



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**L'OSTEOPOROSE :
INTERET DE LA RELECTURE CENTRALISEE DES
DONNEES D'IMAGERIE OSSEUSE DANS UN ESSAI
CLINIQUE DE PHASE III**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le
8 Septembre 2009

Pour l'obtention du
Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Bénédicte DUPONT**

Née le 6 mai 1983 à METZ (57)

Membres du jury

Président : Madame Béatrice FAIVRE, MCU-HDR, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Madame Hélène RAULT, Chef de Projet Clinique, Laboratoires Servier, Paris
Monsieur Georges WERYHA, PU-PH, Médecin endocrinologue, Centre
Hospitalier Universitaire de Nancy
Monsieur Jean-Louis PAUL, Médecin rhumatologue, Metz

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Gérald CATAU
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire : Claude VIGNERON	Professeur Emérite : Gérard SIEST
Professeurs Honoraires	Maîtres de Conférences Honoraires
Thérèse GIRARD	Marie-Claude FUZELLIER
Michel JACQUE	Françoise HINZELIN
Lucien LALLOZ	Marie-Andrée IMBS
Pierre LECTARD	Marie-Hélène LIVERTOUX
Vincent LOPPINET	Jean-Louis MONAL
Marcel MIRJOLET	Marie-France POCHON
François MORTIER	Anne ROVEL
Maurice PIERFITTE	Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Louis SCHWARTZBROD	Bernard DANGIEN
Janine SCHWARTZBROD	
	Assistante Honoraire Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER.....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK.....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER.....	Microbiologie environnementale
Max HENRY.....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAU.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCA Y.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie – Génie en biologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-Acoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET Directeur

Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

A Madame Béatrice FAIVRE

Maître de Conférences en Hématologie – Génie biologique, Faculté de Pharmacie de Nancy

*Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer pour ma thèse.
Ce travail est l'achèvement d'une collaboration qui a commencé il y a maintenant plusieurs années*

*Lorsque vous m'avez initiée à l'expérimentation animale.
Merci pour tous vos enseignements durant mes années d'étude,
Pour votre disponibilité sans faille et pour vos conseils avisés.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

A Madame Hélène RAULT

Chef de Projets Cliniques, Laboratoires Servier, Paris

*Vous avez guidé mes premiers pas dans le monde de l'industrie pharmaceutique
Avant de me laisser seule prendre mon envol.
J'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble dans les mois à venir.
Merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée et pour avoir accepté de codiriger cette thèse,
J'apprécie tout particulièrement votre présence aujourd'hui.*

***A Monsieur le Professeur Georges WERYHA, PU-PH, Endocrinologue, Centre Hospitalier
Universitaire de Nancy***

*Votre nom m'était familier en tant qu'investigateur de plusieurs études cliniques
Mais vous m'avez depuis fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur Jean-Louis PAUL, Rhumatologue, Metz

*Vos connaissances sur le domaine de l'ostéoporose et de l'imagerie osseuse
M'ont été précieuses pour rédiger ce travail.
Acceptez l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

A l'ensemble de la Division de Recherche Thérapeutique en Rhumatologie des Laboratoires Servier

*Pour m'avoir accueillie chaleureusement au sein de la Division il y a déjà un an et demi,
Pour m'avoir fait partager vos connaissances,
Pour votre gentillesse, votre bonne humeur et vos encouragements,
Vous trouverez dans ce mémoire l'expression de toute ma reconnaissance à votre égard.
Cette thèse est en quelque sorte le reflet de mon travail au quotidien avec vous.*

A Florence,

*Je ne te remercierai jamais assez des nombreux conseils que tu m'as donnés,
De ton soutien, de ta disponibilité permanente envers moi,
C'est grâce à toi que j'ai pris de l'assurance dans mon travail, et je t'en sais gré.*

***A Delphine et Anne - mes collègues de « Scanco », et à Sylvie et Virginie -mes collègues de
« l'Extension »,***

*Vous m'avez fait profiter de votre expérience,
Je sais que je peux compter sur votre aide quand j'en ai besoin.*

A Patricia,

Pour m'avoir fait confiance depuis mon arrivée dans la Division et pour m'avoir toujours soutenue.

A Christelle et Mélanie,

*Vous m'avez toutes les deux soutenue et surtout supportée au quotidien dans le petit bureau 753.
Vous me faites énormément plaisir en vous déplaçant jusque dans ma région aujourd'hui.*

A mes parents,

*Vous m'avez toujours aidée et soutenue dans mes choix,
Vous avez façonné la femme que je suis devenue aujourd'hui.
Cette thèse est une belle occasion pour moi de vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi
Et de vous dire que je vous aime.*

A Manu, mon frère,

*Tu es mon complice depuis toujours, nous avons tant de souvenirs en commun !
Nul mieux que toi n'a le don de pointer avec humour mes points faibles, et de me plonger dans
d'interminables fous rires.
Notre affection réciproque m'est précieuse.*

A mes grands parents,

*Mes grand-mères, j'espère de tout mon cœur que vous êtes fières de moi aujourd'hui.
Mes grand-pères, je sais que vous partagez ce moment avec nous.*

A ma famille, la grande tribu des Feuga,

*Les occasions de se retrouver tous ensemble se font plus rares désormais,
Mais cela reste toujours pour moi un immense plaisir que de nous voir réunis,
J'ai puisé tant de chaleur dans notre grande famille.*

A la famille Huet - ma famille d'adoption - et tout particulièrement Daniel et Fabienne,

*Même si nous ne serons jamais d'accord que de Nancy ou de Metz est la plus belle des villes,
C'est toujours un bonheur que de vous voir.
Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.*

A mes amies de très longue date, mes « presque sœurs » ...

Caro, Delf, Marie, Marila et Maud,

Vos prénoms figurent ici dans l'ordre alphabétique

Car je ne fais aucune différence entre vous.

Presque toutes pharmaciennes même si ce n'est pas l'amour de la pharmacie qui nous a réuni,

Mais plutôt tous ces moments de complicité partagés depuis tant d'années :

La colocation, les soirées étudiantes, les vacances, et même depuis peu les mariages !

