



- voie postérieure de Moore, respectant le muscle moyen fessier. Cette technique sectionne les muscles pelvi-trochantériens.



1.2.3. Luxation de la tête fémorale, coupe du col fémoral, préparation du fémur et de l'acétabulum

La tête fémorale est luxée en rotation interne. Le membre inférieur est maintenu en rotation interne afin d'exposer le col fémoral.

Le col fémoral est ensuite coupé, après avoir repéré le petit trochanter, selon un trait partant de la fossette digitale perpendiculairement à l'axe du col fémoral.

Le fémur est ensuite positionné en rotation interne, flexion et adduction de hanche afin d'exposer la tranche de section du col fémoral.

Un emporte-pièce et un alésoir droit à main commencent la préparation, puis les râpes de taille croissante sont mises en place dans le fémur. La dernière râpe à la taille choisie est laissée en place. Un essai du col sur la râpe est réalisé, puis il est retiré, mais la râpe est laissée en place pour protéger le col fémoral lors du fraisage du cotyle.

Le cotyle est ensuite préparé en supprimant le bourrelet cotyloïdien sur le pourtour du cotyle osseux, après avoir protégé le nerf sciatique par un écarteur. Pour améliorer l'exposition, le membre inférieur est laissé en déclive spontanée en légère adduction et flexion de la hanche, le genou étant en extension. Le cotyle est ensuite fraisé à l'aide de fraises de taille croissante jusqu'à la lame quadrilatère, puis en périphérie jusqu'à l'os sous chondral.

1.2.4. Mise en place de la cupule cotyloïdienne et de la tige fémorale

La cupule est impactée au marteau. Elle doit être positionnée de telle manière qu'elle ne déborde ni en avant ni en arrière de l'acétabulum.

La tige fémorale prothétique est introduite avec ou sans ciment manuellement, puis est impactée.

1.2.5. La réduction de la prothèse, et la fermeture de l'incision

La tête métallique est impactée en force dans l'insert polyéthylène sur la table de l'instrumentiste. La ré-articulation de la prothèse est réalisée soit classiquement en introduisant l'ensemble tête et insert sur le cône de la tige fémorale suivi de la réduction manuelle, à l'aide d'un instrument poussant soit la tige fémorale soit l'insert polyéthylène ; soit parfois en introduisant en premier l'ensemble tête et insert dans la cupule suivi de la réduction du cône de la tige fémorale dans la tête déjà en place. Un léger coup sur le genou impacte définitivement la prothèse.

Les amplitudes articulaires sont vérifiées, ainsi que l'absence de conflit col-cotyle dans les mouvements extrêmes. La bonne liberté de l'insert dans la

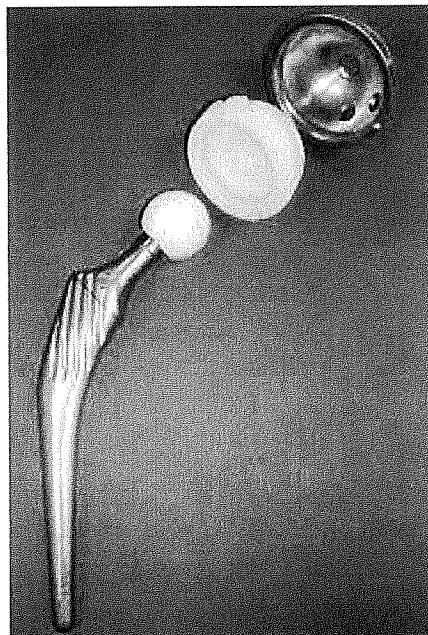
cupule est également vérifiée.

La fermeture s'exécute plan par plan. Des agrafes sont posées sur la peau. Les compresses sont comptées. Le temps opératoire et les pertes sanguines sont notés.

1.3. Les types de prothèse

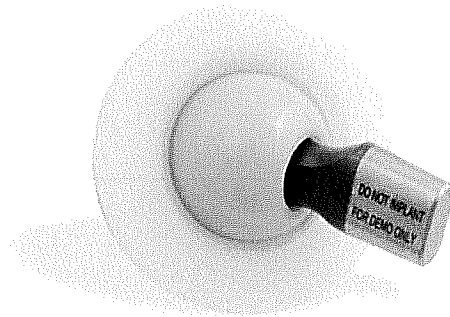
Les trois principaux types de prothèse de hanche sont[5]:

- soit en acier inoxydable
- soit un alliage de cobalt-chrome, plus résistants au frottement, et produisant moins de débris d'usure
- soit un alliage de titane, intéressants pour les prothèses sans ciment en raison de leur élasticité plus élevée.

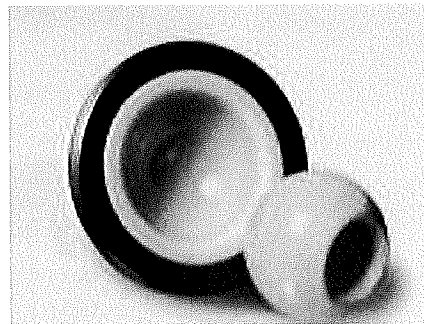


Les surfaces frottantes sont de quatre sortes[5] :

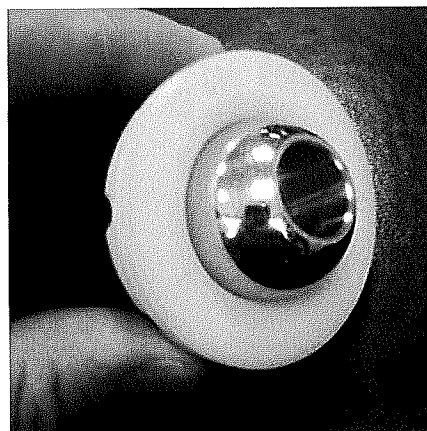
- tête en céramique et cotyle en polyéthylène



- tête et cotyle en céramique, produisant moins de débris, mais étant plus fragiles



- tête en alliage de chrome-cobalt et cotyle en polyéthylène



- tête et cotyle en métal



1.4. La fixation de la prothèse

- Prothèse cimentée : le ciment chirurgical à base de résines acryliques.
- Prothèse non cimentée : le principe de la fixation sans ciment est d'obtenir un ancrage des implants par repousse osseuse dans les anfractuosités du revêtement de surface. La pièce cotyloïdienne de la prothèse est alors soit enclavée dans l'os, soit fixée par vissage. La pièce fémorale nécessite un ancrage primaire immédiat. Afin d'assurer une meilleure repousse osseuse, les implants peuvent être recouverts de substances ostéoconductrices, essentiellement l'hydroxyapatite et le phosphate tricalcique.
- Prothèse hybride : lorsque l'un des composants de la prothèse est cimenté tandis que l'autre ne l'est pas, la prothèse est dite hybride. En général, la tige est cimentée et le cotyle ne l'est pas[5].

1.5. Le choix de la prothèse et du mode de fixation

En pratique, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, les critères principaux dans le choix de la prothèse sont l'espérance de vie probable ou estimée du patient ainsi que son niveau d'activité. Si l'espérance moyenne de vie est élevée, les couples de frottement qui génèrent le moins de débris sont choisis.

La qualité de l'os est également un paramètre important. Lorsque l'os n'est pas de bonne qualité, les prothèses cimentées sont utilisées de manière préférentielle[5].

1.6. Prothèses et contraintes mécaniques

1.6.1. Le remodelage adaptatif

L'os s'adapte aux contraintes auxquelles il est soumis. Les zones osseuses soumises à des stress importants renforcent leur densité minérale, alors que les zones moins contraintes voient leur densité diminuer. Ce processus a été décrit pour la première fois en 1892 et est connu sous le nom de loi de Wolff.

La mise en place d'une prothèse de hanche modifie de façon importante les contraintes mécaniques fémorales, liée aux caractéristiques mécaniques de la prothèse qui sont différentes de celles du tissu osseux.

La durée de vie de la prothèse dépend de sa composition, ainsi que des réponses mécaniques et biologiques de l'os et de la prothèse aux contraintes. La diminution des charges appliquées à l'os après l'intervention chirurgicale perturbe le remodelage et peut être responsable de pertes osseuses à l'interface os-prothèse. Or, la longévité de la prothèse dépend de sa fixation et du maintien du stock osseux[6].

1.6.2. La fixation des implants

Elle se déroule en deux étapes.

1.6.2.1. La phase d'intégration

La fixation initiale, mécanique, repose sur un remplissage optimum de la zone receveuse (cotyle, diaphyse fémorale) par l'implant métallique ou la couche de ciment. Cette stabilité immédiate est indispensable au développement de l'ostéo-intégration.

Dans le cas des prothèses non cimentées, l'ancrage est réalisé par la pénétration des travées osseuses dans les anfractuosités du métal. La surface est poreuse et peut être recouverte d'une couche d'hydroxyapatite, qui a un effet ostéo-conducteur. Parfois, un tissu fibreux se développe dans l'interface et conduit à un échec de l'ostéo-intégration. Néanmoins, quand l'implant est stable, on parle d'encapsulation fibreuse.

Pour les prothèses cimentées, l'ostéo-intégration est quasi immédiate. Le ciment agit comme un joint entre le métal et l'os. L'ancrage n'est pas dépendant de la réaction de l'os[6].

1.6.2.2. La phase de remodelage

Elle se développe plus lentement, 1 à 2 ans après la précédente. Lors de cette phase, les remaniements osseux sont sous la dépendance des facteurs mécaniques. Ils varient selon la rigidité de l'implant et la résistance de l'os. Physiologiquement, les déformations fémorales sont plus importantes en zone proximale métaphysaire, qu'en région diaphysaire. Lors de la mise en place d'une PTH, le gradient de déformation s'inverse. En proximal, le remodelage

s'orientent vers la résorption osseuse (l'aspect apparaît déminéralisé sur la radiographie), et vers une construction distale. Ce phénomène est nommé « stress shielding » [6].

Une étude prospective réalisée sur 66 patients ayant une PTH cimentée ou non, a montré une perte significative de la densité minérale osseuse péri-prothétique au cours de la première année post chirurgicale, notamment en regard de la zone 7 de Gruen. En revanche, il n'y avait pas de différence significative de la densité entre les patients ayant une prothèse cimentée et ceux ayant une non cimentée[7]. Cette diminution précoce de la densité osseuse est liée à une très importante activité ostéoclastique post opératoire. Cette activité a pu être mise en évidence au cours d'une étude réalisée chez 53 patients. Les résultats montraient une corrélation entre la perte osseuse et le taux de C-Terminal Télopeptide Collagène de type I, qui est un marqueur de la résorption osseuse induite par les ostéoclastes[8]. Une autre étude prospective randomisée, réalisée sur 10 ans, incluant 80 patientes ayant une prothèse de hanche non cimentée, démontrait la même perte osseuse initiale, mais constatait également une récupération progressive de la densité osseuse à partir de la troisième année post chirurgicale. A 10 ans, les valeurs de cette densité équivalaient aux valeurs initiales, pré chirurgicales[9].

1.6.3. Evolution de la fixation dans le temps

Lorsque l'ostéo-intégration a été réussie, la fixation de la PTH est fiable dans le temps.

La durée de vie d'une PTH, qu'elle soit cimentée ou non, peut être raccourcie, et se terminer avant le terme mécanique, liée à des phénomènes inflammatoires en rapport avec la génération de débris d'usure issus du frottement entre la prothèse

et l'os. Ces particules de polyéthylène ou de métal sont responsables d'une ostéolyse péri-prothétique. Cette perte de fixation est appelée descellement. La résorption péri-prothétique résulte de phénomènes mécaniques et biologiques, mettant en jeu des mécanismes cellulaires et moléculaires [6].

1.7. Descellement aseptique des prothèses totales de hanche

1.7.1. Mécanismes biologiques impliqués dans la résorption péri-prothétique

Lors d'une révision chirurgicale d'une PTH consécutive à son descellement aseptique, il est constaté la présence d'une pseudomembrane fibreuse entre l'os et la prothèse, appelé granulome[10]. A l'examen histologique, cette pseudomembrane est le siège d'une importante réaction inflammatoire, impliquant les granulocytes, les macrophages, les lymphocytes T, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les ostéoclastes jouent un rôle déterminant, car ce sont les effecteurs cellulaires de la destruction osseuse péri-prothétique, entraînant le descellement de la prothèse.

Suite aux mouvements et aux contraintes mécaniques, le frottement entre la tête fémorale et la cupule prothétiques produit des micro-particules non dégradables qui se répartissent dans les tissus mous avoisinants. Une étude réalisée en 2008 par Edwards et al. sur 26 patients, a prouvé l'absence de vaisseaux lymphatiques à l'interface os/implant, empêchant l'évacuation des micro-particules[11].

La présence de ces particules entraîne une réaction inflammatoire articulaire, responsable d'une synovite de l'articulation coxo fémorale[12].

Ces particules sont ensuite phagocytées par les macrophages. Ils sont alors activés et synthétisent des cytokines inflammatoires, telles que les interleukines IL-1, IL-6, et le tumor necrosis factor TNF α [13]. Ces médiateurs solubles

stimulent alors les ostéoblastes. En réponse à ce stimulus, les ostéoblastes produisent à leur tour le ligand au récepteur activateur du NFκB ou RANK-L. Lorsque celui-ci se lie à son récepteur, le récepteur activateur du NFκB ou RANK, exprimé par les monocytes, il induit la différenciation et l'activation des précurseurs en ostéoclastes. Ils provoquent alors la déminéralisation puis la résorption osseuse péri-prothétique, aboutissant au descellement de la prothèse[2].

Des enzymes lysosomiales ainsi que des métalloprotéases sont également produites, agissant directement sur la résorption de l'os. Ce sont les fibroblastes, qui au contact des particules, en régulent leur expression[14]. Ils sont, de plus, capables d'induire la différenciation des monocytes en ostéoclastes matures, en exprimant RANK-L et en produisant le TNFα[15].

Une étude réalisée in vitro en 2008 par Zhang et al, a cherché à montrer l'effet des micro-particules sur les ostéoclastes à leur différent stade de maturation (pré-ostéoclastes, ostéoclastes matures). Aucune augmentation significative de la résorption osseuse n'a été identifiée lorsque des micro-particules étaient mises en présence des pré-ostéoclastes. En revanche, en présence d'ostéoclastes matures, les particules entraînaient une augmentation du nombre d'ostéoclastes, en accroissant l'ostéoclastogénèse, induisant secondairement une importante résorption osseuse [16].

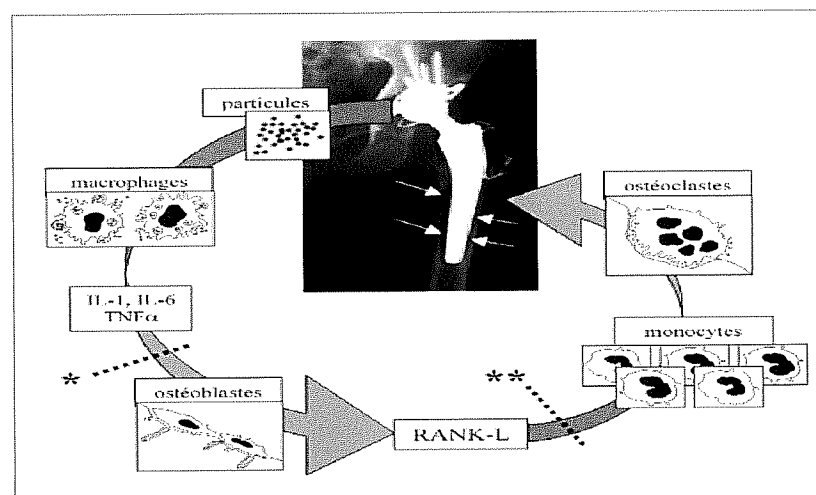
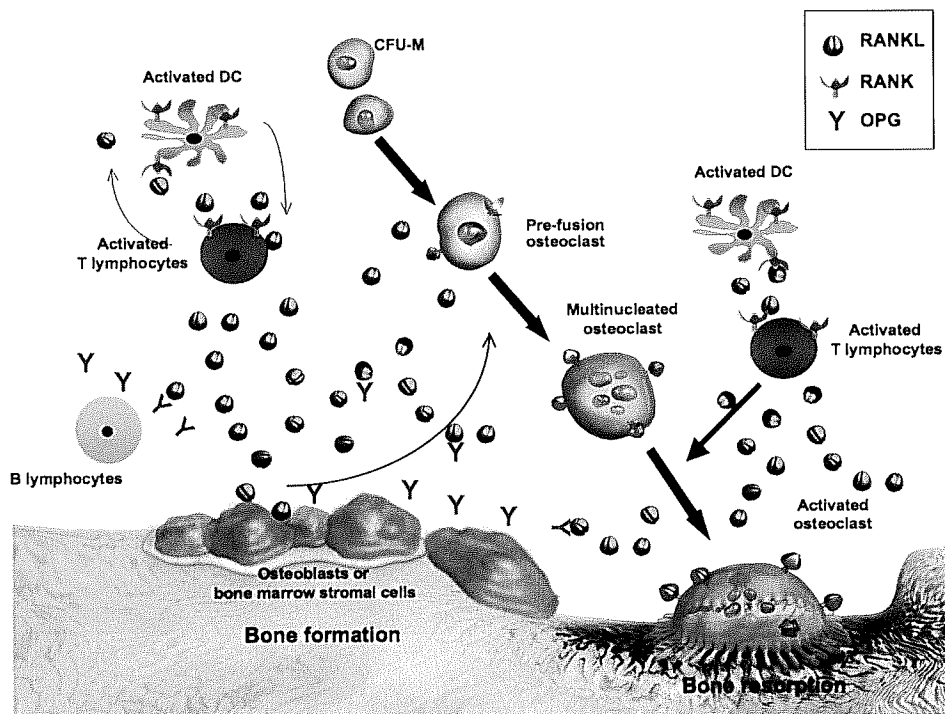


Fig. 1. Physiopathologie de l'ostéolyse dans les prothèses totales de hanche.
Suite à la phagocytose des particules provenant de l'usure naturelle de la prothèse, les macrophages produisent des cytokines qui vont entraîner la libération de RANK-L par les ostéoblastes. RANK-L est responsable de la différenciation et l'activation des ostéoclastes qui vont provoquer la lyse osseuse (flèches blanches sur la radiographie).
* Blocage par les inhibiteurs de TNFα. ** Site d'action des inhibiteurs de RANK-L.

[2]

1.7.2. RANK-L et OPG contrôlent le métabolisme osseux

RANK-L est un médiateur du remodelage osseux. Il s'agit d'une molécule qui est soit soluble soit membranaire. Il est exprimé à la surface des ostéoblastes, des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse et des lymphocytes T activés. Son récepteur RANK est localisé à la surface des monocytes, des ostéoclastes, des chondrocytes et des cellules dendritiques myéloïdes. Le système RANK-L/RANK comporte une troisième molécule, l'ostéoprotégérine (OPG), qui est un inhibiteur soluble de RANK-L. RANK-L contrôle la lyse osseuse, et l'OPG la formation [2].



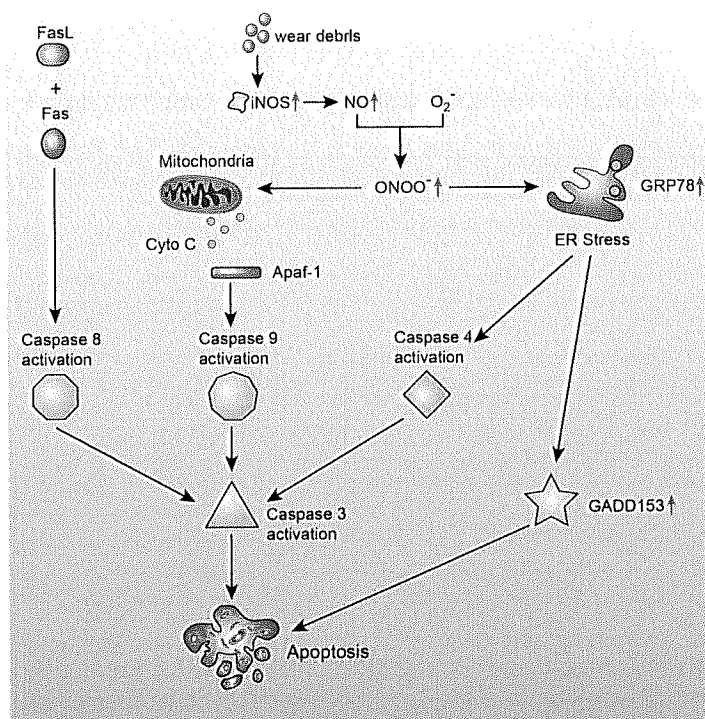
1.7.3. La voie de l'apoptose par les macrophages

Dans une étude réalisée en 1999, Zhang et al ont rapporté pour la première fois la survenue d'apoptose dans la pseudomembrane des prothèses articulaires, lors de leur descellement[17].