Cela me manque terriblement de ne plus avoir tous les jours à mes côtés...

A Séb...

Tu partages ma vie depuis quelques années maintenant,

Toujours à mes côtés dans les bons comme les moins bons moments.,

Vivre auprès de toi est un bonheur de chaque instant.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR. »

L'OSTEOPOROSE :
INTERET DE LA RELECTURE
CENTRALISEE DES DONNEES
D'IMAGERIE OSSEUSE DANS UN ESSAI
CLINIQUE DE PHASE III

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	27
PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE L'OS	31
1.1 Structure et architecture de l'os.....	32
1.1.1 Les types d'os.....	32
1.1.2 L'Unité Structurale Elémentaire : l'ostéone.....	33
1.1.3 Les différents tissus osseux	35
1.1.3.1 L'os cortical	35
1.1.3.2 L'os trabéculaire	35
1.2 Le tissu osseux	36
1.2.1 La matrice extra-cellulaire (MEC)	36
1.2.1.1 La matrice organique	36
1.2.1.1.1 Les glycoprotéines.....	37
1.2.1.1.1.1 Les fibres	37
1.2.1.1.1.2 Les protéines d'adhésion.....	37
1.2.1.1.2 Les polysaccharides.....	38
1.2.1.1.2.1 Les glycosaminoglycanes.....	38
1.2.1.1.2.2 Les protéoglycanes.....	39
1.2.1.2 La matrice minérale	39
1.2.2 Les cellules osseuses	40
1.2.2.1 Lignée des cellules osseuses	40
1.2.2.2 Les ostéoblastes	41
1.2.2.3 Les ostéocytes	43
1.2.2.4 Les cellules bordantes	43
1.2.2.5 Les ostéoclastes.....	44
1.3 Le remodelage permanent de l'os	44
1.3.1 Remodelage osseux	44
1.3.2 Résorption osseuse	46
1.3.3 Synthèse de l'os.....	47
1.3.3.1 Formation du tissu ostéoïde	47
1.3.3.2 Minéralisation de la matrice organique.....	48
1.3.4 Régulation du remodelage osseux.....	48
1.3.5 Les marqueurs sanguins et urinaires du remodelage osseux.....	50

1.4	Le métabolisme phosphocalcique	51
1.4.1	La parathormone	53
1.4.2	La calcitonine	55
1.4.3	La vitamine D.....	55
1.4.4	Les hormones sexuelles.....	57

DEUXIEME PARTIE : LES AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES : CAS PARTICULIER DE L'OSTEOPOROSE..... 58

2.1	Les principales affections rhumatologiques.....	59
2.1.1	Les atteintes ostéoarticulaires.....	59
2.1.2	Les ostéopathies	60
2.1.3	Les pathologies rachidiennes et radiculaires des membres.....	61
2.1.4	Les pathologies ab-articulaires et les syndromes douloureux.....	61
2.2	La maladie ostéoporotique	61
2.2.1	Définition	61
2.2.2	Epidémiologie	62
2.2.3	Les différents types d'ostéoporose.....	63
2.2.3.1	Les ostéoporoses primitives.....	63
2.2.3.1.1	L'ostéoporose post-ménopausique.....	63
2.2.3.1.2	L'ostéoporose masculine.....	64
2.2.3.1.3	L'ostéoporose sénile.....	64
2.2.3.2	Les ostéoporoses secondaires	65
2.2.3.2.1	L'ostéoporose consécutive d'une pathologie	65
2.2.3.2.2	L'ostéoporose post-médicamenteuse	66
2.2.4	Facteurs de risque de l'ostéoporose postménopausique.....	67
2.2.4.1	Les facteurs génétiques	67
2.2.4.2	Le processus physiologique du vieillissement et l'ostéopénie	68
2.2.4.3	Les antécédents de fractures	69
2.2.4.4	L'IMC	69
2.2.4.5	Le mode de vie.....	70
2.2.4.5.1	Les carences nutritionnelles	70
2.2.4.5.2	Le manque d'activité physique	71
2.2.4.5.3	Le tabac et l'alcool	71
2.2.4.6	FRAX [®] , un outil d'évaluation du risque fracturaire.....	71

2.2.5	Physiopathologie de l'ostéoporose postménopausique	72
2.2.5.1	Déséquilibre du remodelage osseux.....	72
2.2.5.2	Dégradation de l'architecture de l'os	73
2.2.6	Conséquences de l'ostéoporose.....	73
2.2.6.1	Apparition de nouvelles fractures	73
2.2.6.2	Morbi-mortalité de l'ostéoporose et impact sur la qualité de vie	74
2.2.7	Diagnostic de l'ostéoporose	75
2.2.7.1	Les antécédents de fractures	75
2.2.7.2	L'évaluation radiographique des vertèbres	76
2.2.7.2.1	La radiographie aux rayons X	76
2.2.7.2.2	Les techniques d'évaluation des fractures vertébrales	77
2.2.7.3	Détermination de la densité minérale osseuse par la technique de DXA et calcul du T-score	79
2.2.7.3.1	L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X.....	80
2.2.7.3.2	La densité minérale osseuse et le calcul du T-score.....	81
2.2.8	Les traitements actuellement disponibles.....	82
2.2.8.1	Les traitements préventifs : correction des carences en calcium et en vitamine D	83
2.2.8.2	Traitements curatifs	84
2.2.8.2.1	Traitements anti-résorptifs	85
2.2.8.2.1.1	Les bisphosphonates.....	85
2.2.8.2.1.2	La calcitonine	86
2.2.8.2.2	Traitement stimulant la formation osseuse : le téraparatide	86
2.2.8.2.3	Traitements à double action, anti-résorptive et ostéoformatrice	87
2.2.8.2.3.1	Le ranélate de strontium.....	87
2.2.8.2.3.2	Le denosumab	87
2.2.8.2.4	Autres traitements ayant une activité anti-ostéoporotique	88
2.2.8.2.4.1	Les SERM	88
2.2.8.2.4.2	Le traitement hormonal substitutif	88
2.2.8.3	Exemple d'un traitement : le Ranélate de Strontium	90
2.2.8.3.1	Molécule.....	90
2.2.8.3.2	Dualité du mécanisme d'action	91