En 2011, Yang et al ont identifié le mécanisme apoptotique des macrophages.

Trois voies différentes ont pu être individualisées :

- La voie des récepteurs : la liaison de Fas ligand au récepteur Fas à la surface membranaire entraîne le recrutement et l'activation de la caspase 8. Celle-ci active à son tour la caspase 3, qui en se liant aux cellules entraînent leur apoptose.
- La voie des mitochondries : plusieurs stimuli apoptotiques se dirigent vers les mitochondries. Lorsque celle-ci est endommagée, le cytochrome c est relargué de l'espace intermembranaire mitochondrial vers le cytoplasme. Le cytochrome c en se liant avec le facteur 1 activateur de protéase de l'apoptose (Apaf1), ainsi qu'avec la procaspase 9, constitue l'apoptosome. Celui-ci active ensuite la caspase 9 et 3, qui à son tour entraîne l'apoptose.
- La voie de stress par le réticulum endoplasmique : quand le stress dépasse la capacité d'adaptation, les cellules induisent l'expression de GADD 153 ou de la caspase 4, qui est alors activée, et active à son tour la caspase 3. L'apoptose est de nouveau induite [18].



1.8. Evaluation du descellement de prothèse

1.8.1. Radiologique

Le suivi radiographique doit être systématique. Il doit être annuel, surtout après 5 ans. En effet, une ostéolyse prothétique peut se développer et être asymptomatique.

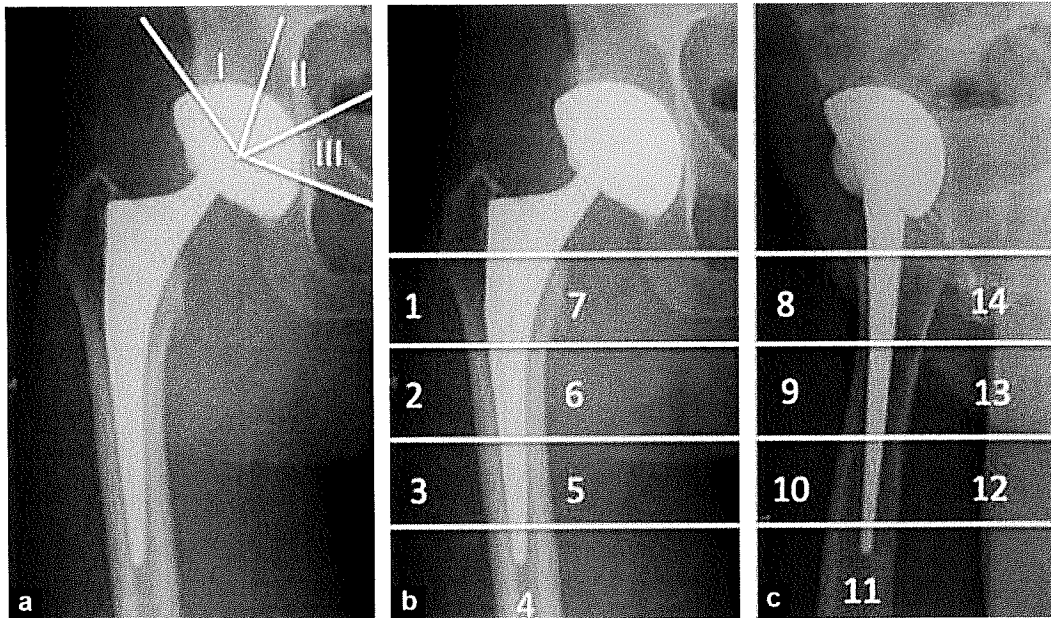
Le bilan comporte :

- un bassin orthopédique de face, réalisé debout
- un cliché de hanche de face
- un cliché de hanche de profil
- des clichés dynamiques en traction axiale, peuvent être réalisés afin de confirmer une mobilité des implants cotyloïdien et fémoral par rapport aux pièces osseuses.

Les prothèses cimentées peuvent présenter un liseré non pathologique, lorsqu'il est fin, mesure moins de 2mm, est peu étendu et régulier. Celui-ci est lié à une contraction du ciment et à une résorption osseuse par traumatisme thermique au moment de la mise en place du ciment. Pour les prothèses non cimentées, un liseré de moins de 2mm et une sclérose marginale peuvent être présents.

Pour localiser ces liserés, on utilise deux classifications[19] :

- la classification de Lee : pour le cotyle, avec trois zones sur la face
- la classification de Gruen pour le fémur, avec sept zones sur le cliché de face et sept sur le profil.



Tout liseré apparaissant secondairement et progressant au cours de deux bilans radiographiques successifs est le témoin d'un descellement de prothèse[20].

Pour les prothèses cimentées, le descellement, défini par O'Neill et Harris[19], peut être affirmé s'il existe un ou plusieurs des signes suivants :

- migration des implants (migration crâniale et verticalisation pour le cotyle, migration caudale pour la pièce fémorale)
- liseré clair de plus de 2 mm d'épaisseur, progressif et extensif
- granulomes endostaux
- libération de particules du traitement de surface
- fracture du ciment.

Pour les prothèses non cimentées, le descellement peut se manifester par :

- un liseré évolutif, qui est le signe majeur
- une lyse de l'éperon de Merkel
- l'absence de piédestal (condensation de l'os spongieux situé sous le bout de la tige fémorale, témoin d'une bonne stabilité de l'implant) dense à la pointe de la tige
- migration évolutive
- bascule de l'implant après un an.

Une étude évaluant la fiabilité des radiographies a montré une analyse correcte dans 92% des cas, en regard du composant fémoral. En revanche, en regard du cotyle, la fiabilité n'est que de 63%[21].

La sensibilité des clichés simples pour le diagnostic de descellement aseptique de l'implant fémoral est de 82%, leur spécificité est de 81%. Pour l'implant cotyloïdien, la sensibilité et la spécificité sont de 85%[22].

1.8.2. Densitométrie

Lors des descellements de prothèse de hanche, la mesure de la densité minérale osseuse montre une diminution de la densité minérale osseuse en région proximale fémorale[23].

Le degré de perte osseuse péri-prothétique est dépendant de la qualité initiale de l'os. Plus la densité est basse initialement, plus la perte osseuse est importante[24].

Une étude réalisée en 1996, a montré que l'absorptiométrie DXA était une technique reproductible pour la mesure des modifications quantitatives de la densité osseuse péri-prothétique, avec un coefficient de variation évalué à 5% en région proximale, et à 4.8% en région distale. La différence de densité peut être

mesurée de manière fiable lorsque la différence de densité entre deux mesures est supérieure à 0.16g/cm²[25].

En 2001, une autre étude a démontré qu'il n'existait pas de différence significative dans la mesure de la densité osseuse selon le type de prothèse. De plus, l'exclusion du ciment pour la mesure n'est pas nécessaire. Au contraire, cette exclusion diminue la précision de la mesure[26].

L'ostéodensitométrie est réalisée en position de decubitus dorsal, pour une mesure antéro-postérieure, avec une position du pelvis en flexion de 10°. Il a été prouvé que la mesure en position antéro-postérieure était plus reproductible qu'en position latérale, et que la flexion du pelvis à 10° n'altérait pas la reproductibilité[27].

2. BISPHOSPHONATES

2.1. Un peu d'histoire

En 1936, il a été découvert que les polyphosphates étaient capables d'empêcher la cristallisation des sels de calcium. Par conséquent, de nombreuses structures ont vu le jour, afin de développer les polyphosphates. Les deux plus importantes classes analysées ont été les esters de phosphate organiques, ainsi que les phosphonates. Les bisphosphonates (BP) appartiennent à ce dernier groupe. Ils ont été synthétisés pour la première fois au 19^e siècle. L'étidronate est le plus ancien, il a été découvert par un chimiste allemand.

Les bisphosphonates étaient initialement utilisés dans le textile comme adoucisseurs d'eau (agents anticalcaires), dans l'industrie sous forme d'huile, dans la verrerie, dans les cosmétiques (shampoings, dentifrices), la photographie et les engrais. Mais, c'est seulement quarante ans plus tard qu'ils ont été utilisés dans le traitement des troubles métaboliques du calcium.

En 1962, Herbert Fleisch et sa femme Margie, avec Bill Neuman ont démontré que les urines contenaient un pyrophosphate inorganique, capable d'empêcher la précipitation du phosphate de calcium.

Cependant, quand les pyrophosphates étaient donnés par voie orale, ils étaient rapidement rendus inactifs, en étant métabolisés très rapidement. Cette découverte a initié la recherche d'un pyrophosphate similaire, stable, qui aurait les mêmes propriétés physicochimiques, mais qui pourrait résister à l'hydrolyse. Comme les pyrophosphates, les bisphosphonates ont une forte affinité pour l'os minéral, et préviennent la formation et l'agrégation des cristaux de phosphate de calcium.

En 1968, les premières publications sur les bisphosphonates apparaissent dans les revues médicales.

En 1969, d'autres articles ont été publiés dans Science, où les effets de deux bisphosphonates (étidronate et clodronate) sur la formation et la dissolution des cristaux, et sur la calcification vasculaire et la résorption osseuse sont décrits. Un article a également été publié dans le Lancet, où la première utilisation humaine des bisphosphonates y est relatée, chez un enfant atteint d'une fibrodysplasie ossifiante progressive [28, 29].

2.2. Pharmacocinétique.

Les bisphosphonates sont administrés par voie orale ou intraveineuse. Les aminobisphosphonates (alendronate, risédronate, ibandronate) ont une biodisponibilité d'environ 0.7%. Concernant les non aminobisphosphonates (clodronate, étidronate...), leur biodisponibilité est légèrement plus élevée, de 2 à 2.5%. Leur absorption intestinale se fait par transport paracellulaire. L'absorption orale est diminuée en présence d'aliments et de calcium, de magnésium ou d'aluminium contenus dans les eaux minérales. En revanche, elle est augmentée par la présence d'un pH gastrique acide (4-6)[30]. 50 à 80% sont éliminés par voie rénale, par filtration glomérulaire, et sécrétion trabéculaire, et 1% sont éliminés par excrétion biliaire. Le reste est incorporé dans la structure osseuse et peut y rester pendant de nombreuses années. La demi vie dans l'os est estimée à 10 ans, mais elle dépend principalement de la vitesse du remodelage osseux dans lequel le bisphosphonate a été incorporé[28, 31]. L'os trabéculaire est responsable de 80% du remodelage osseux, alors qu'il ne représente que 20% du squelette, tandis que l'os cortical représente 80% du squelette, mais n'est responsable que de 20% du remodelage osseux. Les bisphosphonates se lient préférentiellement à l'os qui a le plus grand remodelage. En effet, ils préfèrent se déposer dans les zones où les cristaux

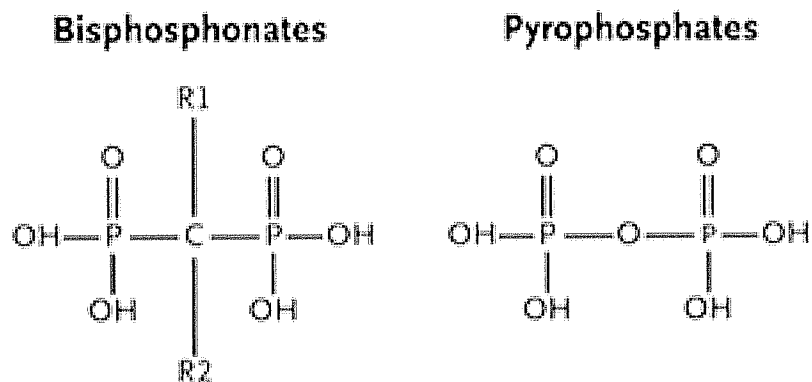
d'hydroxyapatite sont exposés, soit au niveau des lacunes de résorption. Leur répartition dans l'os n'est donc pas homogène [32].

Il est à noter que les bisphosphonates sont résistants non seulement à l'hydrolyse chimique, mais également enzymatique. Ils ne sont donc pas métabolisés en produits inactifs, d'où l'absence de métabolites dans les urines[33].

2.3. Structure des bisphosphonates

Les bisphosphonates sont de petites molécules analogues du pyrophosphate dans lequel l'atome d'oxygène central a été remplacé par un atome de carbone, ce qui leur confère une très forte affinité pour le calcium[34].

Structure des bisphosphonates



Les chaînes R1 et R2 liées à l'atome de carbone sont responsables du large champ d'action des bisphosphonates. Le groupe R1 constitué d'un groupe

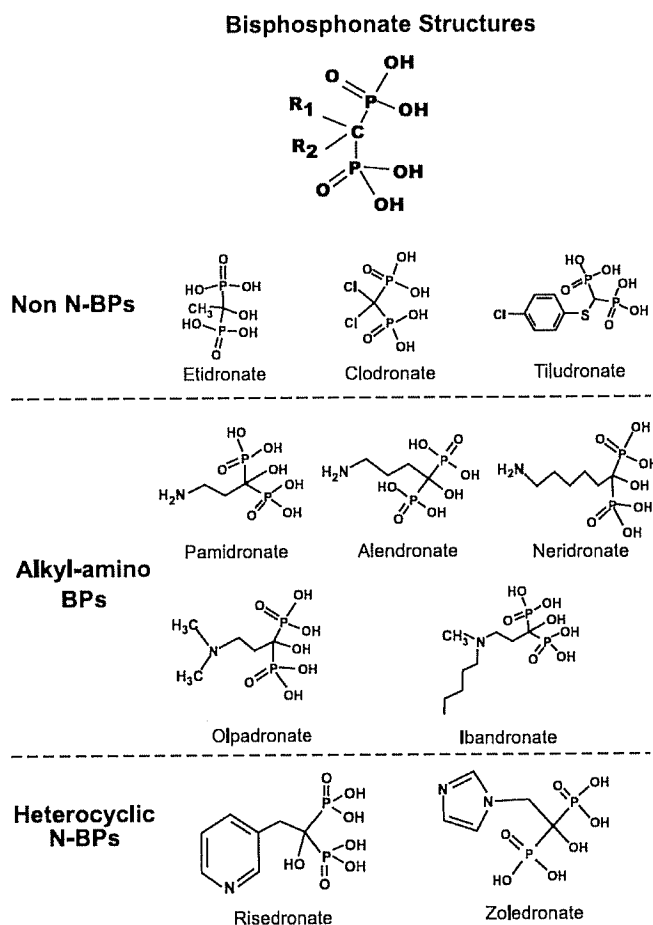
hydroxyle ou azoté facilite la fixation de la molécule sur les ions calcium. Quant au groupe R2, il confère à la molécule sa capacité antirésorptive. Du fait de sa nature très variée, on constate de grande différence dans la puissance du bisphosphonate [29, 33].

Puissance relative des Biphosphonates

(par rapport à l'Étidronate = 1)

Produit	Puissance relative
Étidronate	1
Clodronate	10
Tiludronate	10
Pamidronate	100
Alendronate	1.000
Risédrionate	1.000-5.000
Ibandronate	10.000
Zolédronate	10.000

Le risédronate et le zolédronate sont deux bisphosphonates ayant une capacité antirésorptive importante, due à l'atome d'azote inclus dans une chaîne cyclique. L'ibandronate est le plus puissant des bisphosphonates ayant un composé azoté dans une chaîne alkyl [33].



2.4. Mécanisme d'action à l'échelle cellulaire

Après incorporation des bisphosphonates dans le tissu osseux, ils sont internalisés par endocytose dans les ostéoclastes. Ils peuvent ensuite affecter la résorption osseuse selon quatre voies.

Ils agissent sur :

-la différenciation des ostéoclastes. Les bisphosphonates ralentissent la formation des ostéoclastes en empêchant la fusion des précurseurs des ostéoclastes[35].

-le recrutement des ostéoclastes. Les bisphosphonates inhibent le recrutement par effet direct sur les précurseurs comme décrit précédemment, et par effet indirect, via les ostéoblastes. Ils favorisent la production d'un facteur inhibiteur de l'ostéoclastogénèse [35].

-l'activité résorptive. Celle-ci diminue, conséquence du manque de recrutement et de différenciation des ostéoclastes.

-l'induction de l'apoptose des ostéoclastes matures. Pendant la phase de résorption, l'espace sous cellulaire ostéoclastique est acidifié par une pompe à protons, ce qui favorise la dissolution des hydroxyapatites dans la partie minérale osseuse. La matrice extra-cellulaire est également détruite par l'action d'enzymes protéolytiques. Les bisphosphonates adsorbés dans la partie minérale sont alors relargués sous forme libre, non lié aux minéraux. Les ostéoclastes sont alors exposés à une haute concentration de bisphosphonates, ce qui entraîne leur apoptose [28].

Les bisphosphonates ont également un effet protecteur sur les ostéoblastes et les ostéocytes, en prévenant l'apoptose. Ce mécanisme d'action résulte de l'ouverture d'hémicanaux qui entraîne l'activation de kinases, et l'émission de signaux extra-cellulaires régulateurs des kinases. Il en découle une phosphorylation des cibles cytoplasmiques de ces signaux, ce qui permet l'inhibition de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes [28]. Outre cette diminution de l'apoptose, les bisphosphonates ont un effet sur la production des ostéoblastes, en stimulant la formation de leurs précurseurs [36].

2.5.Mécanisme d'action à l'échelle moléculaire

Les bisphosphonates regroupent deux types de molécules ayant des mécanismes d'action différents, les non-aminobisphosphonates et les aminobisphosphonates.

2.5.1. Le groupe des non-aminobisphosphonates

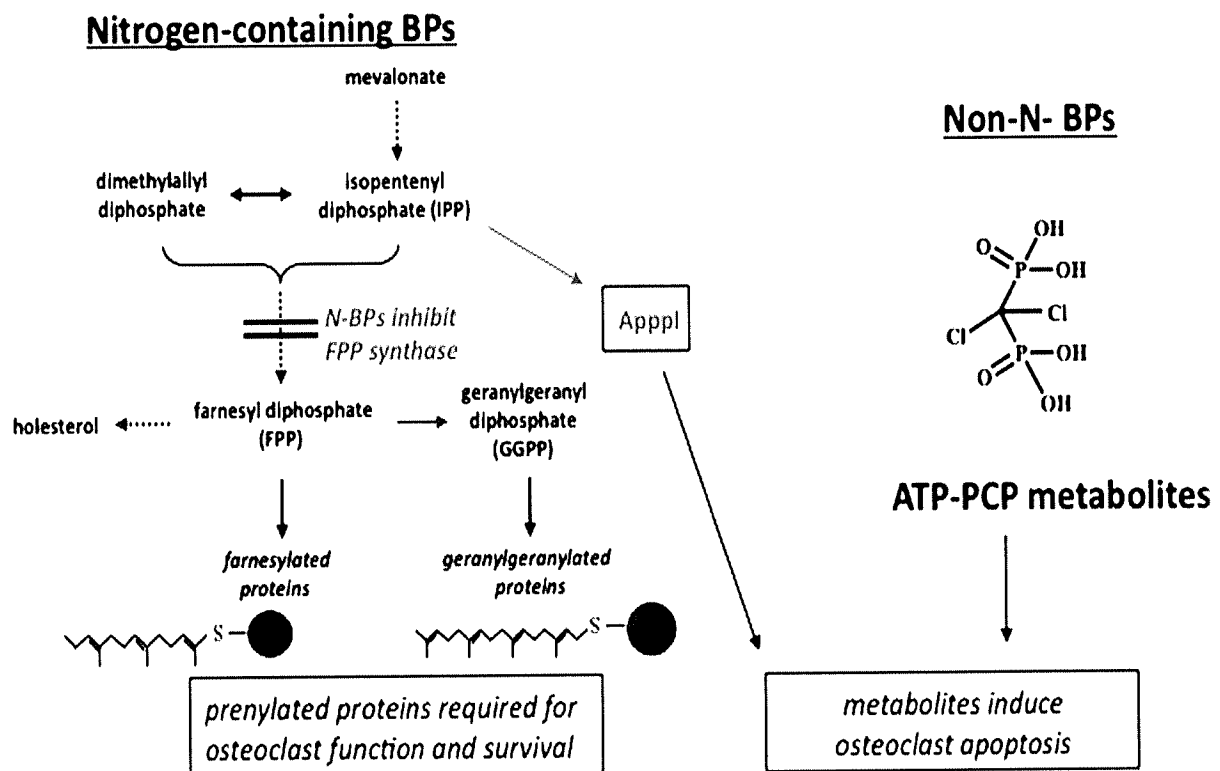
Ils semblent capables de mimer les pyrophosphates, en se comportant comme des analogues des pyrophosphates inorganiques. Ils sont incorporés à l'Adénosine Tri Phosphate, induisant la fabrication d'analogues non hydrolysables. Cet analogue inverse l'action des aminoacyl t-RNA synthétases, qui sont normalement impliquées dans l'activation des acides aminés dans la synthèse des protéines. Le métabolite issu, contenant le bisphosphonate, donne des nucléotides non hydrolysables. L'accumulation de ces métabolites à l'intérieur des ostéoclastes, inhibe leurs fonctions, et entraîne leur mort cellulaire. Ceci est probablement lié à l'inhibition de l'ATP translocase à la surface membranaire des mitochondries, qui en altère la perméabilité. L'activation des caspases est ensuite initiée, étape irréversible entraînant l'apoptose cellulaire[28].

2.5.2. Le groupe des aminobisphosphonates

Le second groupe de bisphosphonates contient un composant organique azoté (N-Bisphosphonate). Contrairement au groupe des non amino-bisphosphonates, les amino-bisphosphonates ne peuvent pas être métabolisés en analogues triphosphatés. Ils agissent sur la voie du mévalonate, ou voie de fabrication du cholestérol et autres stérols.

Dans cette voie du mévalonate, les lipides isoprénoïdes sont fabriqués, tels que l'isopentenyl diphosphate (IPP), le farnésyldiphosphate (FPP) et le géranylgeranyldiphosphate (GGPP). FPP et GGPP sont nécessaires à la modification post traduction (prénylation) des petites GTPases comme Ras, Rab, Rho, Rac. Ces GTPases sont importantes dans la fonction ostéoclastique. Elles contrôlent la morphologie cellulaire des ostéoclastes, leur cytosquelette, la membrane plissée, le transport des vésicules, ainsi que leur apoptose. La prénylation est donc nécessaire pour assurer la fonction correcte de ces protéines.

Les aminobisphosphonates inhibent la Farnésyl-Pyrophosphate-Synthétase. En bloquant cette enzyme, ils empêchent la fabrication de GGPP, et donc inhibent la prénylation nécessaire au bon fonctionnement des protéines et de l'ostéoclaste[28].



2.6. Contre-indications et effets indésirables

L'inhibition de la synthèse de Farnésyl diphosphate par les aminobisphosphonates provoque l'accumulation d'isopentenyl diphosphate (IPP). La réponse aigue survenant après l'administration d'un traitement par bisphosphonate, de type syndrome pseudo grippal, est très certainement la conséquence de cette accumulation d'IPP. Cet effet indésirable est transitoire, et survient le plus souvent lors de la première exposition, et préférentiellement lorsque le traitement est administré par voie intra veineuse[33].

2.7. Utilisations orthopédiques

En chirurgie orthopédique, les bisphosphonates sont principalement utilisés dans :

- l'ostéoporose afin de diminuer le risque de fracture,
- les descellements de prothèse,
- les poses d'implants et de biomatériels afin d'en assurer une meilleure intégration,
- l'ostéogénèse imparfaite pour en améliorer la cicatrisation,
- l'ostéonécrose afin de conserver l'architecture osseuse, de prévenir l'effondrement osseux,
- la maladie de Legg-Calvé-Perthes ou ostéochondrite primitive de hanche[31, 33, 37, 38].

2.8. Bisphosphonates et résorption péri-prothétique

De nombreuses études ont été réalisées afin de savoir si les bisphosphonates pouvaient avoir une influence sur la prévention des modifications de densité minérale osseuse péri-prothétique des prothèses de hanche en post-opératoire. En 2001, Venesmaa Petri K. et al. ont étudié l'action de l'**alendronate** sur 13 patients ayant eu une prothèse de hanche non cimentée, administré immédiatement en post-opératoire. Ils ont démontré que l'alendronate permettait une diminution significative de la perte osseuse péri-prothétique, à 6 mois, comparativement aux patients n'ayant reçu aucun traitement. Cette réponse permettrait donc d'améliorer le soutien de la prothèse, et d'aboutir à une meilleure durée de vie de cette prothèse[39]. En 2003, une étude réalisée par Nehme A. et al., sur 38 patients ayant une prothèse cimentée, a eu les mêmes conclusions, à 2 ans en post-opératoire[40]. En 2005, Arabmotlagh.M et al. ont conduit un essai sur 51 patients porteurs d'une prothèse de hanche cimentée ou non, qui a confirmé les résultats précédents après 6 mois de traitement par alendronate[41]. Les résultats à 1 an d'une étude de 2011 étaient identiques[42]. Un essai thérapeutique conduit par B.Peter et al. en 2004, a prouvé l'augmentation de la densité osseuse péri-prothétique sous Alendronate, et une diminution des micromouvements à l'interface os/implant. Ces modifications étaient prédominantes en région proximale[43].

En 2009, Arabmotlagh.M et al. ont cherché à savoir si ces effets perduraient après l'arrêt des bisphosphonates. L'étude, qu'ils ont menée sur 49 patients, 6 ans après l'administration d'alendronate, a montré que le traitement avait une efficacité sur le long terme, avec une perte osseuse péri-prothétique qui reste moins importante que chez les patients n'ayant pas reçu le traitement[44]. Thillemann T.M. et al., en 2010, ont également établi que l'utilisation à long terme des bisphosphonates diminuait le risque de révision des prothèses de hanche[45].

En revanche, en 2010, Tapaninen T.S. et al., qui ont analysé l'effet à 5 ans sur 16 patients, n'ont pu aboutir aux mêmes conclusions sur le long terme, avec une densité minérale osseuse qui n'était pas significativement différente entre le groupe alendronate et le groupe placebo[46]. En 2012, une méta-analyse regroupant 671 patients, est venue appuyer les conclusions de l'essai d'Arabmotlagh et de Thillemann, et contredire celles de Tapaninen, en affirmant que les bisphosphonates avaient une efficacité à court et long terme sur la perte osseuse péri-prothétique[47].

En 2010, Holt G. et al. ont cherché à déterminer si l'alendronate administré en pré-opératoire d'une révision prothétique pour descellement aseptique, pouvait modifier le profil cytokinique dans la pseudomembrane. Après administration du traitement pendant 8 semaines, aucune modification n'a été relevée[48].

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée en 2011, dans le but de déterminer si l'alendronate était efficace dans la diminution de la perte osseuse péri-prothétique après la mise en place d'une prothèse non cimentée, et si celle-ci était maintenue après avoir interrompu le traitement. Cette revue de la littérature a montré une efficacité à court terme, mais pas sur le long terme[49].

En 2011, Prieto-Alhambra et al. se sont penchés sur l'analyse de la survie des implants sous bisphosphonates. Ils ont alors démontré que la durée de vie des prothèses était deux fois plus importante sous bisphosphonates[50].

Le **risédronate** a été étudié en 2006 par Kinov P. et al., sur 24 patients ayant une prothèse cimentée ou non. L'administration orale de ce traitement a permis de réduire le métabolisme osseux péri-prothétique à 6 mois en post-opératoire, et de prévenir le descellement de l'implant[51]. En 2007, Yamasaki S. et al. ont démontré que le risédronate réduisait la perte de densité osseuse des zones 1, 2, 3, 6 et 7 de Gruen à 6 mois après la chirurgie, dans une étude réalisée sur 46 patients[52]. En 2011, Sköldenberg O.G. et al. ont confirmé la réduction de la résorption osseuse péri-prothétique à 1 an, après l'administration de risédronate une fois par semaine pendant 6 mois, chez 73 patients[53].

En 2001 et 2005, le **pamidronate** a également été analysé par Wilkinson J.M. et al. Ils ont montré qu'il diminuait le remodelage péri-prothétique de manière transitoire lorsqu'il est administré de manière précoce en post-opératoire[54, 55].

Le **zolédronate** a été étudié par Von Knoch M. et al., Friedl G. et al., et Seo S.W. et al., et ils ont démontré qu'il permettait une diminution de la résorption péri-prothétique, et donc évitait la migration des implants[56-58]. Trois études réalisées chez les chiens, les ovins et les souris, ont conclu que le zolédronate augmente la minéralisation de l'os sous périosté, et réduit l'ostéopénie corticale, liées à une stimulation de la formation osseuse dans les régions où l'ostéolyse est induite par les particules[59-61].

Concernant l'**étidronate**, deux études conduites par Yamaguchi K. et al. ont démontré qu'il pouvait aider à réduire la résorption dans la zone fémorale proximale, notamment la zone 7 de Gruen, après la mise en place d'un implant non cimenté, d'autant plus lorsque le traitement est administré de manière précoce[62, 63]. En revanche, en 2006, Fokter S.K. et al. n'ont pas mis en évidence d'effet significatif sur la perte osseuse péri-prothétique par l'étidronate, dans les prothèses cimentées[64].

En 2005, Von Knoch F. et al. ont étudié l'effet des **bisphosphonates** (l'alendronate, du risédronate et du zolédronate) sur la prolifération ostéogénique, et sur la différenciation des cellules stromales humaines osseuses. Les résultats étaient en faveur d'une augmentation de ces deux phénomènes. Lorsque ces bisphosphonates étaient administrés après un remplacement prothétique, ils permettaient de compenser l'effet néfaste des particules à l'interface os/implant, en favorisant l'augmentation du nombre de cellules ostéoblastiques, ce qui augmentait la durée de vie des implants[65]. En 2007, l'auteur du même nom a montré, dans une étude réalisée chez le lapin, que ces mêmes bisphosphonates avaient une activité double, antirésorptive et anabolique sur le stock osseux péri-prothétique[66].

Les bisphosphonates permettent de diminuer l'apparition d'une résorption péri-prothétique. En revanche, aucune étude n'a été réalisée une fois la résorption survenue, c'est-à-dire une fois le descellement installé.

Dans ce travail, nous avons émis l'hypothèse, que les bisphosphonates en réduisant la résorption osseuse, réduisent la douleur péri-prothétique associée au descellement. Nous avons de plus cherché à savoir si le traitement permet de faire régresser la résorption péri-prothétique déjà installée, et visualisée sur les radiographies.

Ce travail sur l'effet des bisphosphonates sur les descellements douloureux de prothèses de hanche est donc une étude princeps.

3. ETUDE OBSERVATIONNELLE : TRAITEMENT PAR RISEDRONATE DES PATIENTS AYANT UNE PROTHESE DE HANCHE AVEC RESORPTION PERI-PROTHETIQUE DOULOUREUSE

3.1.Objectifs

3.1.1. Objectif principal

Le but de cette étude est d'évaluer dans la pratique, si l'utilisation du risédronate 75mg, administré 2 fois par mois, a une action sur la douleur à la marche, chez des patients ayant une prothèse totale de hanche pour coxarthrose, avec une résorption péri-prothétique douloureuse.

Au cours de l'étude, la douleur est évaluée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique, à la marche. Le suivi des patients s'effectue sur 24 mois. Le recueil de données se fait à l'occasion du suivi habituel du patient (en hospitalisation de jour, environ tous les 6 mois).

3.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont les relevés :

- 1) de la douleur au repos.
- 2) de la douleur nocturne.
- 3) du périmètre de marche.
- 4) de l'analyse de la marche à l'aide du score PMA (voir annexes).
- 5) des activités de la vie quotidienne à l'aide des scores de Charnley et de Devane (voir annexes).

- 6) du nombre de reprise chirurgicale.
- 7) de l'aspect radiologique péri-prothétique.
- 8) de la densitométrie osseuse péri-prothétique.

Ces données sont recueillies tous les 6 mois.

3.2. Patients et Méthodes

3.2.1. Patients

Les critères d'inclusions regroupent:

- 1) patients ayant une prothèse totale de hanche cimentée ou non, sans limite de date pour la mise en place chirurgicale initiale
- 2) prothèse mise dans le cadre d'une coxarthrose, d'une fracture du col, ou d'une ostéonécrose
- 3) prothèse douloureuse
- 4) patients ne souhaitant pas être opérés, ou ayant une contre-indication à la reprise chirurgicale
- 5) résorption péri-prothétique entrant dans le cadre d'un descellement aseptique, visible sur les radiographies
- 6) patients sous risédronate 75mg,

Les critères d'exclusion sont :

- descellement septique de la prothèse de hanche

- contre-indications à la prise d'un traitement par bisphosphonates (hypersensibilité aux bisphosphonates, hypocalcémie, insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <30mL/mn)

- patients déjà traités par bisphosphonates, autres que le risédronate.

3.2.2. Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, longitudinale, de type cohorte, effectuée de décembre 2008 à juin 2012. Le suivi des patients s'effectue sur 24 mois. Les visites de contrôle se font en hospitalisation de jour tous les 6 mois.

Intervention : Le patient est traité par Risédronate à la dose de 75 mg, 1cp à prendre 2 jours consécutifs par mois. Le premier comprimé doit être pris le même jour chaque mois, suivi par le second comprimé le jour d'après. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre le Risédronate avant le petit déjeuner, au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée. Le traitement doit être avalé avec de l'eau plate. Les patients ne doivent pas se recoucher dans cet intervalle de 30 minutes.

3.2.2.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la douleur à la marche, évaluée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique.

La douleur est donc évaluée sur une échelle de 0 à 10, avec l'absence de douleur à 0 et une douleur maximale à 10.

Le recueil est effectué par le médecin, à l'occasion du suivi habituel du patient, soit environ tous les 6 mois, pendant 24 mois pour chaque patient.

3.2.2.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- 1) la douleur au repos
- 2) la douleur nocturne
- 3) le périmètre de marche
- 4) l'analyse de la marche à l'aide du score PMA (voir annexes), qui analyse la marche, la douleur et l'amplitude articulaire de la hanche
- 5) l'étude des activités de la vie quotidienne à l'aide des scores de Charnley et de Devane (voir annexes)

recueillis à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique.

- 6) l'aspect radiologique péri-prothétique, évalué par un radiologue. La zone péri-prothétique est analysée selon les zones de Gruen (7 zones fémorales et 3 cotyloïdiennes), avec l'attribution pour chaque zone d'une atteinte résorptive ou non.
- 7) la densitométrie osseuse péri-prothétique, par absorptiométrie biphotonique à rayons X, réalisée sur un appareil Lunar (iDXA), avec respect du contrôle de qualité.

Le recueil des données est effectué par le médecin, à l'occasion du suivi habituel du patient, soit environ tous les 6 mois.

3.2.3. Durée et modalités d'organisation de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : décembre 2008 à juin 2010
- Durée de suivi par participant : 24 mois
- Durée totale de la recherche : 42 mois

Les patients sont pris en charge en hospitalisation de jour du service de rhumatologie, et en consultation du service de chirurgie orthopédique.

3.2.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par Mr le Professeur Preux Pierre-Marie, Professeur des universités de santé publique du CHU de Limoges, et Melle Poinas Alexandra, ancienne attachée de recherche clinique du service de rhumatologie de Limoges.

Les valeurs qualitatives ont été analysées selon le test Chi² de Mc Nemar. Les valeurs quantitatives ont été étudiées selon le test de Wilcoxon pour séries appariées.

La significativité statistique est établie pour $p < 0.05$.

4. RESULTATS

4.1. Population

L'étude a été réalisée sur 22 patients.

La moyenne d'âge des patients était de 68,14 ans.

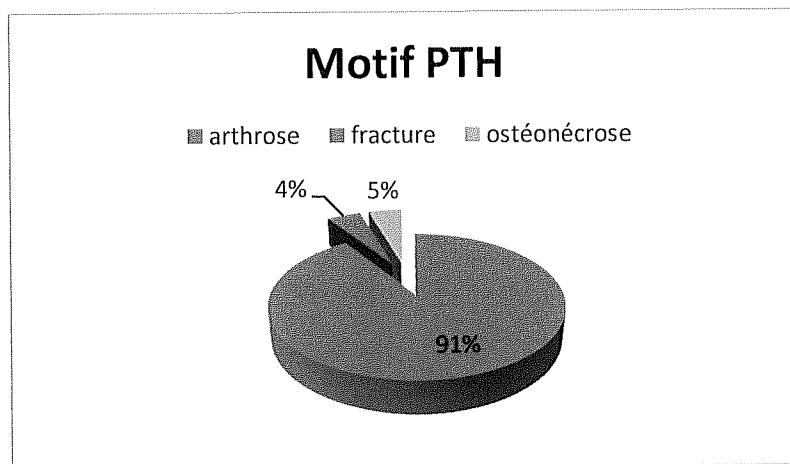
45,45% des patients étaient des femmes et 54,55% des hommes.

sexe		
sexe	Nombre de patients	Pourcentage
f	10	45.45
m	12	54.55

L'indice de masse corporel moyen était de $25,54 \text{ kg/m}^2 \pm 4,2$. 7 patients étaient en surpoids avec un indice de masse corporel compris entre 25 et 30 kg/m^2 . 5 patients étaient obèses avec un indice de masse corporel supérieur à 30 kg/m^2 .

Analysis Variable : IMC IMC						
Minimum	Maximum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Std Dev	Mean
17	35	22	24.5	28	4.21	25.54

90,91% des patients avaient eu une mise en place de prothèse de hanche pour une coxarthrose, 4,55% pour une fracture et 4,55% pour une ostéonécrose de hanche.



La durée de la prothèse était en moyenne de 9,9ans \pm 6,8.

Analysis Variable : duree_pth duree pth							
Minimum	Maximum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Std Dev	Mean	
1	25	5	9.5	13	6.79	9.91	

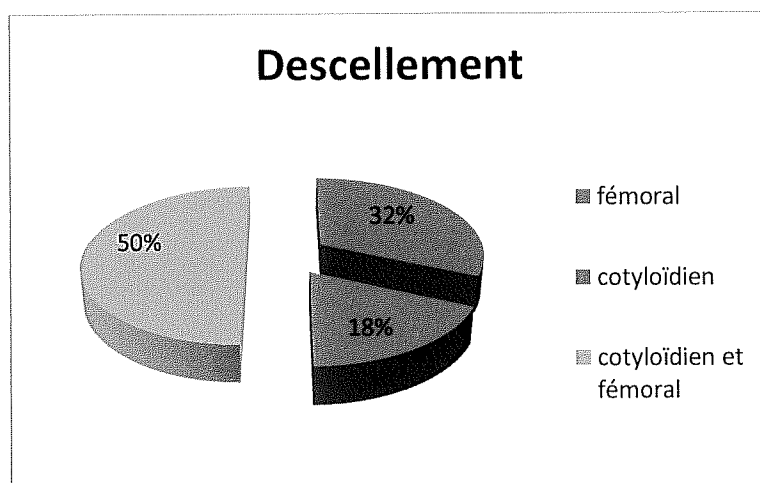
84,21% des prothèses étaient cimentées en fémoral, et 73,68% en cotyloïdien.