TROISIEME PARTIE : LA RELECTURE CENTRALISEE DES DONNEES D'EFFICACITE D'UN ESSAI CLINIQUE DE PHASE III DANS L'OSTEOPOROSE : INTERET ET DESCRIPTION	93
3.1 Les essais cliniques* : étapes du développement d'un médicament antiostéoporotique en phase III	94
3.1.1 Définition du développement clinique	94
3.1.2 Les agences réglementaires et leurs directives.....	95
3.1.3 Déroulement d'un essai clinique sur l'ostéoporose.....	96
3.1.3.1 Les acteurs	96
3.1.3.1.1 L'équipe du promoteur.....	96
3.1.3.1.2 L'investigateur	97
3.1.3.1.3 Le patient.....	97
3.1.3.2 Les différentes étapes d'un essai clinique de phase III sur l'ostéoporose ..	98
3.1.3.3 Sous-traitance (<i>Subcontracting*</i>) et centralisation	100
3.1.4 Protocole type d'un essai clinique pivot de phase III à visée d'enregistrement d'une molécule antiostéoporotique	101
3.1.4.1 Schéma d'une étude pivot.....	102
3.1.4.1.1 Essai international et multicentrique	102
3.1.4.1.1.1 Essai international	102
3.1.4.1.1.2 Essai multicentrique	102
3.1.4.1.2 Essai contrôlé, randomisé et en double aveugle.....	103
3.1.4.1.2.1 Essai contrôlé	103
3.1.4.1.2.1.1 Comparaison versus un placebo	103
3.1.4.1.2.1.2 Comparaison versus la molécule de référence (alendronate) dans le domaine thérapeutique concerné.....	103
3.1.4.1.2.2 Essai randomisé.....	104
3.1.4.1.2.3 Essai réalisé en double aveugle.....	104
3.1.4.1.3 Critères d'évaluation de l'efficacité*	105
3.1.4.1.3.1 Critères principaux d'évaluation recommandés par les directives réglementaires	106
3.1.4.1.3.1.1 Evaluation de la survenue de nouvelles fractures ostéoporotiques ..	106
3.1.4.1.3.1.2 Augmentation de la densité minérale osseuse	107
3.1.4.1.3.2 Critères secondaires.....	108
3.1.4.1.3.2.1 Dosage des marqueurs sanguins du remodelage osseux.....	108

3.1.4.1.3.2.2	Histomorphométrie osseuse par biopsie transiliaque	109
3.1.4.1.3.2.3	Microarchitecture de l'os par la technique de pQCT	111
3.1.4.1.3.2.4	"Vertebral Fracture Assessment" par la technique de DXA (VFA).....	113
3.1.4.1.3.2.5	Ultrasons sur calcanéum.....	114
3.1.4.1.3.2.6	IRM morphométrique	115
3.1.4.1.3.2.7	Qualité de vie	116
3.1.4.1.4	Critères de tolérance et de sécurité d'emploi	116
3.1.4.1.4.1	Signes vitaux	116
3.1.4.1.4.2	Bilans biologiques de tolérance.....	117
3.1.4.1.4.3	Surveillance cardiovasculaire.....	117
3.1.4.1.4.4	Déclaration des évènements indésirables	118
3.1.4.1.4.5	Critères de sécurité d'emploi spécifiques aux molécules antiostéoporotiques.....	118
3.1.4.2	Exemples d'études pivot réalisées pour l'enregistrement de molécules anti- ostéoporotiques.....	119
3.2	Intérêt de la relecture centralisée* des données dans une étude clinique pivot de phase III.....	123
3.2.1	Finalité d'un essai clinique : démonstration de l'efficacité d'un traitement par analyse statistique.....	123
3.2.1.1	Principe de l'analyse statistique.....	123
3.2.1.2	Choix du critère principal d'efficacité	124
3.2.1.3	Principe de comparaison	124
3.2.1.4	Principe de significativité	125
3.2.1.5	Maîtrise des biais	125
3.2.1.5.1	Biais de mesure liés au multicentrisme des études cliniques.....	125
3.2.1.5.2	Biais d'évaluation liés à la lecture ouverte.....	128
3.2.2	Solution pour limiter les biais : la relecture centralisée des données.....	128
3.2.2.1	Définitions.....	128
3.2.2.2	Principe de la relecture centralisée des données dans une étude multicentrique.....	129
3.2.3	Guidelines concernant la centralisation des données	129
3.2.4	Inconvénients liés à la centralisation des données	130
3.2.5	Procédure suivie en cas de non centralisation de données	131

3.3	Description du processus de relecture centralisée des examens d'imagerie osseuse : exemples avec la technique de DXA.....	132
3.3.1	Processus général de relecture centralisée	132
3.3.2	Exemple de la relecture centralisée des scanners de DXA pour mesurer la densité minérale osseuse	133
3.3.2.1	Première étape : Etalonnage des appareils de mesure	133
3.3.2.1.1	Principe.....	134
3.3.2.1.2	Le fantôme anthropomorphique ESP	135
3.3.2.1.3	Les facteurs bruts de calibration.....	136
3.3.2.2	Deuxième étape : Standardisation des méthodes de travail des techniciens manipulant le densitomètre par DXA.....	136
3.3.2.3	Troisième étape : Contrôles de Qualité.....	137
3.3.2.3.1	Principe.....	137
3.3.2.3.2	Méthode de réalisation des QC	138
3.3.2.4	Quatrième étape : Acquisition des images de DXA chez la patiente	139
3.3.2.5	Cinquième étape : Relecture des données.....	142
3.3.2.5.1	Principe.....	142
3.3.2.5.2	Processus d'analyse des examens de DXA pour calculer la DMO.....	142
3.3.2.5.2.1	Reconnaissance des contours de l'os et détermination de la région d'intérêt	143
3.3.2.5.2.2	Evaluation de la qualité des images	144
3.3.2.5.3	Calcul de la DMO	145
3.3.2.6	Sixième étape : Calcul et utilisation des facteurs de correction et de calibration	146
3.3.2.6.1	Facteurs de correction longitudinaux	146
3.3.2.6.1.1	Principe.....	146
3.3.2.6.1.2	Calcul des facteurs de correction longitudinale	146
3.3.2.6.2	Facteurs de calibration	148
3.3.2.6.2.1	Principe.....	148
3.3.2.6.2.2	Calcul des facteurs de conversion inter-fantômes ESP.....	148
3.3.2.6.2.3	Calcul définitif de la DMO corrigée	151
3.3.2.7	Septième étape : Récupération des données en fin d'étude	151