FEMUR CIMENTE		
FEMUR CIMENTE	Nombre de patients	Pourcentage
0	3	15.79
1	16	84.21

COTYLE CIMENTE

COTYLE CIMENTE	Nombre de patients	Pourcentage
0	5	26.32
1	14	73.68

11 patients avaient un descellement cotyloïdien et fémoral, 7 avaient un descellement fémoral et 4 un descellement cotyloïdien.



4.2. Evaluation à l'inclusion

A l'inclusion, la douleur moyenne à la marche était de 5 ± 2.35 , selon l'échelle visuelle analogique.

Analysis Variable : douleur_marche douleur marche							
Minimum	Maximum	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Mean	
1	8.5	2.35	3	5	7.5	5.02	

31,82% des patients se plaignaient de douleurs au repos et 22,73% de douleurs nocturnes.

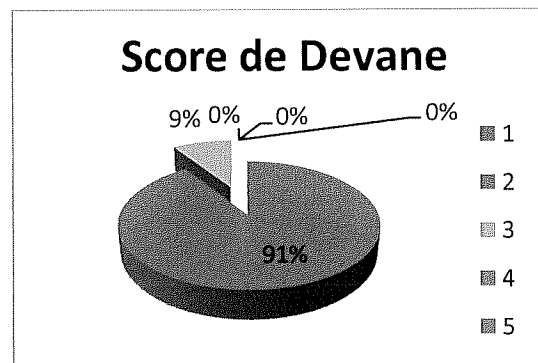
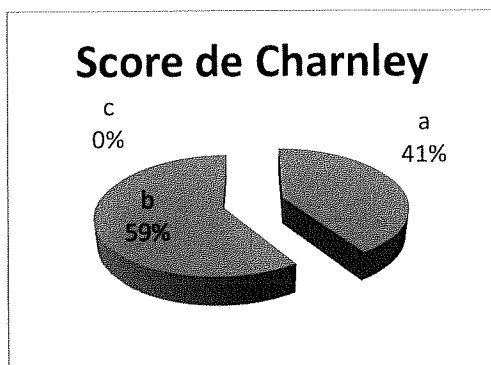
douleur repos		
Douleur repos	Nombre de patients	Pourcentage
0	15	68.18
1	7	31.82

douleur nuit		
Douleur nuit	Nombre de patients	Pourcentage
0	17	77.27
1	5	22.73

L'évaluation des activités quotidiennes montraient des grades a ou b selon le score de Charnley, et un score de Devane de grade 2 ou 3.

La quasi totalité des patients avaient donc une diminution de leurs activités.

Aucun patient n'avait une atteinte empêchant toute activité (grade 1 du score de Devane).



Le périmètre de marche moyen à l'inclusion était de 1,25km \pm 0,95.

Le score PMA était de 12,95 \pm 2,94, soit une marche qualifiée de mauvaise, puisque le score était inférieur à 14.

Analysis Variable : pm M0						
Minimum	Maximum	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Mean
0.5	5	0.95	0.8	1	1	1.25

Analysis Variable : pma M0						
Minimum	Maximum	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Mean
6	17	2.94	12	13	15	12.95

4.3.Résultats

22 patients ont été inclus initialement.

4 patients sont sortis de l'étude à 6 mois, 3 pour reprise chirurgicale de la prothèse et un patient a souhaité se retirer de l'étude.

A 12 mois, 4 patients sont sortis de l'étude, 1 pour reprise chirurgicale, 1 pour une fracture de tibia, 1 pour une remise en question du diagnostic de descellement prothétique, et 1 patient a été perdu de vue.

A 18 mois, 1 patient est sorti de l'étude pour reprise chirurgicale, et 2 ont été perdus de vue mais sont revenus à M24.

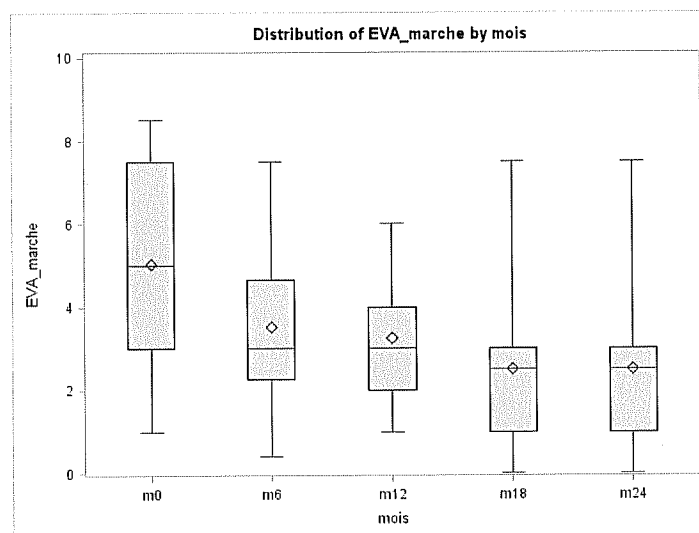
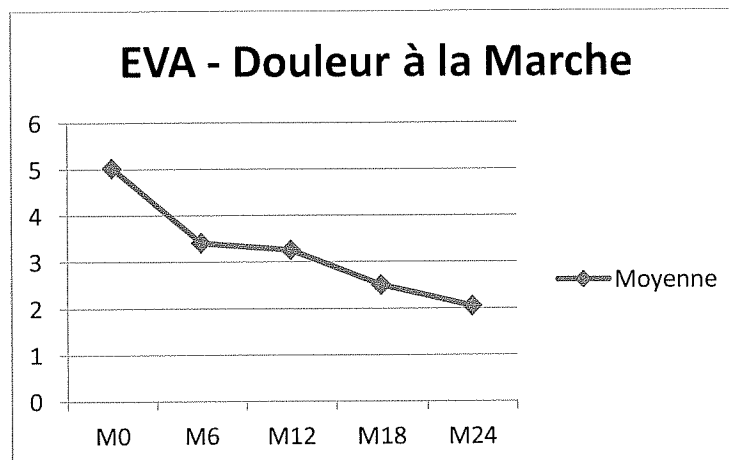
A 24 mois, 1 patient est sorti de l'étude pour reprise chirurgicale.

4.3.1. La douleur à la marche

L'évaluation de la douleur à la marche selon l'échelle visuelle analogique montre une moyenne de 5,02/10 initialement, de 3,41/10 au 6^e mois, de 3,26/10 au 12^e mois, de 2,5/10 au 18^e mois, et de 2,04/10 au 24^e mois, soit une diminution d'environ 3 points.

L'analyse statistique montre des résultats significatifs avec $p < 0,05$.

Douleur à la Marche								
Tps	Min	Max	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Moyenne	p, comparaison avec M0
M0	1	8,5	2,35	3	5	7,5	5,02	
M6	0,4	7,5	1,74	2	3	4,3	3,41	0,0063
M12	1	6	1,43	2	3	4	3,26	0,0439
M18	0	7,5	2,08	1	2,5	3	2,5	0,0059
M24	0	5,5	2,22	0	1	5	2,05	0,002

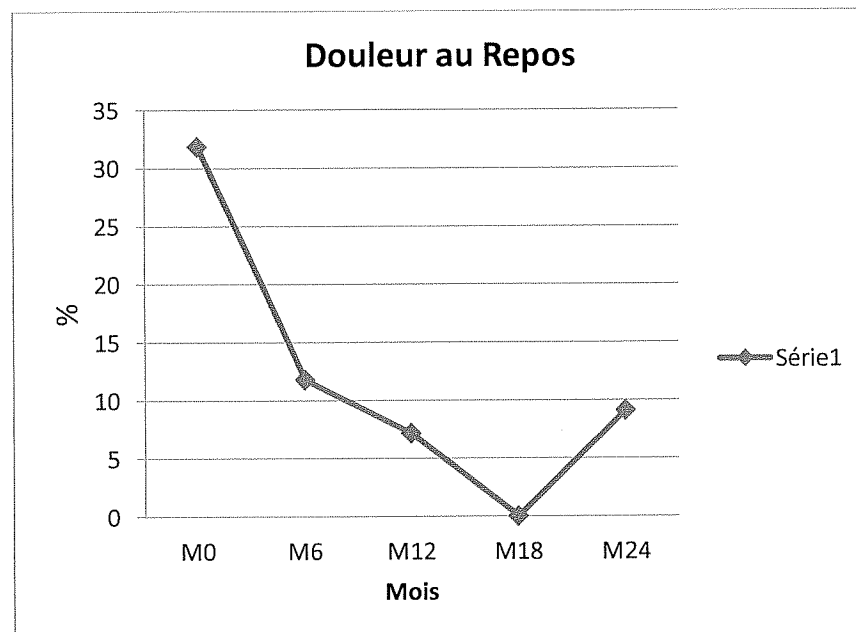


4.3.2. La douleur au repos

A l'inclusion, quasiment 32% des patients se plaignaient de douleurs au repos. Après 2 ans de traitement par bisphosphonates, la proportion de patients ayant une douleur au repos, était divisée par trois.

L'analyse statistique a montré des résultats non significatifs, avec $p > 0,05$.

Tps	Douleur au repos		
	fréquence	%	p, comparaison avec M0
M0	7	31,82	
M6	2	11,76	1
M12	1	7,14	1
M18	0	0	0,5
M24	1	9,09	1

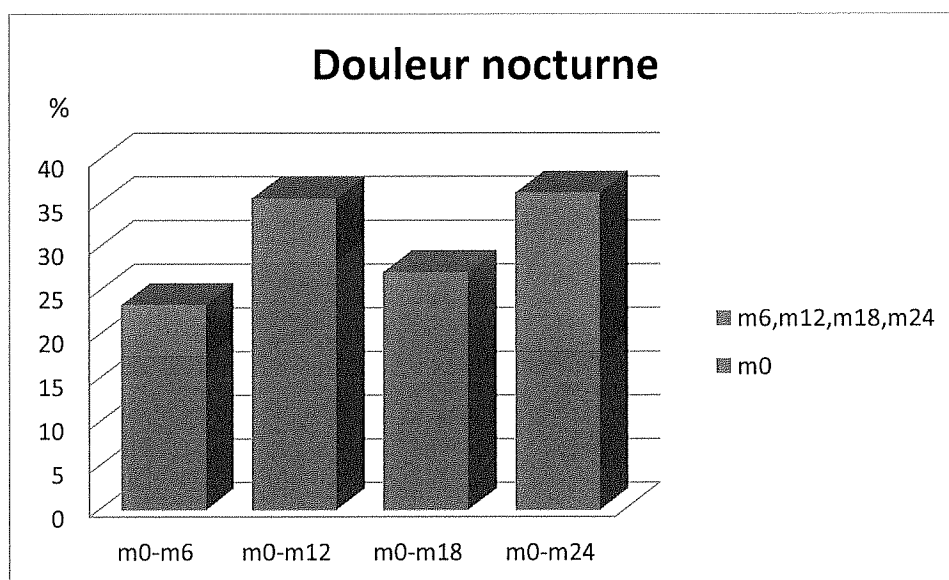


4.3.3. La douleur nocturne

En comparant les valeurs entre l'inclusion et le 6^e mois (17,65% de douleurs à M0 contre 5.9% à M6), entre l'inclusion et le 12^e mois (28,57% à M0 contre 7,14% à M12), entre l'inclusion et le 18^e mois (27,27% M0 contre 0% à M18), on s'aperçoit que la douleur nocturne diminue sous la prise de bisphosphonates. En revanche, en comparant les valeurs entre l'inclusion et le 24^e mois (18,18% à M0 et M24), on peut voir une stabilité des douleurs chez les patients poursuivant le traitement.

L'analyse statistique a montré des résultats significatifs avec $p < 0,05$.

douleur nocturne																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
NON	14	82,35	16	94,1	10	71,43	13	92,86	8	72,73	11	100	9	81,82	8	81,82
OUI	3	17,65	1	5,9	4	28,57	1	7,14	3	27,27	0	0	2	18,18	2	18,18
total	17	100	17	100	14	100	14	100	11	100	11	100	11	100	11	100
p	0,0029				0,029				0,0325				0,0348			



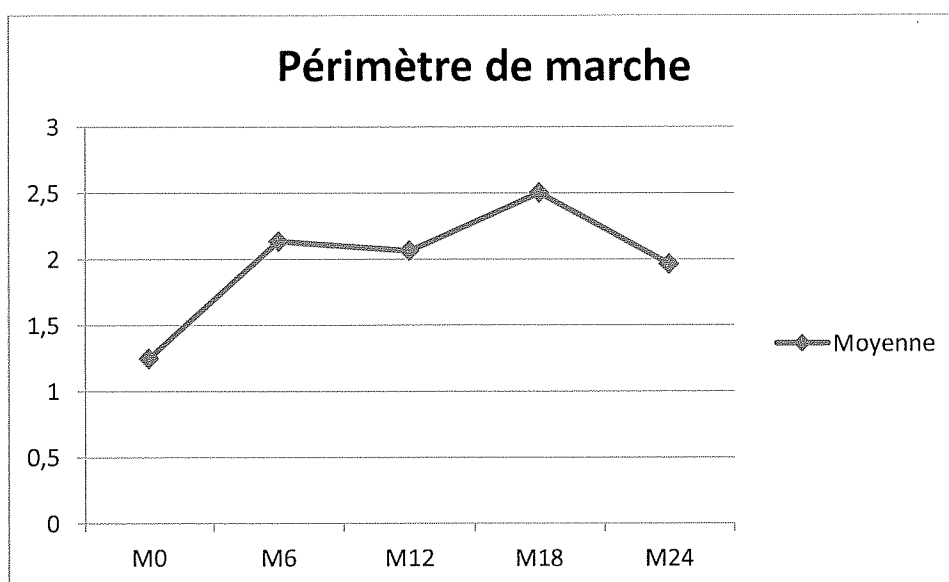
4.3.4. La marche, score PMA

Au début de l'étude, le périmètre de marche moyen des patients inclus était de 1,25km \pm 0,95.

Au cours de l'étude, le périmètre a augmenté progressivement jusqu'à 2,5km \pm 1,36 au 18^{ème} mois. Celui-ci a ensuite diminué à quasiment 2km au terme de l'analyse.

Les résultats sont tous significatifs, sauf au 24^e mois.

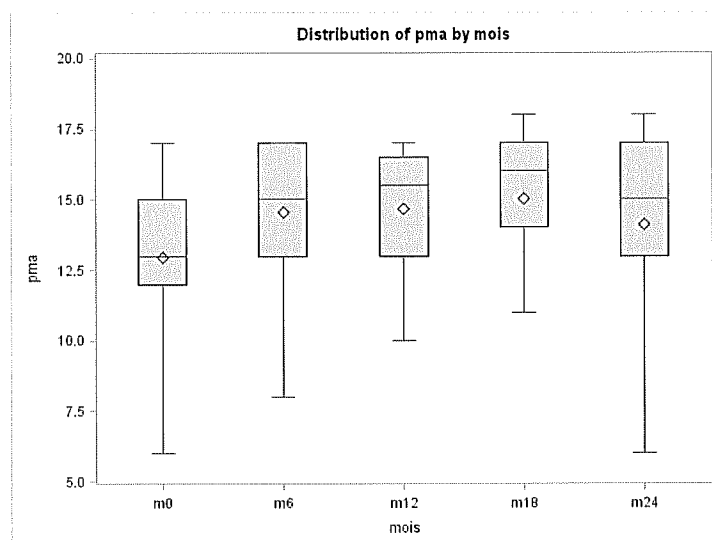
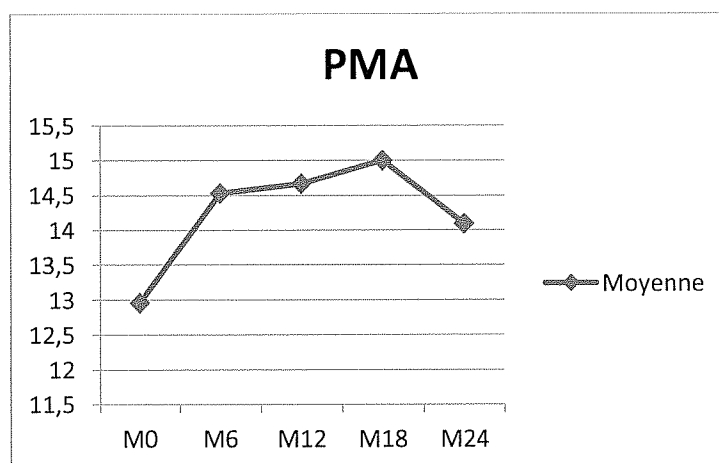
	Périmètre de Marche							
	Min	Max	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Moyenne	p, comparaison avec M0
M0	0,5	5	0,95	0,8	1	1	1,25	
M6	0	5	1,74	0,8	1,75	3,5	2,13	0,0488
M12	0,5	5	1,57	1	1,5	3	2,06	0,043
M18	0,5	5	1,36	1,5	2	3	2,5	0,0078
M24	0,3	5	1,77	0,8	1,25	3	1,96	0,2656



Concernant le score PMA, tout comme le périmètre de marche, il a augmenté de $12,95 \pm 2,93$ à $15 \pm 2,19$ entre le début de l'étude et le 18^{ème} mois. Il a ensuite diminué et était à $14,1 \pm 3,72$ au 24^{ème} mois.

L'analyse statistique du PMA montre des résultats non significatifs, avec $p > 0,05$.

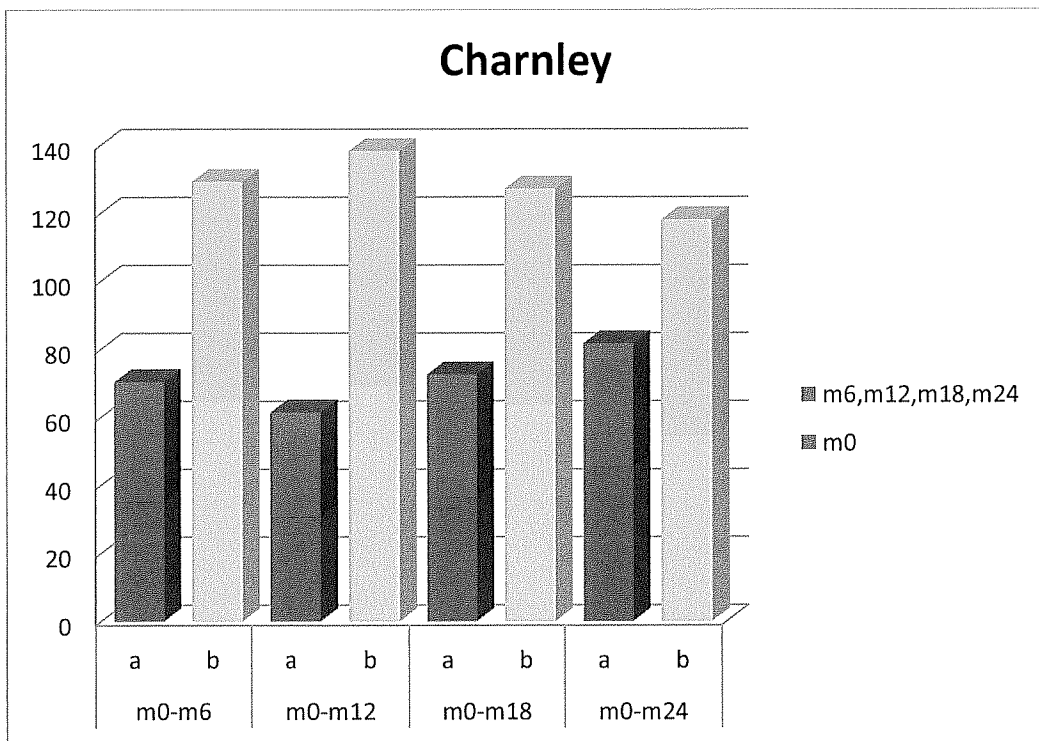
	PMA							p, comparaison avec M0
	Min	Max	Std Dev	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Moyenne	
M0	6	17	2,94	12	13	15	12,95	
M6	8	17	2,48	13	15	17	14,53	0,0859
M12	10	17	2,27	13	15,5	16,5	14,67	0,5313
M18	11	18	2,19	14	16	17	15	0,5703
M24	6	18	3,73	13	15	17	14,09	0,6445



4.3.5. Les activités de la vie quotidienne (score de Charnley, score de Devane)

L'étude des activités quotidiennes avec le score de Charnley a mis en évidence une proportion de grade b qui reste toujours plus importante que la proportion de grade a. Les proportions restent stables tout au long de l'étude, sauf au 24^e mois, où le taux de grade a diminue, et en parallèle le taux de grade b augmente. Tous ces résultats sont non significatifs, avec $p < 0.05$.

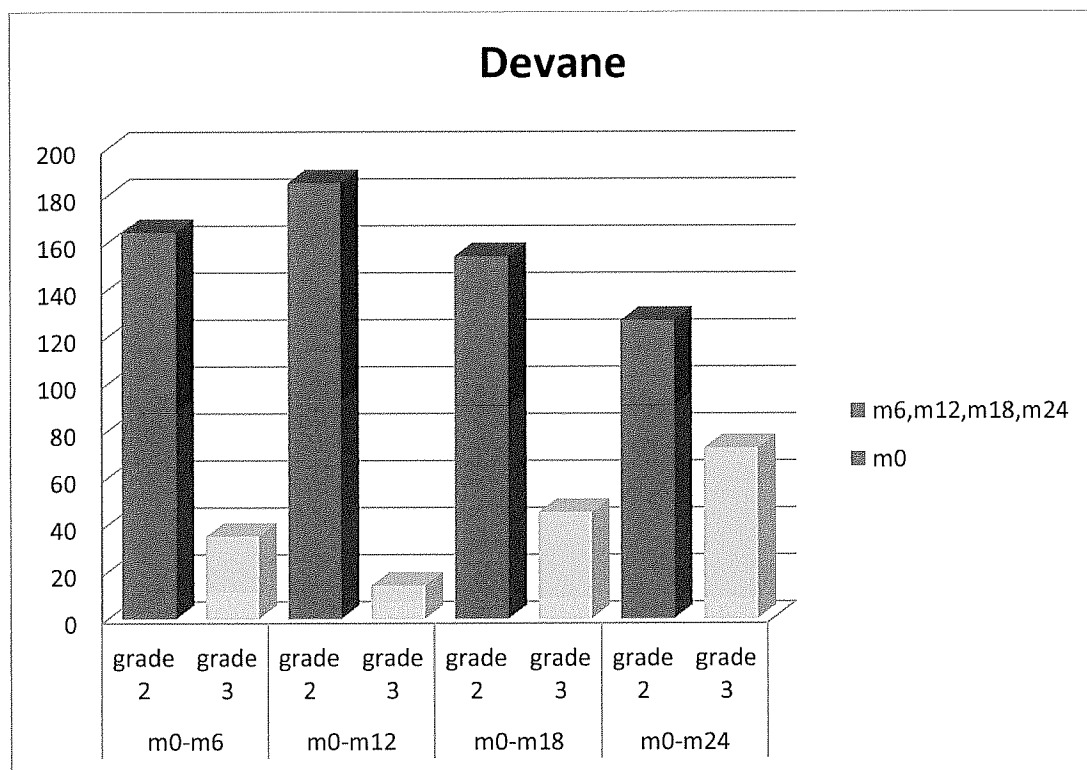
Charnley																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
a	6	35,29	6	35,29	4	30,77	4	30,77	4	36,36	4	36,36	5	45,45	4	36,36
b	11	64,71	11	64,71	9	69,23	9	69,23	7	63,64	7	63,64	6	54,55	7	63,64
total	17	100	17	100	13	100	13	100	11	100	11	100	11	100	11	100
p	0,2253				0,1655				0,3657				0,5271			



L'analyse du score de Devane a montré que tous les patients se situaient au grade 2 ou 3 tout au long de l'étude. Cependant, la répartition s'est modifiée avec initialement une majorité de grade 2 (88,24% contre 11,76% de grade 3), et au final un grade 3 prédominant (63,64% contre 36,36% de grade 2).

En dehors des résultats du 24^e mois, tous sont statistiquement significatifs.

Devane																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
grade 2	15	88,24	13	76,47	13	92,86	13	92,86	10	90,91	7	63,64	10	90,91	4	36,36
grade 3	2	11,76	4	23,53	1	7,14	1	7,14	1	9,09	4	36,36	1	9,09	7	63,64
total	17	100	17	100	14	100	14	100	11	100	11	100	11	100	11	100
p	0,0045				0,0013				0,0339				0,1797			



4.3.6. Poursuite du traitement par bisphosphonates

Au 6^{ème} mois, 18 patients sur 22 ont poursuivi le traitement par risédronate.

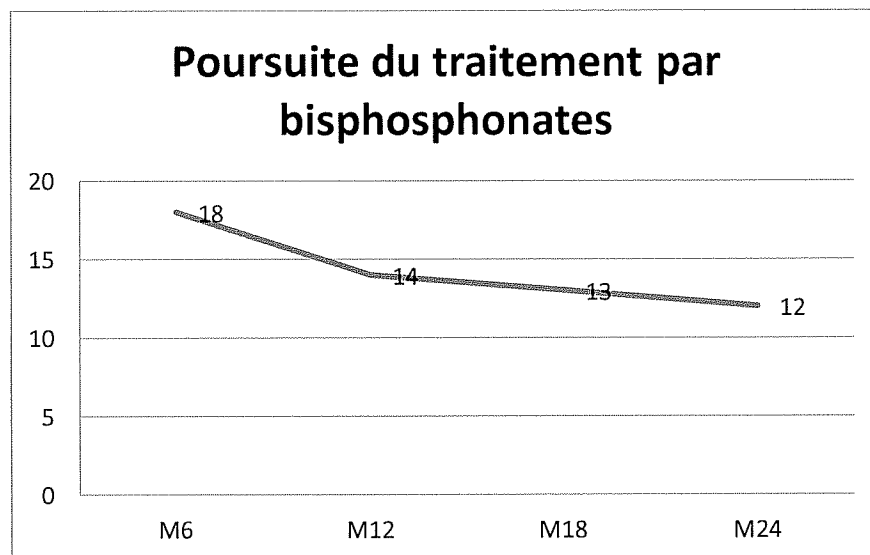
Au 12^{ème} mois, 14 l'ont continué.

Au 18^{ème} mois, 13 ont maintenu leur traitement.

Au terme de l'étude, soit au 24^{ème} mois, 12 prenaient toujours les bisphosphonates.

Patients traités par risédronate

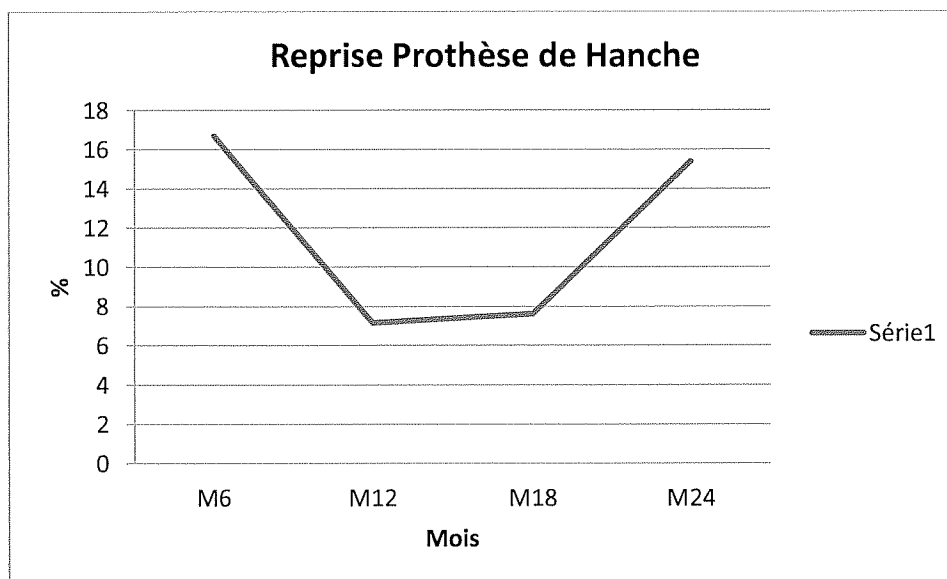
	Nombre
M6	18
M12	14
M18	13
M24	12



4.3.7. Les reprises de prothèse de hanche

Le taux de reprise chirurgicale de prothèse de hanche a été d'environ 16,67% à M6, puis a diminué à M12 (7,14%), est resté stable à M18, et a augmenté de nouveau à M24 avec un taux de 15,38%.

Reprise Prothèse de Hanche		
	fréquence	%
M6	3	16,67
M12	1	7,14
M18	1	7,62
M24	3	15,38



4.3.8. Les radiographies

Les radiographies ont été relues par un radiologue. La lecture n'a pas été faite en aveugle, puisque celui-ci savait que tous les patients recevaient le traitement, et il connaissait la chronologie des radiographies.

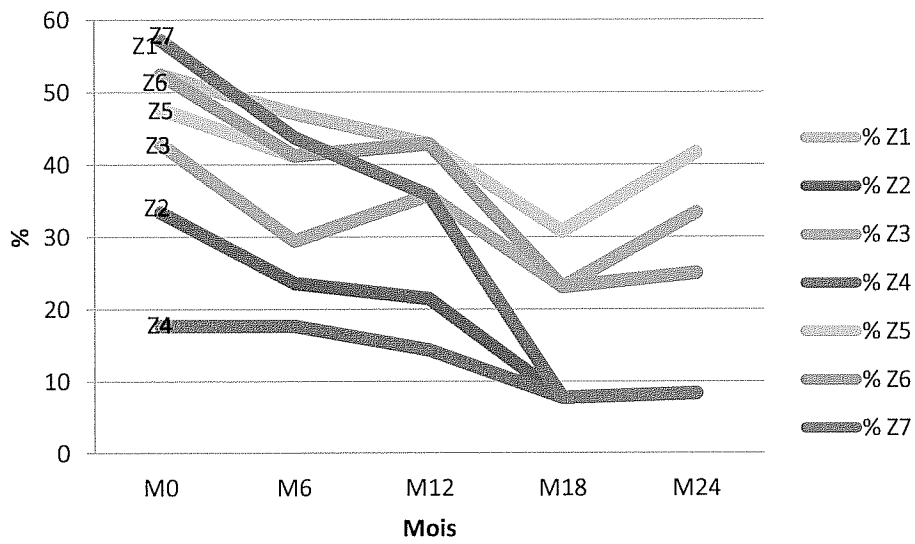
Analyse descriptive :

A l'inclusion, l'atteinte fémorale radiologique du descellement de prothèse prédominait en région proximale, zones 1, 6 et 7 de Gruen, avec plus de 50% des patients ayant un liseré visualisé dans ces territoires.

Après la mise en place du traitement par bisphosphonates, l'analyse descriptive permet de constater une diminution de l'atteinte globale. La régression de la lésion radiologique est prédominante pour les régions proximales. En Z1, 52,38% des patients ont une atteinte radiologique à l'inclusion, contre 33,33% au terme de l'étude. En Z6, 52,38% des patients ont une lésion initialement contre 25% au final. Enfin, en Z7, 57,14% ont une atteinte à M0, contre 8,33% à M 24.

	Atteinte Z1		Atteinte Z2		Atteinte Z3		Atteinte Z4		Atteinte Z5		Atteinte Z6		Atteinte Z7	
	fqce	% Z1	fqce	% Z2	fqce	% Z3	fqce	% Z4	fqce	% Z5	fqce	% Z6	fqce	% Z7
M0	11	52,38	7	33,33	9	42,86	3	17,65	10	47,62	11	52,38	12	57,14
M6	8	47,06	4	23,53	5	29,41	3	17,65	7	41,18	7	41,18	7	43,75
M12	6	42,86	3	21,43	5	35,71	2	14,29	6	42,86	6	42,86	5	35,71
M18	3	23,08	1	7,69	3	23,08	1	7,69	4	30,77	3	23,08	1	7,69
M24	4	33,33	1	8,33	4	33,33	1	8,33	5	41,67	3	25	1	8,33

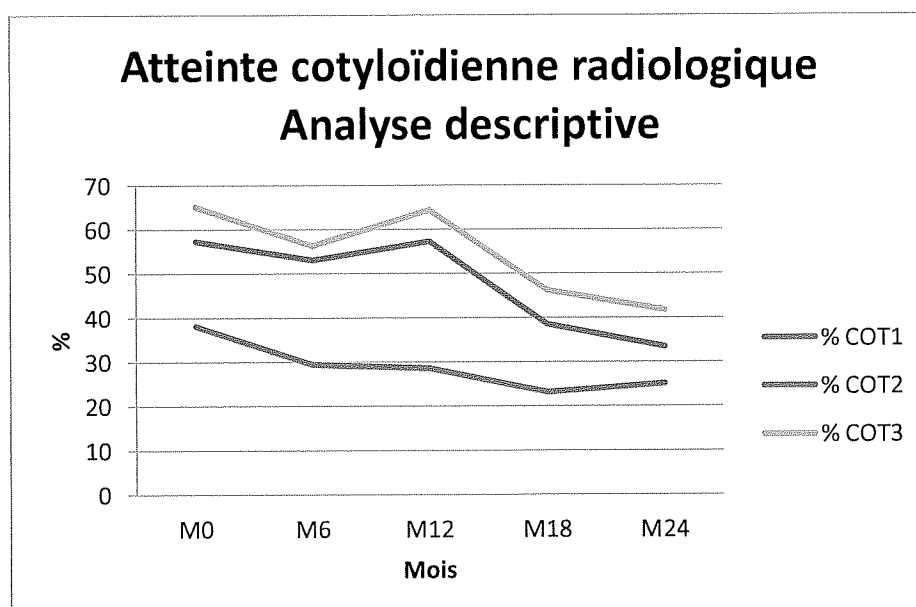
Atteinte fémorale radiologique Analyse descriptive



En région cotyloïdienne, le descellement prédominait initialement en zones 1 et 3.

Tout comme en région fémorale, il a été constaté une diminution globale des lésions après l'inclusion dans le protocole. Le différentiel des atteintes entre M0 et M24 est prédominant en zones 1 et 3 cotyloïdiennes, avec une diminution de 23,79% en zone 1, et 23,33% en zone 3. En zone 2, il existe également une régression, mais qui est de moindre importance, comparativement au 2 zones précédentes (13,1%).

	Atteinte Cotyle I		Atteinte Cotyle II		Atteinte Cotyle III	
	fréquence	% COT1	fréquence	% COT2	fréquence	% COT3
M0	12	57,14	8	38,1	13	65
M6	9	52,94	5	29,41	9	56,25
M12	8	57,14	4	28,57	9	64,29
M18	5	38,46	3	23,08	6	46,15
M24	4	33,35	3	25	5	41,67

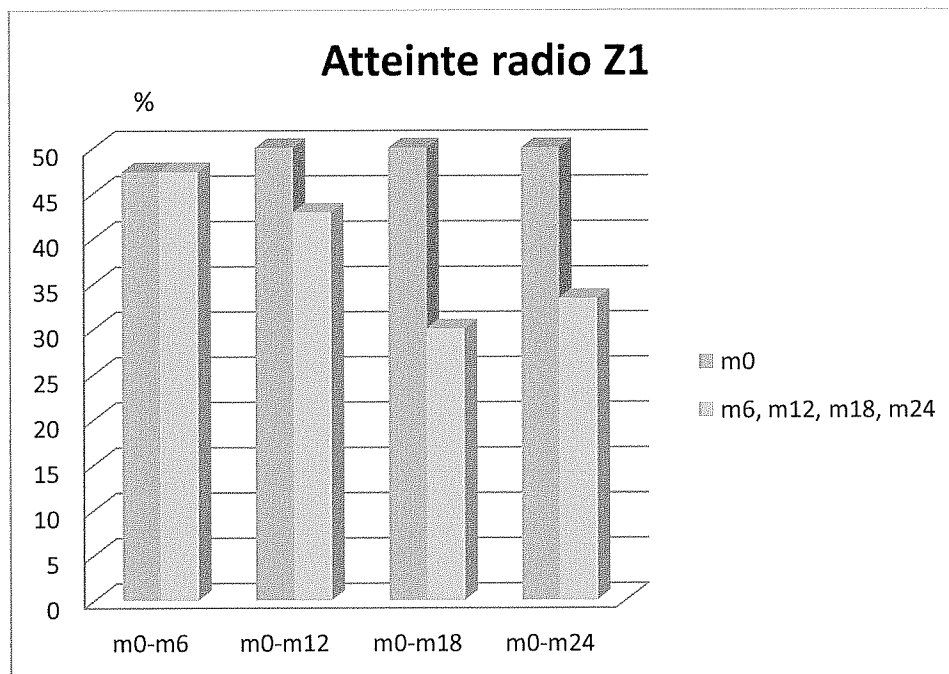


Analyse comparative réalisée avec le test de Mc Nemar:

En zone 1 fémorale, les clichés radiographiques ont permis d'identifier une diminution de la résorption péri-prothétique, entre M0, et M12 M18 M24. Entre M0 et M6, il est constaté une stabilité des lésions.

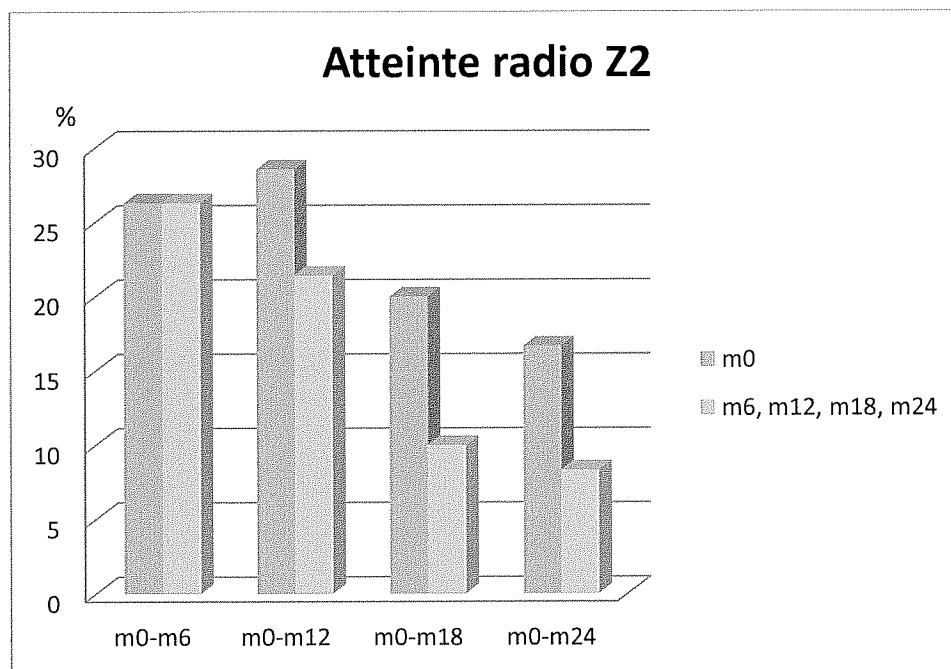
L'analyse statistique n'a pas montré de résultats significatifs, avec $p > 0.05$.