CONCLUSION	154
ANNEXES	158
GLOSSAIRE.....	167
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	175

LISTE DES ABBREVIATIONS

- **1-25 (OH)₂ D3** 1,25 dihydroxyvitamine D3 (*calcitriol*)
- **AE** Adverse Event (*évènement indésirable*)
- **ALN** Alendronate
- **AMM** Autorisation de Mise sur le Marché
- **ARC** Attaché de Recherche Clinique (*moniteur*)
- **ATP** Adénosine TriPhosphate
- **b-ALP** bone ALkaline Phosphatase (*phosphatase alcaline osseuse*)
- **BONE** iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trail in North america and Europe
- **BP** Bisphosphonate
- **BPC** Bonnes Pratiques Cliniques (*Good Clinical Practices ou GCP*)
- **BSC** Bone Strontium Content (*strontium contenu dans l'os*)
- **BUA** Broadband Ultrasonic Attenuation (*atténuation de la transmission ultrasonique*)
- **C1** première vertèbre cervicale
- **Ca** symbole chimique du calcium
- **CaBP** Calcium Binding Protein (*protéine de transport du calcium*)
- **CaSR** Calcium Sensing Receptor (*récepteur sensible au calcium*)
- **CMO** Contenu Minéral Osseux
- **CORE** Continuing Outcomes Relevant to Evista
- **CPK** Créatinine PhosphoKinase
- **CRF** Case Report Form (*cahier d'observation*)
- **CRO** Contract Research Organization (*entreprise privée d'essais cliniques*)
- **CTX** Type I collagen C-telopeptides Cross-links (*télopeptide de l'extrémité C terminale du collagène de type I*)
- **CUSUM** Cumulative Sum Chart (*graphique de sommes cumulées*)
- **DMO** Densité Minérale Osseuse
- **DMT** Dose Maximale Tolérée
- **DS** Déviation Standard (*écart-type σ*)
- **DSMB** Data and Safety Monitoring Board (*comité de suivi des données d'efficacité et de sécurité*)

- **DXA** Dual energy X-ray Absorptiometry (*absorptiométrie biphotonique à rayons X*)
- **ECG** ElectroCardioGramme
- **EMA** the Evaluation of Medicinal products European Agency (*Agence européenne du médicament*)
- **ESP** European Spine Phantom (*fantôme européen de la colonne vertébrale*)
- **FDA** Food and Drug Administration
- **FIT** Fracture Intervention Trial
- **FLEX** Fracture intervention trial Long-term EXtension
- **GAG** GlycosAminoGlycane
- **ha** Hauteur vertébrale antérieure
- **hm** Hauteur vertébrale médiane
- **hp** Hauteur vertébrale postérieure
- **IC** Intervalle de Confiance
- **ICH** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (*conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain*)
- **IMC** Indice de Masse Corporelle
- **IRM** Imagerie à Résonance Magnétique
- **IOF** International Osteoporosis Foundation
- **L1, L2, L3, L4** première, deuxième, troisième, quatrième vertèbre lombaire
- **LSP** Local Spine Phantom (*fantôme local de la colonne vertébrale*)
- **M-CSF** Macrophage – Colony Stimulating Factor (*facteur stimulant les colonies de macrophages*)
- **MEC** Matrice ExtraCellulaire
- **mmol** millimole
- **MOBILE** Monthly Oral iBandronate In LaidiEs
- **MORE** Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
- **µg** microgramme
- **NHANES** National Health And Nutrition Examination Survey
- **NTX** Type I collagen N-telopeptides Cross-links (*télopeptide de la partie N-terminale du collagène de type I*)

- **OMS** Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization ou WHO*)
- **OPG** OstéoProtéGérine
- **OSA** Overall Safety Assessment (*évaluation globale de la sécurité*)
- **P** symbole chimique du phosphore
- **PAS** Plan d'Analyse Statistique
- **PKC** Protéine Kinase C
- **pQCT** Peripheral Quantitative Computed Tomography (*tomographie périphérique quantitative*)
- **PTH** ParaTHormone
- **QC** Quality Control (*contrôle de qualité*)
- **QUALEFFO** Quality of Life questionnaire of the European Foundation For Osteoporosis
- **RANK** Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B (*récepteur activateur du facteur nucléaire Kappa B*)
- **RANK-L** Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (*ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire Kappa B*)
- **RCT** Randomized Controlled Trial (*essai contrôlé randomisé*)
- **Ris** Risédronate
- **ROI** Region Of Interest (*région d'intérêt*)
- **SAE** Serious Adverse Event (*évènement indésirable sérieux*)
- **s-CTX** Serum Type I collagen C-telopeptides Cross-links (*télopeptide de l'extrémité C terminale du collagène de type I sérique*)
- **s-NTX** Serum Type I collagen N-telopeptides Cross-links (*télopeptide de la partie N-terminale du collagène de type I sérique*)
- **SERM** Selective Estrogen Receptor Modulators (*modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques*)
- **SOS** Speed Of Sound (*vitesse du son*)
- **SOTI** Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention
- **T4, (...), T12** quatrième à douzième vertèbre thoracique
- **THS** Traitement Hormonal Substitutif
- **TNF** Tumor Necrosis Factor (*facteur de nécrose tumorale*)
- **TROPOS** TReatment Of Peripheral Osteoporosis

- **T-score** nombre de déviations standard entre la DMO mesurée chez un individu et la valeur maximale atteinte à l'âge adulte
- **UI** Unité Internationale
- **USE** Unité Structurale Elémentaire
- **VERT-MN** Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy – MultiNational
- **VERT-NA** Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy – North America
- **VFA** Vertebral Fracture Assessment

Les termes suivis d'un astérisque * dans le texte sont définis dans le chapitre « Glossaire » page 167.

Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent aux Références bibliographiques listées page 175.

INTRODUCTION

Le tissu osseux, malgré son apparence minérale et figée, est en perpétuel remaniement : la croissance de l'os ne peut se faire que par apposition d'un tissu osseux neuf mais ce renouvellement implique au préalable la destruction du tissu osseux ancien (1). La matrice osseuse a la particularité de se calcifier, ce qui la rend opaque aux rayons X et permet l'étude des os par différentes techniques d'imagerie osseuse (la radiographie aux rayons X, l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X, la tomographie quantitative, etc.) (2). Des troubles du remodelage osseux peuvent apparaître avec l'âge et être à l'origine de différentes pathologies, notamment l'ostéoporose qui se caractérise, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par « une faible masse osseuse ainsi qu'une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une fragilité osseuse accrue, et par conséquent à une augmentation du risque de fracture » (3).

La nette augmentation actuelle de l'espérance de vie projette au premier rang des problèmes de santé publique les maladies liées au vieillissement, notamment l'ostéoporose postménopausique. Parmi les femmes de plus de 65 ans, 188 millions étaient atteintes d'ostéoporose dans le monde en 1999, et les prévisions tablent sur 325 millions de femmes atteintes en 2015 (3). 40% des femmes en France de plus de 50 ans présentent une fragilité osseuse après la ménopause, qui se traduira par des fractures comme celle, redoutable, du col du fémur qui affecte durablement la qualité de vie, provoque une invalidité définitive voire engage le pronostic vital (4). L'incidence de l'ostéoporose est deux à quatre fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes et la fréquence des fractures est trois fois plus élevée chez les femmes. Au cours de l'année 2000 en Europe, 620 000 nouvelles fractures de la hanche, 574 000 de l'avant bras, 250 000 de l'humérus et 620 000 fractures vertébrales cliniques ont été déclarées chez les hommes et les femmes âgées de plus de 50 ans (34,5% des fractures de par le monde). Ces chiffres vont augmenter avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie (augmentation du nombre de personnes âgées de plus de 50 ans de 150% en Europe et de 200% dans le reste du monde entre 1990 et 2025) (3). Actuellement, l'incidence de l'ostéoporose est plus élevée en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, mais elle risque d'augmenter également en Asie et en Afrique. Collectivement, les fractures ostéoporotiques en Europe tout sexe confondu ont un coût direct de 36 milliards d'euros (5).

Cependant, l'amélioration des techniques de dépistage non invasives (absorptiométrie biphotonique à rayons X, ultrasons) (4), la découverte de nouvelles molécules à tropisme

osseux associée à la réalisation de grands essais cliniques et études prospectives ont rendu désormais possible le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose, réduisant ainsi le risque de fracture.

La recherche clinique est devenue une activité indispensable à l'amélioration de la connaissance d'une maladie ou d'une thérapeutique. En effet, le développement d'un médicament dure en moyenne une dizaine d'années. Le parcours est souvent long et difficile (toxicité du principe actif, stabilité de la forme galénique, changement de recommandations, effets secondaires, etc.) donc coûteux. Seule une molécule sur mille, initialement toutes porteuses d'un projet thérapeutique, est finalement mise sur le marché. Aux périodes de recherches fondamentale et pré-clinique succède la période d'expérimentation clinique chez l'humain - obligatoire avant de pouvoir prétendre à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché* d'un nouveau médicament - afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de celui-ci à travers des essais de phase I (démonstration de la tolérance), phase II (étude de la pharmacodynamie), phase III (démonstration de l'efficacité) et phase IV (études marketing). La recherche clinique concerne exclusivement l'être humain et obéit à une législation très stricte et à une éthique réglementée. La Conférence Internationale d'Harmonisation pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ou ICH (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*), créée en 1990 et révisée en 2000, a permis de standardiser la réglementation au niveau de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis (6).

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament, les contrôles par les autorités de santé deviennent de plus en plus rigoureux. Ces dernières exigent en effet un maximum de garanties sur les conclusions obtenues. Les laboratoires sont tenus de fournir des données fiables, pertinentes et exhaustives sur l'efficacité et la sécurité de leurs futurs médicaments. L'évaluation d'une nouvelle molécule via un essai clinique implique donc une méthodologie rigoureuse pour apporter la preuve que le rapport Bénéfice/Risque est favorable au patient. Le choix des critères d'inclusion des patients et le choix des critères d'efficacité à mesurer sont des points capitaux. Mais, au-delà de la pertinence scientifique de son objectif, la crédibilité d'un essai clinique repose également sur la qualité et la fiabilité de ses données car celles-ci permettront, ou non, la commercialisation d'un nouveau traitement (7).

Les laboratoires pharmaceutiques ont donc recherché des solutions pour optimiser la qualité de leurs essais cliniques, en particulier la fiabilité des données, point essentiel d'une interprétation clinique de qualité. La centralisation des données est une de ces solutions : il arrive fréquemment que le laboratoire promoteur de l'essai sous-traite à des équipes spécialisées la mesure, la lecture ou l'interprétation de certaines données (critères d'efficacité, bilans sanguins, etc.). Ces centralisateurs sont des intervenants qui jouent un rôle primordial dans le déroulement d'un essai, car ils sont les garants de la qualité de données essentielles pour conclure sur l'efficacité et la sécurité d'une molécule.