Atteinte Radio Z1																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	10	52,63	10	52,63	7	50	8	57,14	5	50	7	70	6	50	8	66,67
Oui	9	47,37	9	47,37	7	50	6	42,86	5	50	3	30	6	50	4	33,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,8185				0,1655				0,3657				0,5271			



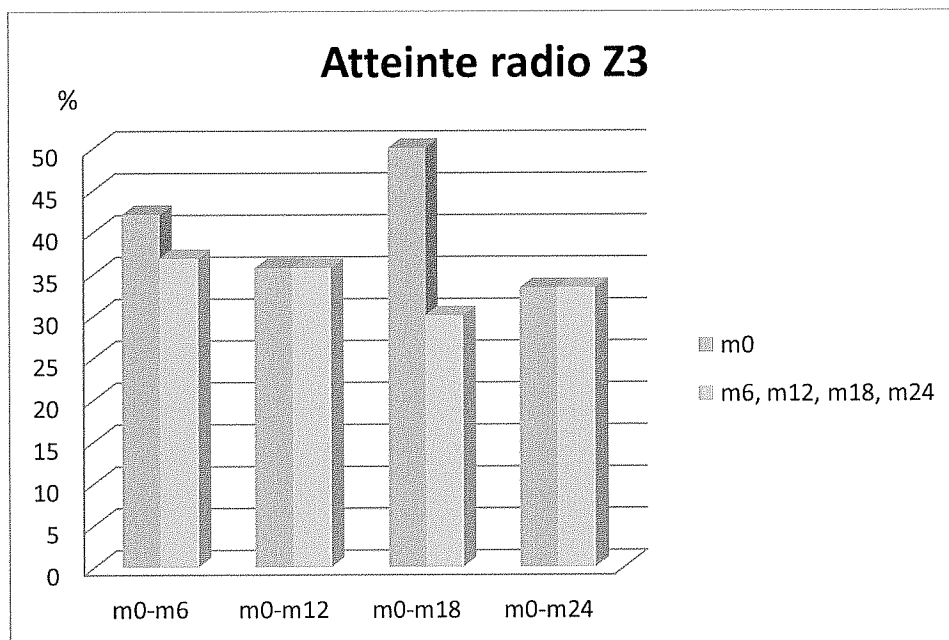
En zone 2 fémorale, tout comme en zone 1, on constate une régression radiologique du descellement visible, en dehors de la période M0 M6, où celui-ci est stable. Seuls deux résultats sont statistiquement positifs, la comparaison entre M0 et M18, ainsi qu'entre M0 et M24, avec $p < 0.05$.

Atteinte Radio Z2																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	14	73,68	14	73,68	10	71,43	11	78,57	8	80	9	90	10	83,33	11	91,67
Oui	5	26,32	5	26,32	4	28,57	3	21,43	2	20	1	10	2	16,67	1	8,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,0593				0,0707				0,0348				0,0126			



En zone 3 fémorale, les clichés radiographiques ont permis de montrer une diminution de la résorption péri-prothétique, entre M0 et M6, M0 et M18. En revanche, entre M0 et M12, M0 et M24, aucune variation n'est constatée. Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$.

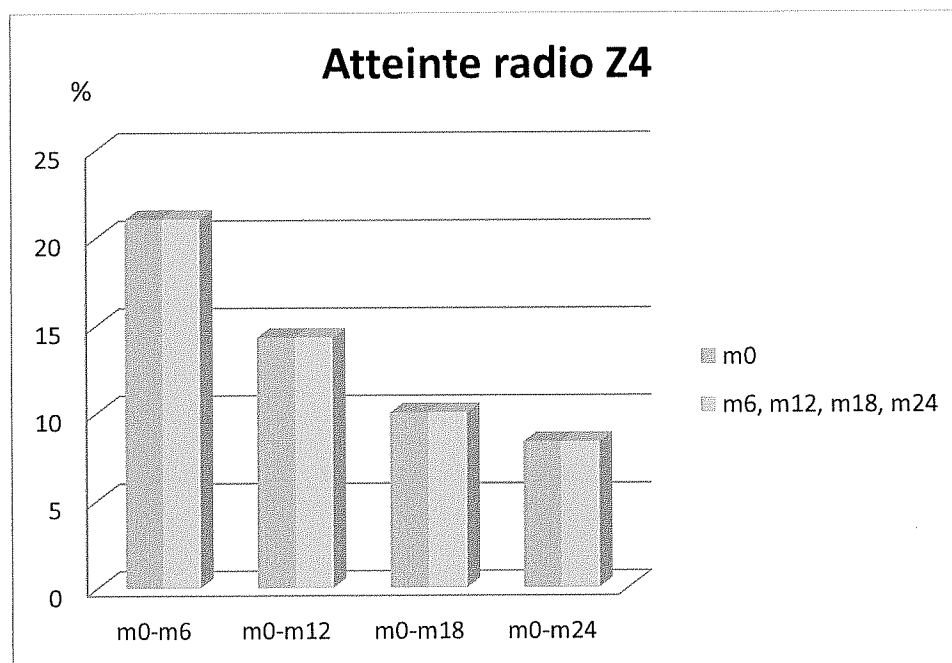
Atteinte Radio Z3																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	11	57,89	12	63,16	9	64,29	9	64,29	7	70	7	70	8	66,67	8	66,67
Oui	8	42,11	7	36,84	5	35,71	5	35,71	3	30	3	30	4	33,33	4	33,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,3711				0,285				0,2059				0,2482			



En zone 4 fémorale, les clichés radiographiques sont identiques tout au long de l'étude.

L'analyse statistique n'a pas montré de résultats significatifs, avec $p > 0.05$.

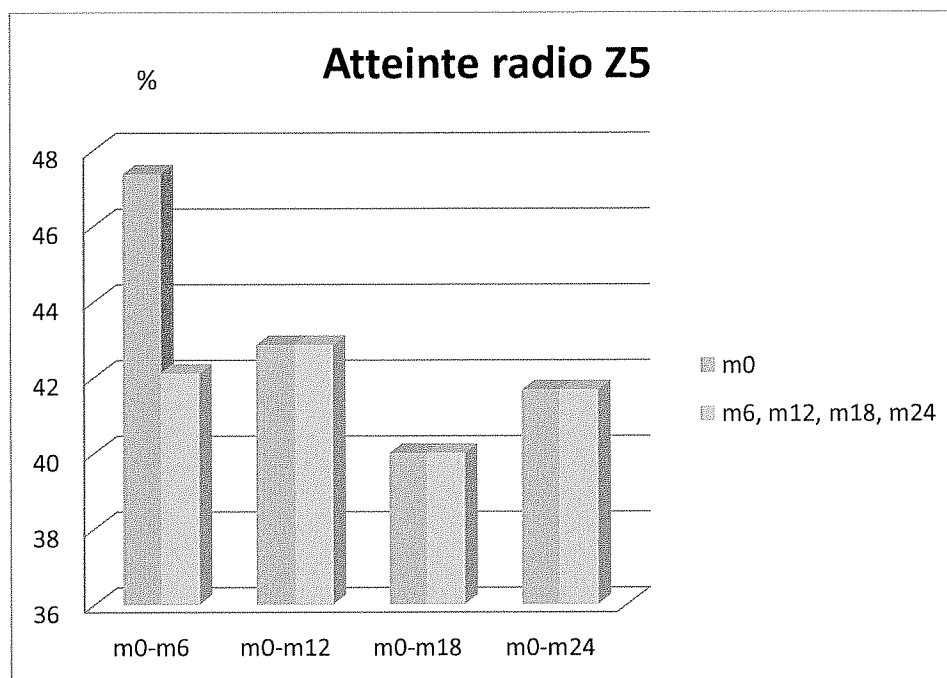
Atteinte Radio Z4																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	15	78,95	15	78,95	12	85,71	12	85,71	9	90	9	90	11	91,67	11	91,67
Oui	4	21,05	4	21,05	2	14,29	2	14,29	1	10	1	10	1	8,33	1	8,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,0116				0,0075				0,0114				0,0039			



En zone 5 fémorale, tout comme en zone 4, les régions de résorption péri-prothétiques sont identiques tout au long du suivi, en dehors de la période M0-M6, où une amélioration est visualisée.

Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$

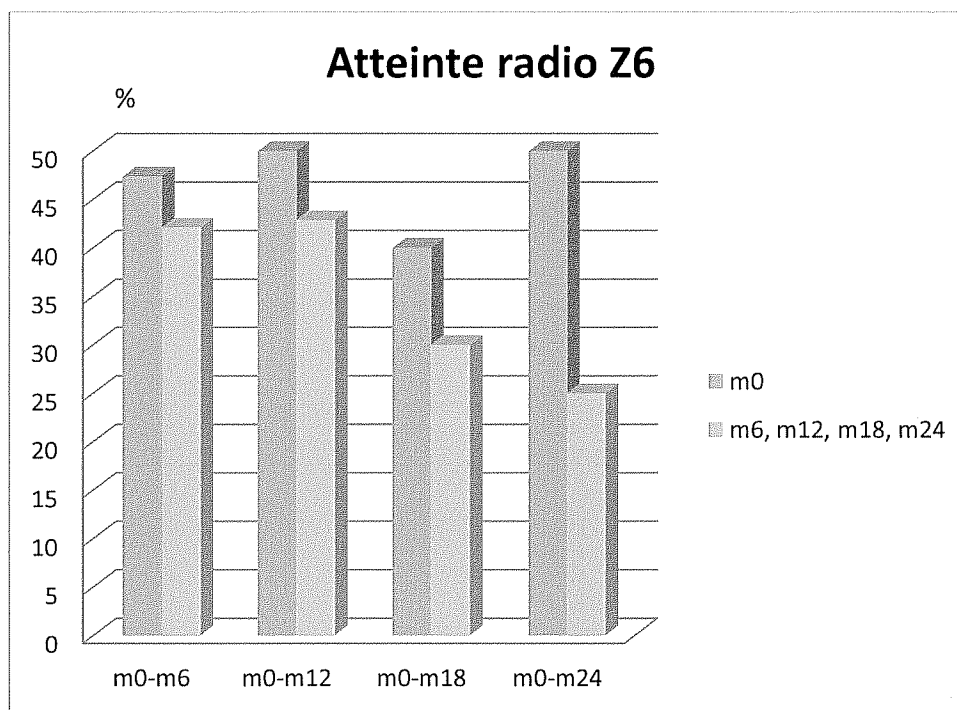
Atteinte Radio Z5																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	10	52,63	11	57,89	8	57,14	8	57,14	6	60	6	60	7	58,33	7	58,33
Oui	9	47,37	8	42,11	6	42,86	6	42,86	4	40	4	40	5	41,67	5	41,67
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,6547				0,593				0,5271				0,5637			



En zone 6 fémorale, les clichés radiographiques ont permis d'identifier une diminution de la résorption péri-prothétique, tout au long de l'étude.

L'analyse statistique n'a pas montré de résultats significatifs, avec $p > 0.05$.

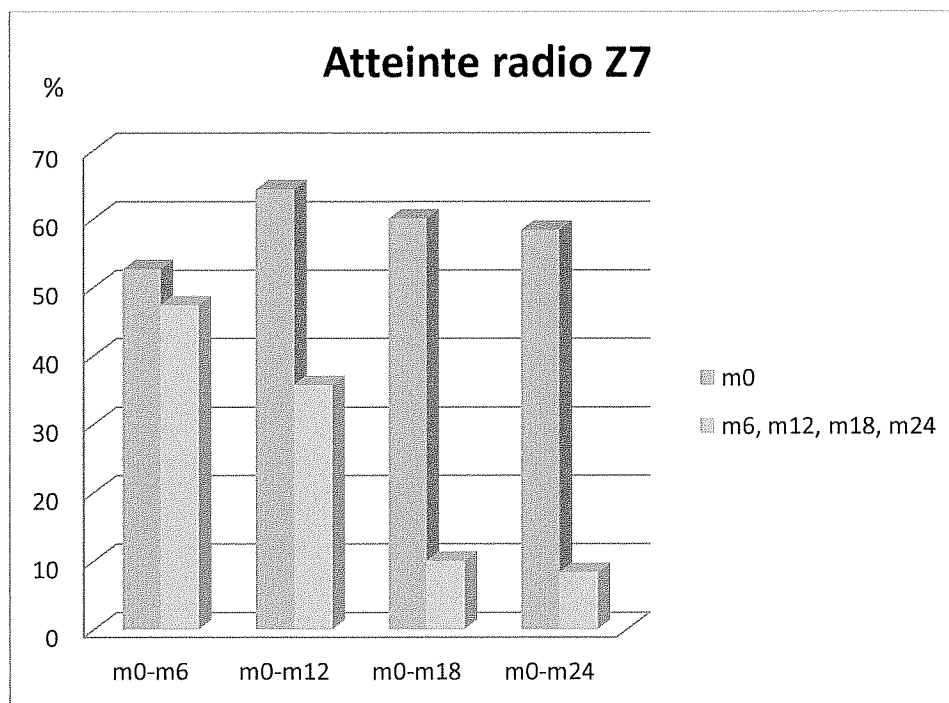
Atteinte Radio Z6																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqe	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	10	52,63	11	57,89	7	50	8	57,14	6	60	7	70	6	50	9	75
Oui	9	47,37	8	42,11	7	50	6	42,86	4	40	3	30	6	50	3	25
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,6547				0,7963				0,3657				0,4386			



En zone 7 fémorale, tout comme en zone 6, les radiographies ont montré une régression continue de l'atteinte résorptive péri-prothétique.

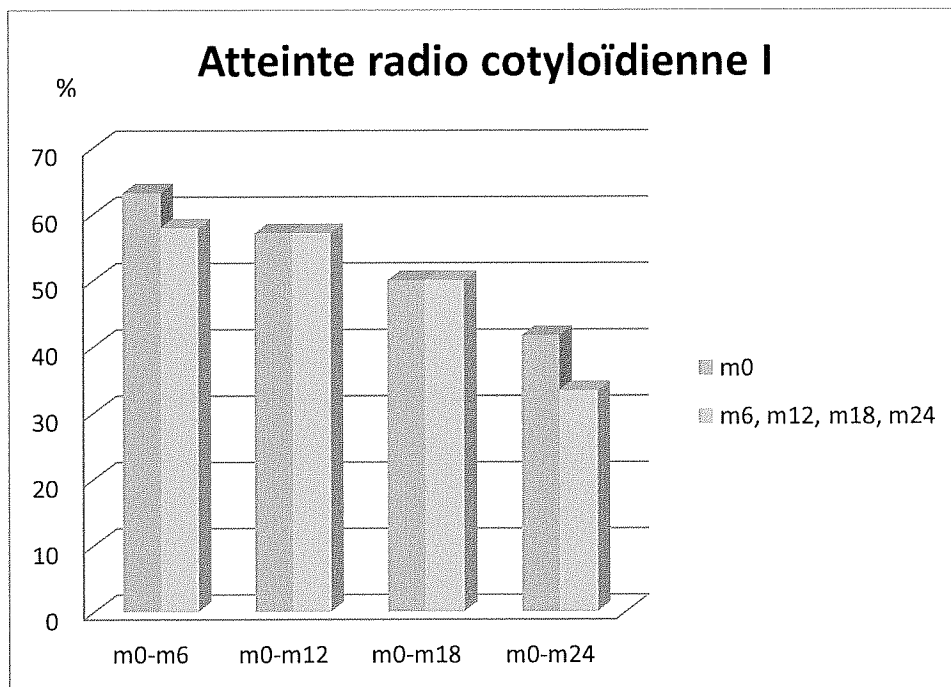
L'analyse statistique n'a pas montré de résultats significatifs, avec $p > 0.05$.

Atteinte Radio Z7																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	9	47,37	10	52,63	5	35,71	9	64,29	4	40	9	90	7	41,67	11	91,67
Oui	10	52,63	9	47,37	9	64,29	5	35,71	6	60	1	10	7	58,33	1	8,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	1				1				0,4386				0,3458			



En zone 1 cotyloïdienne, les clichés radiographiques ont permis de montrer une diminution de la résorption péri-prothétique, entre M0 et M6, M0 et M24. En revanche, entre M0 et M12, M0 et M18, aucune variation n'est constatée. Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$.

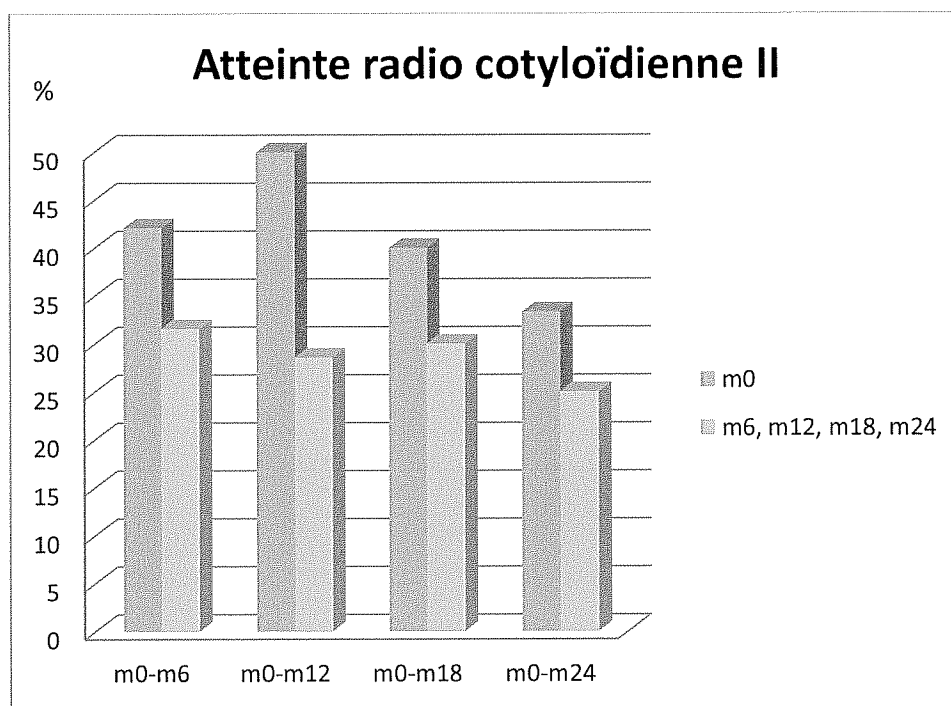
Atteinte Radio COT I																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	7	36,84	8	42,11	6	42,86	6	42,86	5	50	5	50	7	58,33	8	66,67
Oui	12	63,19	11	57,89	8	57,14	8	57,14	5	50	5	50	5	41,67	4	33,33
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,3711				0,593				1				0,4054			



En zone 2 cotyloïdienne, les clichés radiographiques ont permis d'identifier une diminution de la résorption péri-prothétique, tout au long de l'étude.

L'analyse statistique n'a pas montré de résultats significatifs, avec $p > 0.05$.

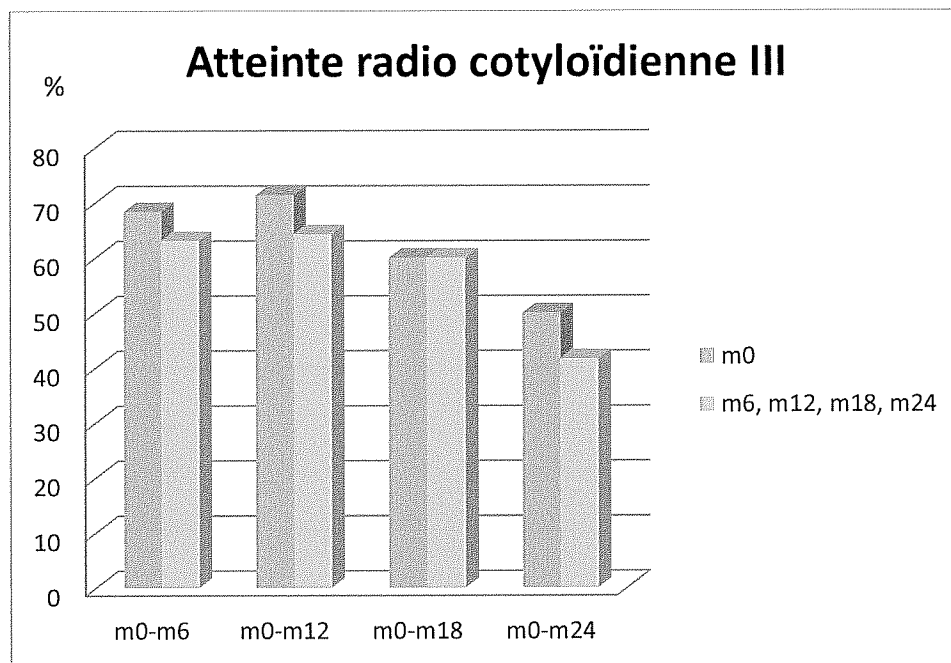
Atteinte Radio COT II																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	11	57,89	13	68,42	7	50	10	71,43	6	60	7	70	8	66,67	9	75
Oui	8	42,11	6	31,58	7	50	4	28,57	4	40	3	30	4	33,33	3	25
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,2752				0,4669				0,3657				0,1655			



En zone 3 cotyloïdienne, les radiographies ont permis d'identifier une diminution de la résorption péri-prothétique, entre M0, et M6 M12 M24. Entre M0 et M18, il est constaté une stabilité des lésions.

Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$.

Atteinte Radio COT III																
	m0		m6		m0		m12		m0		m18		m0		m24	
	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%	fqce	%
Non	6	31,58	7	36,84	4	28,57	5	35,71	4	40	4	40	6	50	7	58,33
Oui	13	68,42	12	63,16	10	71,43	9	64,29	6	60	6	60	6	50	5	41,67
total	19	100	19	100	14	100	13	100	10	100	10	100	12	100	12	100
p	0,8185				0,1655				0,3657				0,5271			



Globalement, ces données sont en faveur d'une régression des lésions osseuses du descellement, sous risédronate, visibles radiographiquement. Toutefois, ces résultats ne peuvent être affirmés du fait de leur non significativité.

4.3.9. La densité minérale osseuse

La mesure de la densité osseuse péri-prothétique fémorale, montre une augmentation globale de la densité au 6^{ème} mois, en dehors de la zone 5 de Gruen.

Au 12^{ème} mois, le gain de densité se poursuit, en dehors de la zone 2 de Gruen, mais avec une croissance plus faible que lors des 6 premiers mois.

Au 18^{ème} mois, l'accroissement de la densité osseuse s'accélère de nouveau pour les régions proximales fémorales (Z1, Z2, Z6, Z7). En revanche, la densité diminue pour les régions distales (Z3, Z4, Z5).

Au 24^{ème} mois, la densité osseuse poursuit sa croissance, mais de façon plus modérée pour la zone 7 de Gruen. Une seule zone voit sa densité diminuer, il s'agit de la zone 1.

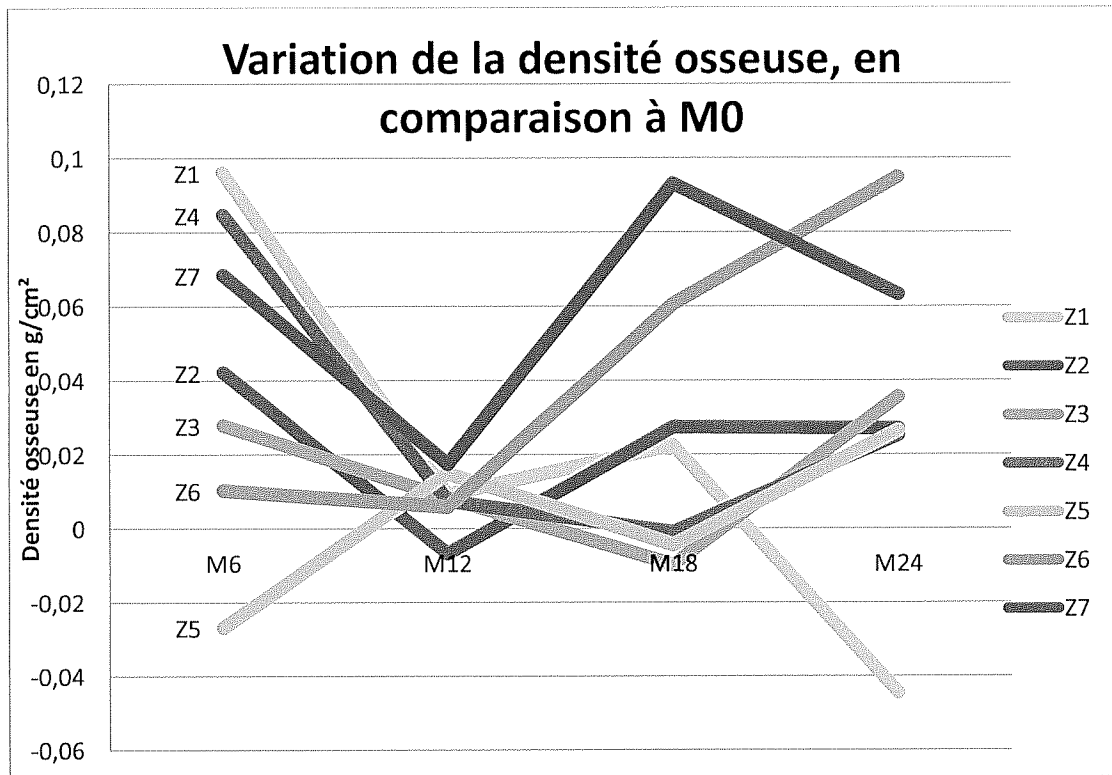
Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$, en dehors de deux variations de densité, celles de la zone 7 comparant M6 à M0 et M18 à M0.

	DMO Z1			DMO Z2		
	Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0	Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0
M6	0,096118	0,22759	0,0801	0,0422	0,14959	0,3788
M12	0,009167	0,06388	0,6914	-0,00667	0,11972	0,8691
M18	0,022545	0,04041	0,1094	0,02755	0,10875	0,377
M24	-0,04445	0,31404	0,2441	0,027083	0,06676	0,2109

DMO Z3			DMO Z4		
Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0	Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0
0,02795	0,14732	0,3192	0,0847	0,32565	0,2783
0,00833	0,0753	0,4922	0,0075	0,06225	0,8389
-0,00973	0,1062	0,9102	-0,0009	0,08932	0,9043
0,035667	0,07577	0,168	0,02517	0,09483	0,5322

DMO Z5			DMO Z6		
Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0	Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0
-0,02666	0,14556	0,6577	0,01045	0,15878	0,3477
0,015	0,05469	0,3311	0,005833	0,07489	0,7188
-0,00445	0,05444	0,8135	0,060636	0,10855	0,0576
0,026417	0,07409	0,436	0,094833	0,15351	0,083

DMO Z7		
Moyenne	Std dev	p, comparaison avec M0
0,0685	0,07775	0,0004
0,0175	0,04845	0,377
0,093091	0,08595	0,002
0,063333	0,10288	0,064



5. DISCUSSION

5.1. L'évaluation de la douleur à la marche

L'évaluation de la douleur à la marche selon l'échelle visuelle analogique, qui était notre critère de jugement principal, montre une moyenne de 5,02/10 initialement, de 3,41/10 au 6^e mois, de 3,26/10 au 12^e mois, de 2,5/10 au 18^e mois, et de 2,04/10 au 24^e mois, soit une diminution d'environ 3 points.

L'analyse statistique montre des résultats significatifs avec $p < 0,05$.

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer le seuil significatif de la diminution de la douleur selon l'échelle visuelle analogique, pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Celles-ci ont démontrées qu'une diminution de 2 points ou d'environ 30% de la douleur évaluée selon l'échelle visuelle analogique représentait une différence clinique importante de la douleur, que les études soient réalisées dans la douleur chronique ou aigue[67, 68].

L'étude réalisée ici est donc en faveur d'une efficacité du traitement par bisphosphonates sur la douleur à la marche chez les patients ayant une prothèse douloureuse avec résorption péri-prothétique.

Aucune étude antérieure n'a été réalisée sur l'efficacité des bisphosphonates dans le descellement de prothèse de hanche. Il n'y a donc aucun moyen de comparaison de nos résultats.

En revanche, de nombreuses études ont été réalisées afin de savoir si les bisphosphonates pouvaient avoir une influence sur la prévention des modifications de densité minérale osseuse péri-prothétique des prothèses de hanche en post-opératoire, notamment le risédronate.

Le **risédronate** a été étudié en 2006 par Kinov P. et al. sur 24 patients ayant une prothèse cimentée ou non. L'administration orale de ce traitement a permis de

réduire le métabolisme osseux péri-prothétique à 6 mois en post-opératoire, et de prévenir le descellement de l'implant[51]. En 2007, Yamasaki S. et al. ont démontré que le risédronate réduisait la perte de densité osseuse des zones 1, 2, 3, 6 et 7 de Gruen à 6 mois après la chirurgie, dans une étude réalisée sur 46 patients[52]. En 2011, Sköldenberg O.G. et al. ont confirmé la réduction de la résorption osseuse péri-prothétique à 1 an, après l'administration de risédronate une fois par semaine pendant 6 mois, chez 73 patients[53]. Ces différentes études montrent une efficacité des bisphosphonates sur la réduction de l'apparition d'une résorption péri-prothétique.

L'efficacité du risédronate sur la douleur à la marche, évaluée dans notre étude, chez des patients ayant un descellement de prothèse de hanche douloureux, reste donc cohérente par rapport aux résultats des études antérieures, qui mettaient en évidence la réduction de la résorption péri-prothétique.

Il est à noter, également, que l'évaluation de la douleur par le patient selon l'Echelle Visuelle Analogique, reste subjective, mais il s'agit du même patient qui évalue sa douleur à des instants différents. Il compare sa propre douleur. Notre étude cherchait à voir la variation de cette douleur dans le temps, mais ne cherchait en aucun cas à comparer les patients entre eux. Ce type d'évaluation n'a donc aucun impact sur notre conclusion.

5.2. La douleur au repos, la douleur nocturne

A l'inclusion, quasiment 32% des patients se plaignaient de douleurs au repos. Après 2 ans de traitement par bisphosphonates, la proportion de patients ayant une douleur au repos, était divisée par trois. L'analyse statistique a montré des résultats non significatifs, avec $p > 0.05$.

Concernant la douleur nocturne, en comparant les valeurs entre l'inclusion et le 6^e mois (17,65% de douleurs à M0 contre 5,9% à M6), entre l'inclusion et le 12^e mois (28,57% à M0 contre 7,14% à M12), entre l'inclusion et le 18^e mois (27,27% M0 contre 0% à M18), on s'aperçoit que la douleur diminue sous la prise de bisphosphonates. En revanche, en comparant les valeurs entre l'inclusion et le 24^e mois (18,18% à M0 et M24), on peut voir une stagnation des douleurs chez les patients poursuivant le traitement. L'analyse statistique a montré des résultats significatifs avec $p < 0,05$.

Ces résultats sont dans une suite logique des précédents, puisque si la douleur à la marche diminue sous risédronate du fait d'une possible réduction de la résorption péri-prothétique sous bisphosphonates, c'est probablement ce même phénomène qui est en cause dans les douleurs au repos et nocturnes.

5.3. La marche, score PMA

Au début de l'étude, le périmètre de marche moyen des patients inclus était de $1,25\text{km} \pm 0,95$. Au cours de l'étude, le périmètre a augmenté progressivement jusqu'à $2,5\text{km} \pm 1,36$ au 18^{ème} mois. Celui-ci a ensuite diminué à quasiment 2km au terme de l'analyse. Les résultats sont tous significatifs, sauf au 24^{ème} mois. L'augmentation du périmètre de marche, est concomitante avec l'amélioration de la douleur à la marche. La non significativité des résultats au 24^{ème} mois est probablement liée au faible effectif au terme de l'étude, expliqué par les patients sortis d'étude.

Concernant le score PMA, tout comme le périmètre de marche, il a augmenté de $12,95 \pm 2,93$ à $15 \pm 2,19$ entre le début de l'étude et le 18^{ème} mois. Il a ensuite diminué et était à $14,1 \pm 3,72$ au 24^{ème} mois. Notre étude montre initialement une

marche qualifiée de moyenne avec un score inférieur à 14, et qui au terme de l'étude est qualifiée de bonne avec un score supérieur à 14. L'analyse statistique du PMA montre des résultats non significatifs, avec $p > 0,05$.

Ce bénéfice sur le score PMA est lié principalement à la diminution de la douleur à la marche, et à l'amélioration de la marche (réduction de la boiterie, et des aides matérielles) secondaire à l'efficacité sur la douleur du traitement par risédronate. En revanche, il y a peu de gain sur les amplitudes articulaires de la hanche prothésée.

Aucune comparaison de nos résultats avec la littérature n'est possible, puisqu'aucune référence n'existe actuellement sur l'évolution du périmètre de marche et du score PMA, chez les patients ayant un descellement de prothèse de hanche douloureux, recevant un traitement par bisphosphonates.

5.4. Les activités de la vie quotidienne (score de Charnley, score de Devane)

L'étude des activités quotidiennes avec le score de Charnley a mis en évidence une proportion de grade b qui reste toujours plus importante que la proportion de grade a. Les proportions restent stables tout au long de l'étude, sauf au 24^e mois, où le taux de grade a diminue, et en parallèle le taux de grade b augmente, montrant une aggravation relative avec l'apparition d'une atteinte bilatérale des hanches pour un patient. Tous ces résultats sont non significatifs, avec $p < 0,05$.

L'analyse du score de Devane a montré que tous les patients se situaient au grade 2 ou 3 tout au long de l'étude. Cependant, la répartition s'est modifiée avec initialement une majorité de grade 2 (88,24% contre 11,76% de grade 3), et au final un grade 3 prédominant (63,64% contre 36,36% de grade 2). Ils existent

donc une amélioration significative des activités de la vie quotidienne, avec des patients semi-sédentaires à l'inclusion, qui peuvent au terme de l'étude réaliser des activités de loisir de type jardinage ou natation.

Tous comme pour le périmètre de marche et le score PMA, aucune analyse antérieure des scores fonctionnels sous bisphosphonates n'a été effectuée.

5.5. Les reprises de prothèse de hanche

Le taux de reprise chirurgicale de prothèse de hanche a été d'environ 16,67% à M6, puis a diminué à M12 (7,14%), est resté stable à M18, et a augmenté de nouveau à M24 avec un taux de 15,38%.

Ces résultats se confirment dans la littérature. En 2011, Prieto-Alhambra D. et al. ont démontré que le taux de révision chirurgicale était plus faible chez les patients ayant reçu des bisphosphonates, comparativement à ceux ayant reçu un placebo[50].

5.6. Les radiographies

Les analyses descriptive et comparative montrent une résorption osseuse péri-prothétique fémorale prédominante en région proximale, zones 1, 6 et 7 de Gruen. Après la mise en place du traitement par bisphosphonates, il est constaté une diminution globale de l'atteinte, avec une prédominance pour les zones proximales. En région cotyloïdienne, le descellement prédominait initialement en zones 1 et 3. Tout comme en région fémorale, il a été constaté une diminution globale des lésions après l'inclusion dans le protocole, avec une régression plus importante pour les régions les plus atteintes, soit les zones 1 et 3.

Ces résultats sont en faveur d'une efficacité radiologique du risédronate sur le descellement des prothèses de hanches. Toutefois, cet effet ne peut être affirmé du fait de la non significativité statistique.

Cependant, les résultats sont concordants avec la littérature. En effet, en 2007, Von Knoch F. et al. ont mis en évidence que les bisphosphonates permettaient d'augmenter l'épaisseur de la corticale après 6 et 12 semaines de traitement[66]. Il existe donc une efficacité des bisphosphonates sur la formation osseuse, ce qui a également été mis en évidence dans notre étude, de part la régression des zones claires radiographiques.

La non significativité des résultats s'explique probablement par le faible nombre de patients inclus dans notre étude.

5.7. La densité minérale osseuse

La mesure de la densité osseuse péri-prothétique fémorale, montre une augmentation globale de la densité au 6^{ème} mois, en dehors de la zone 5 de Gruen. Au 12^{ème} mois, le gain de densité se poursuit, en dehors de la zone 2 de Gruen, mais avec une croissance plus faible que lors des 6 premiers mois. Au 18^{ème} mois, l'accroissement de la densité osseuse s'accélère de nouveau pour les régions proximales fémorales (Z1, Z2, Z6, Z7). En revanche, la densité diminue pour les régions distales (Z3, Z4, Z5). Au 24^{ème} mois, la densité osseuse poursuit sa croissance, mais de façon plus modérée pour la zone 7 de Gruen. Une seule zone voit sa densité diminuer, il s'agit de la zone 1.

Aucun des résultats n'est statistiquement significatif, avec $p > 0.05$, en dehors de deux variations de densité, celles de la zone 7 comparant M6 à M0 et M18 à M0. Au total, les résultats montrent une tendance à l'augmentation de la densité osseuse péri-prothétique fémorale, prédominante en région proximale, mais ne peuvent être affirmés du fait de la non significativité des résultats.

Les résultats de notre étude sont équivalents à ceux de la littérature. Plusieurs études ont démontré que l'alendronate permettait de diminuer la perte de la densité moyenne osseuse péri-prothétique comparativement au placebo, avec une efficacité prédominante en région proximale[39-44, 46]. Une analyse systématique de la littérature, publiée en 2011, a abouti aux mêmes conclusions[49]. Le risédronate a également été étudié. Dans une première étude conduite par Yamasaki.S. en 2007 sur 46 patients, l'effet du risédronate sur la perte osseuse péri-prothétique a été évalué, lorsque celui-ci est administré en post-opératoire immédiat. Tout comme pour l'alendronate, les résultats montraient, à 6 mois en post-opératoire, une diminution moindre de la densité péri-prothétique comparativement au placebo[52, 53]. En 2011, Sköldenberg.O.G. a réalisé un essai thérapeutique sur 73 patients, ayant le même objectif que celui de l'étude de Yamasaki.S. Les résultats étaient identiques, avec une réduction de la perte osseuse péri-prothétique à 6 mois en post-opératoire[53]. En 2012, les résultats d'une méta-analyse, regroupant 671 patients, concernant les bisphosphonates ont abouti aux mêmes conclusions, avec une efficacité du traitement à court et moyen terme (3, 6, 12, 24 et 72 mois après la chirurgie)[47].

La non significativité des résultats de notre étude peut-être expliquée d'une part, par le petit nombre de patients inclus, ainsi que par la difficulté de positionnement du patient pour réaliser l'examen, lié à la douleur. Ceci peut également être expliqué par la difficulté de la mesure en péri-prothétique de la densité dans le cas des prothèses ayant un cerclage. En effet, ce dernier entraînait des artéfacts, et les valeurs densitométriques en regard étaient modifiées.

De plus, la reproductibilité de la densité osseuse, c'est-à-dire les erreurs de mesure, est de 1.5% à l'extrémité supérieure du fémur. Cette reproductibilité permet d'estimer le seuil à partir duquel la différence entre deux examens de

densité osseuse est jugée significative, c'est-à-dire non attribuable à l'erreur de mesure pour un risque d'erreur accepté. La différence minimale détectable est également appelé changement minimal significatif (LSC : least significant change). Elle est calculée à partir des résultats de deux examens faits à une trentaine de patients. Le seuil de significativité a ainsi été évalué pour chaque zone fémorale, selon les zones de Gruen, avec un intervalle de confiance de 95%.

Seuil de significativité de la densité minérale osseuse avec un intervalle de confiance de 95%

	Least Significant Change (g/cm ²)	Coefficient de Variation
zone fémorale 1	0,054	0,049
zone fémorale 2	0,113	0,059
zone fémorale 3	0,08	0,033
zone fémorale 4	0,091	0,038
zone fémorale 5	0,086	0,037
zone fémorale 6	0,013	0,068
zone fémorale 7	0,132	0,128

Dans notre étude, les résultats sont non significatifs, lié au fait que les mesures réalisées mettent en évidence des modifications de densité quasiment toutes inférieures au changement minimal significatif.

Il est à noter que les mesures en région cotyloïdienne n'ont pu être réalisées. En région fémorale, le densitomètre s'adapte automatiquement à la morphologie du patient, ce qui n'est en revanche pas le cas en cotyloïdien. Notre manipulateur a donc tenté de créer un modèle par défaut, mais qui malheureusement ne pouvait s'adapter à tous les patients du fait de leur morphologie différente. Les mesures densitométriques au cotyle ont dû être abandonnées.

5.8. Le bénéfice médico-économique

Une étude publiée en 2012 a montré que le remplacement prothétique était coûteux, lié au coût des examens pré-opératoires, de l'implant, de l'équipement

chirurgical, des jours d'hospitalisation et des médicaments. Le coût total a été évalué à 11897£, soit environ 14900€.

Le risédronate 75mg a un prix de revient mensuel de 30,62€, soit 367,44€ par an.

L'utilisation de ce traitement dans les descellements prothétiques pourrait donc permettre une économie de santé.

5.9. Les biais de l'étude

La principale limite de cette étude est son effectif modéré, puisque 22 patients ont été inclus.

Les critères d'exclusion ont contribué à ce faible effectif, notamment avec l'insuffisance rénale, qui contre-indique la mise en place des bisphosphonates. En effet, la moyenne d'âge des patients est de 68,14 ans, et cet événement augmente avec l'âge.

D'autre part, les patients déjà traités par bisphosphonates étaient également exclus, ce qui était fréquent, puisqu'il s'agit du traitement principal de l'ostéoporose, qui est une pathologie courante, surtout chez les femmes après la ménopause.

Enfin, notre étude ne permet pas de comparer l'évolution du descellement sous risédronate, avec l'évolution des descellements sans traitement. Il s'agit ici d'une étude observationnelle de type cohorte, et non d'un essai contrôlé, randomisé, versus placebo.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail, réalisé au moyen d'une étude observationnelle monocentrique de type cohorte, était d'évaluer dans la pratique, si l'utilisation du risédronate 75mg, administré 2 fois par mois, avait une action sur la douleur à la marche, chez des patients ayant une prothèse totale de hanche, avec une résorption péri-prothétique douloureuse. La douleur au repos, la douleur nocturne, le périmètre de marche et le score PMA, ainsi que les scores de Charnley et Devane étaient analysés en critères de jugement secondaires, ainsi que l'évolution radiologique et densitométrique du descellement.

Les résultats de cette étude princeps mettent en évidence une efficacité statistiquement significative du traitement par bisphosphonates de type risédronate sur la douleur à la marche, avec une réduction d'environ 3 points sur l'échelle visuelle analogique, en 24 mois. L'analyse montre également une amélioration significative de la douleur nocturne, du périmètre de marche, et du score de Devane. Concernant la douleur au repos et le score PMA, le risédronate semble apporter un bénéfice, mais du fait de la non significativité des résultats, nous ne pouvons l'affirmer.

L'évolution radiologique du descellement est en faveur d'une efficacité du risédronate, avec une régression des lésions osseuses péri-prothétiques visibles. Toutefois, cet effet ne peut être affirmé du fait de la non significativité statistique. La mesure de la densité osseuse péri-prothétique montre un gain, mais celui-ci est trop faible pour être significatif.

Notre étude observationnelle, réalisée sur seulement 22 patients, manque de puissance. Les résultats sont cependant intéressants et très encourageants. Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle, comparant l'efficacité du risédronate au placebo chez ces patients ayant une résorption péri-prothétique douloureuse est nécessaire, afin de confirmer nos résultats. Ce projet est actuellement en cours d'élaboration.

ANNEXES

a. Cahier d'observation et/ou questionnaires

- score de Charnley

Catégorie A : une seule hanche atteinte sans autre problème interférent sur la marche.

Catégorie B : Deux hanches atteintes, mais le reste du corps est normal.

Catégorie C : Plusieurs problèmes perturbant la marche (ex : PR, sénilité, hémiplégie et atteintes cardiorespiratoires).

- score de Devane

Grade 1 : dépendance d'une aide extérieure, sédentarité.

Grade 2 : Travaux ménagers, semi-sédentarité.

Grade 3 : Activité de loisir, jardinage, natation.

Grade 4 : Travail de bureau, sport léger, tennis « social ».

Grade 5 : Travail dur, sport de contact, tennis compétiteur.

-score PMA

SCORE PMA

	DOULEUR	MARCHE	MOBILITE-AMPLITUDE/FLEXION
6	Aucune	Normale ou illimitée	>90°
5	Rare et légère	Petite boiterie	80° - 70°
4	Entre 30 mn et 1 h de marche	Boiterie nette	70° - 50°
3	Entre 10 et 20 mn	Canne pour sortir	50° - 30°
2	Avant 10 mn	Deux cannes	<30°
1	Immédiate	Béquilles	
0	Permanente / <i>NocTUrNE</i>	Impossible	

b. Note d'information



LETTRE INFORMATION

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

L'ETUDE

Vous avez une prothèse de hanche mise en place depuis plusieurs années.

Suite à la consultation avec votre chirurgien orthopédiste, nous vous proposons une prise en charge médicale pour votre prothèse douloureuse.

Ce traitement : **Actonel 75mg®** est un traitement de l'ostéoporose, qui agit sur le remodelage du squelette. Il est prescrit depuis plusieurs années.

En accord avec votre chirurgien, si vous n'avez pas de contre-indication, nous vous proposons d'utiliser ce médicament pour améliorer le remodelage de l'os autour de votre prothèse. Si ce traitement est efficace, il peut améliorer votre douleur.

Le médicament : **Actonel 75mg®** est à prendre 2 jours consécutifs par mois, le matin à jeun avec un verre d'eau du robinet. Il faut attendre ½ heure avant le petit déjeuner.

Les effets secondaires qui sont parfois rencontrés sont : troubles digestifs, douleurs musculo-squelettiques. De façon exceptionnelle, ont été décrits des ostéonécroses de la mâchoire. Si vous avez des soins dentaires en cours ou prévus, n'hésitez pas à nous le signaler.

Si vous n'avez pas de contre-indication, et si vous le souhaitez, nous vous proposons de prendre ce médicament durant 6 mois. Nous réévaluerons alors avec votre chirurgien l'efficacité du traitement.

Il sera ensuite éventuellement poursuivi ; vous serez suivi régulièrement tous les 6 mois, puis tous les ans.

Le remboursement de ce médicament dépend de la présence ou non de risque d'ostéoporose dans votre cas. S'il ne peut pas être remboursé, son coût est de 36 euros/mois.

Votre médecin traitant est informé de la prise de ce médicament.

Dr C Bonnet
Rhumatologue
Service de Rhumatologie CHU Limoges.
Tel : 05-55-05-68-55

c. Formulaire de consentement

FICHE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné(e).....(*nom, prénom*) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Drqui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Nom du patient :

Nom de l'investigateur :

Date :

Date :

Signature du patient :

Signature de l'investigateur :

BIBLIOGRAPHIE

1. Pibouleau, L., *Evaluation des prothèses de hanche.*, H.A.d. Santé., Editor. 2007.
2. Suvà, D., *Descellement aseptique des prothèses totales de hanche: mécanismes biologiques et perspectives de traitement.* Revue Médicale Suisse, 2004(492).
3. Mahomed, N.N., *Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States medicare population.* J Bone Joint Surg Am., 2003. 85: p. 27-32.
4. Dayton, M.R., *Component Loosening in Total Hip Arthroplasty.* Seminars in Arthroplasty., 2005. 16: p. 161-170.
5. Matillon, Y., *Prothèses totales primaires de la hanche: évaluation du choix de la prothèse et des techniques opératoires*, H.A.d. Santé, Editor. oct 2001.
6. Feron, J.M., *Prothèses et contraintes mécaniques.* Réalités en Rhumatologie, 2010: p. 29-32.
7. Dan, D., *Bone Loss after total hip arthroplasty.* Rheumatol Int., 2006. 26: p. 792-798.
8. Arabmotlagh, M., *Changes of the biochemical markers of bone turnover and periprosthetic bone remodeling after cemented hip arthroplasty.* The Journal of Arthroplasty., 2006. 21: p. 129-134.
9. Karachalios, T., *The long-term clinical relevance of calcar atrophy caused by stress shielding in total hip arthroplasty: a 10-year, prospective, randomised study.* The Journal of Arthroplasty., 2004. 19: p. 469-475.
10. Malcolm, A.J., *Granulomatous reaction in total hip arthroplasty.* The Lancet, 1990. 335: p. 602.
11. Edwards, J., *Absence of lymphatics at the bone-implant interface. Implications for periprosthetic osteolysis.* Acta Orthopaedica, 2008. 79: p. 289-294.
12. Kesteris, U., *Polyéthylène wear and synovitis in total hip arthroplasty: a sonographic study of 48 hips.* The Journal of Arthroplasty., 1999. 14: p. 138-143.
13. Shanbhag, A.S., *Cellular mediators secreted by interfacial membranes obtained at revision total hip arthroplasty.* The Journal of Arthroplasty., 1995. 10: p. 498-506.
14. Bozic, K.J., *Wear and osteolysis in Total Hip Arthroplasty.* Seminars in Arthroplasty., 2005. 16: p. 142-152.
15. Sabokbar, A., *Arthroplasty membrane-derived fibroblastes directly induce osteoclast formation and ostéolysis in aseptic loosening.* Journal of Orthopaedic Research., 2005. 23: p. 511-519.
16. Zhang, H., *Polymethylmethacrylate particles stimulate bone resorption of mature osteoclasts in vitro.* Acta Orthopaedica, 2008. 79(2): p. 281-288.
17. Zhang, X.S., *In situ localization of apoptotic changes in the interface membrane of aseptically loosened orthopaedic implants.* J Mater Sci Mater Med., 1999. 10: p. 879-883.
18. Yang, F., *Pathways of macrophage apoptosis within the interface membrane in aseptic loosening of prostheses.* Biomaterials, 2011. 32: p. 9159-9167.
19. Fantino, O., *Imagerie des prothèses totales de hanche: aspect normal et pathologique, place de l'échographie, du scanner et de l'IRM.* Journal de radiologie, 2011. 92: p. 594-620.
20. Thevenin, F., *Imagerie des prothèses de hanche.* Traité de radiologie et imagerie médicale. Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur., 2007. 31-314-A-10.
21. O'Neill, D.A., *Failed Total Hip Replacement: Assessment by plain radiographs, arthrograms, and aspiration of the hip joint.* J Bone Joint Surg Am., 1984. 66: p. 540-546.
22. Cyteval, C., *Imagerie des prothèses totales de hanche.*, in *Journée française de radiologie 2006.* 2006.
23. Munting, E., *Effect of a stemless femoral implant for total hip arthroplasty on the bone mineral density of the proximal femur.* The Journal of Arthroplasty., 1997. 12: p. 373-379.
24. Venesmaa, P.K., *Monitoring of periprosthetic BMD after uncemented total hip arthroplasty with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. A 3-year follow-up study.* Journal of bone and mineral research., 2001. 16: p. 1056-1061.

25. Smart, R.C., *Measurement of periprosthetic bone density in hip arthroplasty using dual-energy x-ray absorptiometry: reproducibility of measurements*. The Journal of Arthroplasty., 1996. 11: p. 445-452.
26. Wilkinson, J.M., *Measuring bone mineral density of the pelvis and proximal femur after total hip arthroplasty*. the Journal of bone and joint surgery., 2001. 83: p. 283-288.
27. M.B., L., *DXA Scanning of acetabulum in patients with cementless total hip arthroplasty*. Journal of clinical densitometry., 2005. 8: p. 476-483.
28. Graham, R., *Bisphosphonates: The first 40 years*. Bone, 2011. 49: p. 2-19.
29. Papapoulos, S.E., *Bisphosphonate actions: Physical chemistry revisited*. Bone, 2006. 38: p. 613-616.
30. Cremers, S., *Pharmacology of bisphosphonates*. Bone, 2011. 49: p. 42-49.
31. Weaver, M.J., *The orthopedic implications of diphosphonate therapy*. J Am Acad Orthop Surg., 2010. 18: p. 367-374.
32. Lin, J.H., *Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties*. Bone., 1996. 18: p. 75-85.
33. Russel, R.G.G., *Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. Osteoporos Int, 2008. 19: p. 733-759.
34. Bougeon, P.-H., *Les bisphosphonates, mécanisme d'action et données pratiques*. Actualités pharmaceutiques, 2008. 479: p. 12-13.
35. Breuil, V., *Mécanismes d'action cellulaires et moléculaires des bisphosphonates*, in *XIVe Journée Scientifique du GRIO*. 2001: Paris.
36. Bukowski, J.F., *Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action*. Biochemical and Biophysical Research Communications., 2005. 328: p. 746-750.
37. Wilkinson, J.M., *Bisphosphonates in orthopedic applications*. Bone, 2011. 49: p. 95-102.
38. Cakarer, S., *Bisphosphonates and bone*. Orthopedic Surgery, 2012: p. 141-164.
39. Venesmaa, P.K., *Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study*. Journal of bone and mineral research., 2001. 16(11): p. 2126-2131.
40. Nehme, A., *Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study*. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot., 2003. 89(7): p. 593-598.
41. Arabmotlagh.M., *Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study*. Journal of Orthopaedic Research., 2006. 24(7): p. 1336-1341.
42. Iwamoto, N., *A comparison of the effects of alendronate and alfacalcidol on bone mineral density around the femoral implant and in the lumbar spine after total hip arthroplasty*. The Journal of bone and joint surgery., 2011. 93: p. 1203-1209.
43. Peter, B., *Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: a finite element analysis*. Computer Methods in biomechanics and biomedical engineering., 2004. 7(2): p. 73-78.
44. Arabmotlagh.M., *Changes of femoral periprosthetic bone mineral density 6 years after treatment with alendronate following total hip arthroplasty*. Journal of Orthopaedic Research., 2009. 27: p. 183-188.
45. Thillemann, T.M., *Postoperative use of bisphosphonates and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nationwide population-based study*. Bone, 2010. 46: p. 946-951.
46. Tapaninen, T.S., *Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty-a 5-year follow-up of 16 patients*. Scandinavian Journal of Surgery., 2010. 99: p. 32-37.
47. Lin, T., *Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials*. Osteoporos Int, 2012. 23(6): p. 1823-1834.
48. Holt, G., *Effect of alendronate on pseudomembrane cytokine expression in patients with aseptic osteolysis*. The Journal of Arthroplasty., 2010. 25(6): p. 958-963.

49. Zeng, Y., *A sytemic review assessing the effectiveness of alendroante in reducing periprosthetic bone loss after cementless primary THA*. Orthopedics, 2011. 34(4): p. 837-843.
50. Prieto-Alhambra, D., *Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study*. BMJ, 2011. 343: p. 1136-1144.
51. Kinov, P., *Effect of risedronate on bone metabolism after total hip athroplasty: a prospective randomised study*. Acta Orthopaedica Belgica., 2006. 72: p. 44-50.
52. Yamasaki, S., *Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty*. Osteoporos Int, 2007. 18: p. 1009-1015.
53. Sköldenber, O.G., *The effect of weekly risedroante on periprosthetic bone resorption following total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am., 2011. 93: p. 1857-1864.
54. Wilkinson, J.M., *Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial*. Journal of bone and mineral research., 2001. 16(3): p. 556-564.
55. Wilkinson, J.M., *Effect of pamidronate on bone turnover and implant migration after total hip arthroplasty: a randomized trial*. Journal of Orthopaedic Research., 2005. 23: p. 1-8.
56. Von Knoch, M., *The decrease of particle-induced osteolysis after single dose of bisphosphonate*. Biomaterials, 2005. 26: p. 1803-1808.
57. Friedl, G., *The effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am., 2009. 91: p. 274-281.
58. Seo, S.W., *Zoledronate reduces unwanted bone resorption in intercalary bone allografts*. international orthopaedics, 2010. 34: p. 599-603.
59. WiseL.M., *Effect of zoledronate on bone quality in the treatment of aseptic loosening of hip arthroplasty in the dog*. Calcif Tissue Int., 2005. 77(367-375.).
60. Goodship, A.E., *Prevention of strain-related osteopenia in aseptic loosening of hip protheses using perioperative bisphosphonate*. Journal of Orthopaedic Research., 2008. 26: p. 693-703.
61. Wedemeyer, C., *Stimulation of bone formation by zoledronic acid in particle-induced osteolysis*. Biomaterials, 2005. 26(17): p. 3719-3725.
62. Yamaguchi, K., *Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty*. Bone, 2003. 33: p. 144-149.
63. Yamaguchi, K., *Effects of discontinuation as well as intervention of cyclic therapy with etidronate on bone remodeling after cementless total hip arthroplasty*. Bone, 2004. 35: p. 217-223.
64. Fokter, S.K., *Effect of etidronate in preventing periprosthetic bone loss following cemented hip arthroplasty: a randomized, double blind, controlled trial*. Wien Klin Wochenschr., 2006. 118 [Suppl 2]: p. 23-28.
65. Von Knoch, F., *Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells*. Biomaterials, 2005. 26: p. 6941-6949.
66. Von Knoch, F., *Anabolic effects of bisphosphonates on peri-implant bone stock*. Biomaterials, 2007. 28: p. 3549-3559.
67. Grilo, R.M., *Variation de l'EVA cliniquement pertinente d'un soulagement ressenti par le patient dans les pathologies aigües rhumatologiques*. Revue du Rhumatisme, 2007. 74: p. 650-653.
68. Farrar, J.T., *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*. Pain, 2001. 94: p. 149-158.

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Aurélie BEHRA-MARSAC

RESUME : La mise en place d'une prothèse totale de hanche(PTH) est le traitement principal des arthroses sévères de hanche. Elle améliore la qualité de vie, soulage les douleurs, et redonne une autonomie aux patients. Néanmoins, certains développent au fil des années des foyers d'ostéolyse péri-prothétique, aboutissant progressivement au descellement. Malgré les progrès des techniques opératoires et des composants prothétiques, le descellement reste la complication la plus fréquente, avec une fréquence estimée à 3% en région fémorale et 5% en acétabulaire. Actuellement, cette complication nécessite le remplacement prothétique. Les résultats fonctionnels de cette deuxième intervention sont inférieurs à ceux de la première, et le taux de complications ainsi que la mortalité sont plus élevés. Les bisphosphonates(BP), utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, ont aussi été utilisés pour diminuer cette résorption péri-prothétique. Les études montrent une diminution de la perte osseuse péri-prothétique chez les patients traités par BP, après la mise en place de la PTH.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des BP (Risédronate 75mg) sur la douleur à la marche, chez des patients ayant une PTH avec une résorption péri-prothétique douloureuse. Cette douleur était mesurée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique. Les objectifs secondaires étaient l'analyse de la douleur au repos et nocturne, du périmètre de marche du score PMA, des activités de la vie quotidienne (scores de Charnley et de Devane), et l'évolution radiologique et densitométrique péri-prothétique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, de type cohorte, effectuée de décembre 2008 à juin 2012. Les patients inclus devaient avoir une PTH douloureuse, mise en place pour coxarthrose, fracture du col fémoral ou ostéonécrose. La douleur devait entrer dans le cadre d'un descellement aseptique. Les patients ayant un descellement septique, des contre-indications aux BP, ou étant déjà traités par BP étaient exclus. Les patients après signature d'un consentement éclairé, étaient suivis tous les 6 mois pendant 2 ans. Ils étaient ensuite traités par ACTONEL à la dose de 75 mg, un comprimé à prendre 2 jours consécutifs par mois. La douleur à la marche, au repos et nocturne, le périmètre de marche, les scores PMA de Charnley et de Devane étaient évalués. Les radiographies ainsi que la densitométrie péri-prothétique étaient réalisées.

Résultats : Les résultats de cette étude princeps ont mis en évidence une efficacité statistiquement significative du traitement par BP de type risédronate sur la douleur à la marche, avec une réduction d'environ 3 points sur l'Echelle Visuelle Analogique. L'analyse a également montré une amélioration de la douleur nocturne, du périmètre de marche, et du score de Devane. Concernant la douleur au repos et le score PMA, le risédronate semble apporter un bénéfice, mais du fait de la non significativité des résultats, nous ne pouvons l'affirmer. L'évolution radiologique du descellement est en faveur d'une efficacité du risédronate, avec une régression des lésions osseuses péri-prothétiques visibles. Toutefois, cet effet ne peut être certifié devant la non significativité statistique. La mesure de la densité osseuse péri-prothétique montre un gain, mais celui-ci est trop faible pour être significatif.

Conclusion : Le traitement par risédronate utilisé chez les patients ayant une PTH avec une résorption péri-prothétique douloureuse montre une efficacité clinique sur la douleur à la marche, nocturne et sur le périmètre de marche. Il semble également exister une efficacité radiologique et densitométrique, mais qui ne peut être confirmée du fait de la non significativité des résultats.

Discipline : RHUMATOLOGIE

Mots-clés : résorption péri-prothétique, prothèse de hanche, douleur, risédronate

UNIVERSITE DE LIMOGES-FACULTE DE MEDECINE

2 Rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES CEDEX