Les objectifs de cette thèse sont d'expliquer ce qu'est le tissu osseux, sa composition, son fonctionnement, ainsi que les pathologies qui lui sont associées, en particulier la maladie ostéoporotique, avant d'aborder le domaine des essais cliniques étudiant l'ostéoporose et l'intérêt d'une relecture centralisée des examens d'imagerie osseuse. Dans une première partie, nous aborderons la physiologie de l'os de manière détaillée. Puis dans une deuxième partie, nous présenterons la physiopathologie de la maladie ostéoporotique, son diagnostic, les techniques d'imagerie osseuse les plus récentes qui aident au diagnostic et les traitements actuellement disponibles. Enfin, dans une troisième partie, nous aborderons la conception d'un essai clinique de phase III portant sur l'ostéoporose, les différentes techniques d'imagerie osseuse utilisées en développement clinique, les grandes études pivot déjà réalisées dans ce domaine, l'intérêt de la relecture centralisée des données dans un essai clinique et la mise en place d'un tel processus (8).

PREMIERE PARTIE

PHYSIOLOGIE DE L'OS

L'os est un tissu conjonctif solide, en remodelage permanent. Il a différentes fonctions : charpente du corps, aide au mouvement, protection des organes nobles et fragiles (système nerveux central, cœur, poumons), mais également hématopoïèse, métabolisme phosphocalcique et stockage de minéraux. L'ensemble des os forme le squelette (2).

1.1 Structure et architecture de l'os

1.1.1 Les types d'os

Il existe différents types d'os (1;9) :

- Les **os longs**, tels que le fémur (**Fig.1**), le tibia ou le radius, ont un corps effilé (la diaphyse) qui se termine par deux extrémités élargies (les épiphyses). La diaphyse est constituée d'os cortical (anciennement appelé « os compact ») et est creusée d'un canal médullaire rempli de moelle osseuse jaune, riche en graisses. Les épiphyses sont constituées d'os trabéculaire (anciennement appelé « os spongieux »), avec une structure en plaques et piliers. Elles sont riches en moelle rouge logée entre les travées, et sont enveloppées de cartilage articulaire. La diaphyse est reliée aux deux épiphyses par la métaphyse (appelée également cartilage de croissance ou cartilage de conjugaison) qui est une zone de croissance de l'os pendant l'enfance et qui s'ossifie à la fin de cette période.

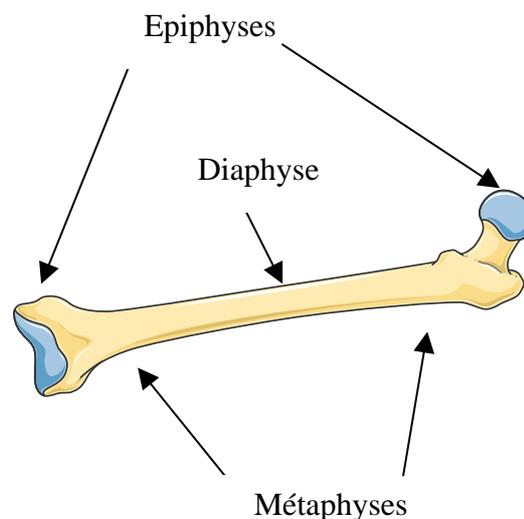


Figure 1. Schéma d'un os long : le fémur (10)

- Les **os courts**, comme les carpes et les tarses, ont un noyau d'os trabéculaire entouré d'une couche d'os cortical.
- Les **os plats** – par exemple le sternum ou les côtes - sont constitués d'une couche d'os trabéculaire entourée de deux couches d'os cortical (tables externe et interne).
- Les **os intermédiaires** n'appartiennent, par défaut, à aucune des trois catégories précédentes. Par exemple les os de la face sont des os pneumatiques, c'est-à-dire percés de cavités appelées sinus, où circule l'air inspiré, et les vertèbres sont des os rayonnés avec un corps à partir duquel partent des expansions (**Fig.2**).

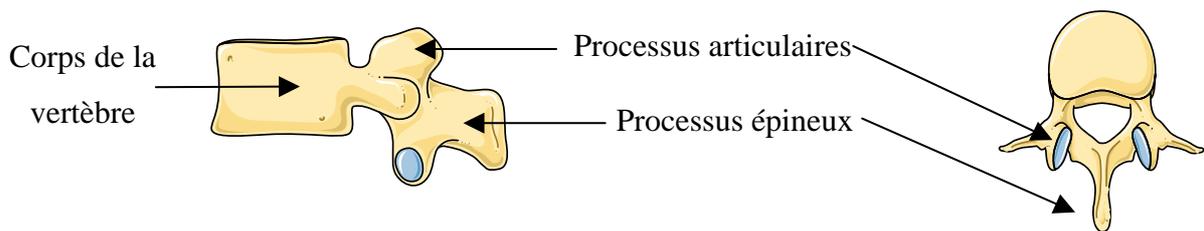


Figure 2. Schéma d'une vertèbre : vue latérale gauche et vue supérieure (10)

Tous les os sont enveloppés d'une membrane conjonctive fibreuse résistante - le **périoste**, riche en vaisseaux nourriciers - sauf au niveau des articulations où les surfaces sont recouvertes de cartilage hyalin. Les cavités internes, dans la diaphyse comme dans l'épiphyse, sont tapissées d'une fine membrane conjonctive riche en ostéoblastes, l'**endoste**. Pendant les vingt premières années de la vie, l'os croît en longueur (au niveau des métaphyses) et en largeur (par des dépôts circonférentiels d'os neuf sous le périoste) sous l'influence d'hormones comme l'hormone somatotrope ou les hormones sexuelles. L'ossification est par ailleurs plutôt périostale chez les hommes et endostale chez les femmes (1;9;11).

1.1.2 L'Unité Structurale Élémentaire : l'ostéone

L'ostéone est l'unité de base de l'os, appelé également « Unité Structurale Élémentaire » (USE) ou système de Havers (**Fig.3**). Il a une forme de cylindre, est constitué de lamelles concentriques de tissu osseux, accolées les unes aux autres (de 4 à 20 lamelles environ par ostéone) entre lesquelles se trouvent les ostéoplastes (cavités renfermant les ostéocytes). Un ostéone peut mesurer plusieurs centimètres de long. Au centre de chaque ostéone se trouve le canal de Havers qui contient des capillaires sanguins, des nerfs non myélinisés et du tissu

conjonctif. Ces systèmes sont plus ou moins parallèles entre eux. Des vaisseaux sanguins relient les systèmes de Havers entre eux : ce sont les canaux de Volkmann. Les tissus osseux cortical et trabéculaire ne diffèrent entre eux que par l'agencement des ostéones.

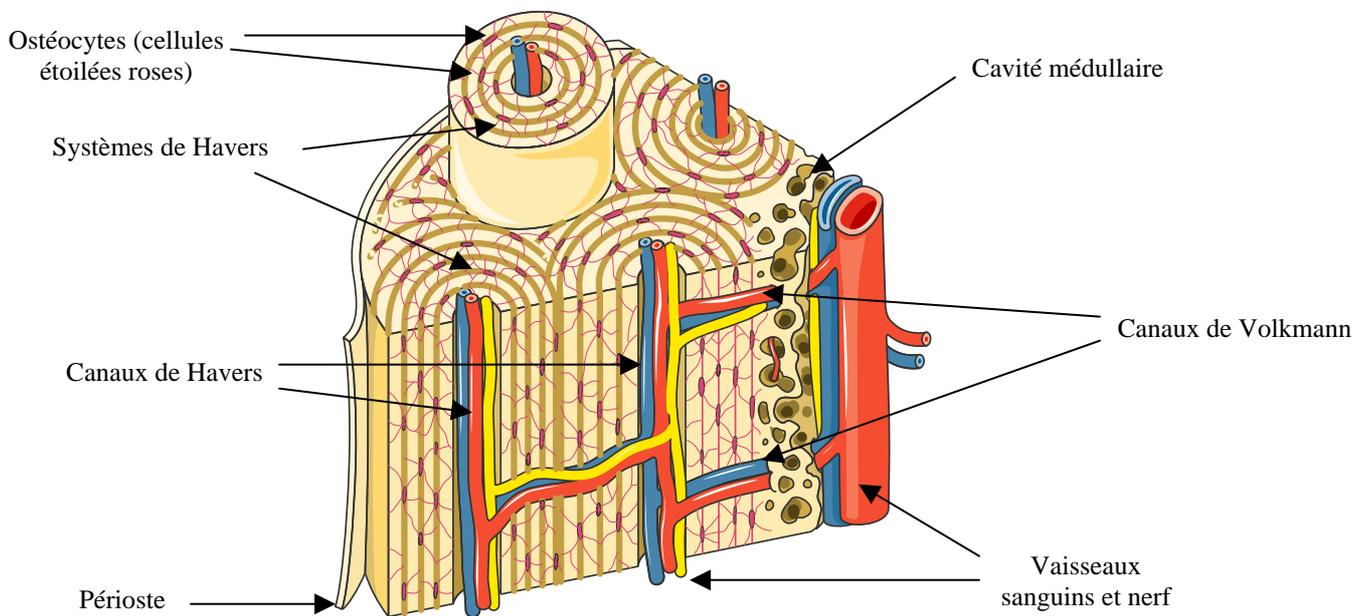


Figure 3. Schéma d'un ostéone (10)

Au cours du processus de développement de l'os, c'est d'abord un tissu immature, l'os réticulaire, qui se forme. Celui-ci est composé de cellules disposées sans ordre précis et d'une matrice peu minéralisée : ce type d'os a une durée de vie courte et est rapidement remplacé par de l'os mature (l'os lamellaire, mieux organisé) à l'exception des régions d'implantation des tendons. L'os lamellaire (**Fig.4**) constitue la quasi-totalité de l'os adulte où les fibres de collagène sont parallèles entre elles (1).

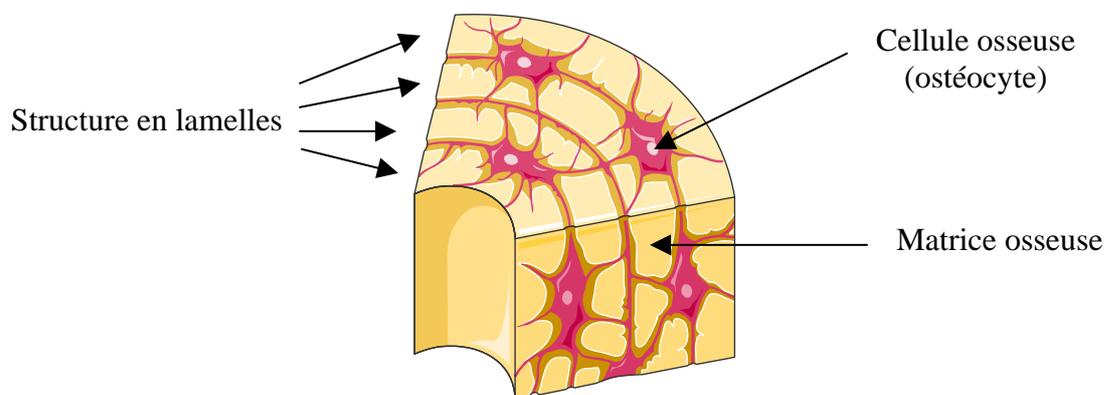


Figure 4. Schéma du tissu osseux lamellaire (10)

1.1.3 Les différents tissus osseux

1.1.3.1 L'os cortical

Egalement appelé os compact ou os haversien, il est situé en périphérie de l'os (notamment au niveau des diaphyses des os longs où il prend la forme d'un manchon). C'est un tissu épais, dense et très résistant. Il est constitué par la juxtaposition d'un grand nombre d'ostéones qui s'imbriquent étroitement. Les canaux de Havers de ces ostéones sont de très faible diamètre (80 microns) et renferment un gros capillaire ; ils communiquent entre eux par les canaux de Volkmann qui perforent les lamelles osseuses perpendiculairement à l'axe des ostéones (1;4;9).

1.1.3.2 L'os trabéculaire

Connu aussi sous le nom d'os spongieux, il se trouve dans la partie centrale de l'os. Sa structure est semblable à deux plaques reliées entre elles par des piliers (**Fig.5**). Il est constitué de travées osseuses (« cloisons ») ramifiées et anastomosées entre elles qui forment un réseau tridimensionnel et entre lesquelles se logent des cavités visibles à l'œil nu contenant la moelle hématopoïétique (ou moelle rouge). Il abrite de nombreuses cellules sanguines et cellules adipeuses. Dans les épiphyses des os longs, les cloisons d'os spongieux ne sont pas disposées au hasard mais selon les forces de pression et de traction qui s'exercent sur l'os : grâce à cette architecture, la solidité de l'os spongieux est pratiquement égale à celle de l'os compact dans les os longs (1;4;9).

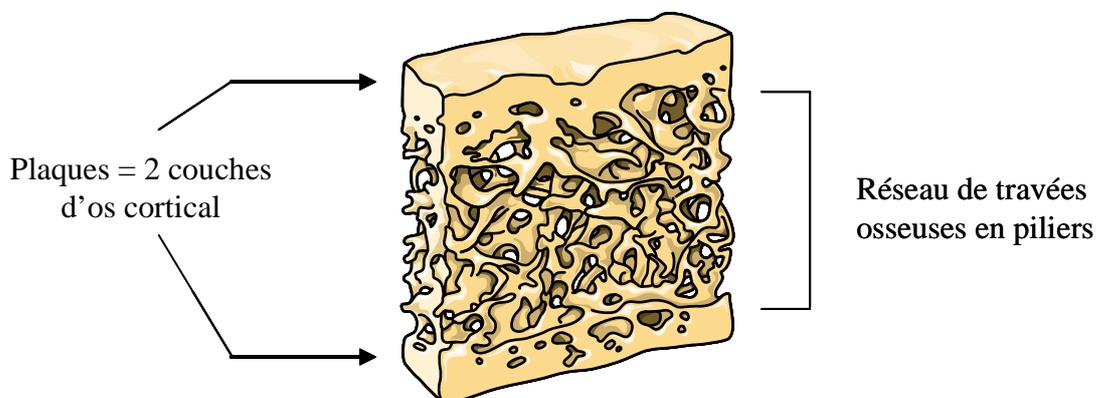


Figure 5. Schéma de la structure en plaques et en piliers de l'os trabéculaire (10)

1.2 Le tissu osseux

Le tissu osseux est un **tissu conjonctif spécialisé** (« tissu squelettique »). Ce tissu a une origine mésenchymateuse, il a donc comme caractéristiques des cellules non jointives et une matrice extracellulaire (la MEC) constituée d'une charpente macromoléculaire, d'eau et de molécules dissoutes. Dans le cas du tissu osseux, la MEC est rigide car minéralisée : elle a un rôle métabolique, endocrinien et hématopoïétique (pour la moelle rouge uniquement). Deux principaux types de cellules coexistent dans l'os : les ostéoblastes, responsables de la formation osseuse, et les ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse (1).

1.2.1 La matrice extra-cellulaire (MEC)

La matrice extra-cellulaire (MEC) est présente dans tous les tissus de l'organisme mais est particulière dans le tissu osseux car elle est imprégnée de sels minéraux cristallisés qui la rendent rigide et imperméable. Bien que le tissu osseux soit le tissu le moins hydraté de l'organisme (seulement 50% d'eau), la MEC est un milieu très riche en eau et contenant des petites molécules dissoutes - des sels minéraux, des sucres et des polypeptides - ainsi que des macromolécules protéiques. Ces macromolécules sont principalement des polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et des protéines de structure (collagènes et élastine) ou d'adhésion (fibronectine et laminine), jouant un rôle important dans les interactions cellule-cellule et cellule-MEC. La MEC est constituée d'une matrice minérale (70% du poids sec de l'os) et d'une matrice organique. L'ensemble « eau-sels minéraux-protéoglycanes » forme la substance fondamentale (1;2).

1.2.1.1 La matrice organique

La partie organique de la MEC est composée entre autres de fibres de collagène, de protéoglycanes et de glycoprotéines. Elle contient également des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes qui jouent un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et de sa minéralisation (11).

1.2.1.1.1 Les glycoprotéines

Les glycoprotéines jouent un rôle dans les relations entre cellules et MEC. On distingue les fibres (ou protéines de structure) et les protéines d'adhésion.

1.2.1.1.1.1 Les fibres

Les fibres sont des protéines de structure organisées d'une certaine manière. Elles sont constituées à 80% de **collagène de type I**, très abondant dans l'organisme, les 20% restants sont des collagènes de type V et VI. Le collagène est une glycoprotéine de structure, constituée par l'assemblage en fibrille de trois chaînes polypeptidiques enroulées en triple hélice. Ces chaînes peptidiques sont constituées d'un motif répétitif de 2 acides aminés peu répandus, l'hydroxyproline et l'hydroxylysine dont la synthèse ne peut se faire sans l'aide de la vitamine C. Les fibrilles s'accolent les unes aux autres, formant de longues fibres épaisses, elles-mêmes pouvant se regrouper en faisceaux (1).

Le tissu osseux adulte est caractérisé par sa texture lamellaire où les fibres de collagène sont disposées en alternance régulière : cette structure garantit la résistance mécanique du tissu osseux en fonction des forces de pression exercées. Le collagène de type I interagit peu avec les protéoglycanes et les autres glycoprotéines de structure. Lors du vieillissement ou d'une pathologie comme le diabète, le réseau de collagène qui assure la résistance de l'os est susceptible de se modifier et de fragiliser l'os. Par exemple dans le diabète, suite à une glycosylation non enzymatique avancée des protéines résultant de niveaux élevés de glucose sanguin de façon chronique, les liaisons transversales s'accumulent entre les fibres de collagène, affectant les propriétés de la matrice en réduisant le remodelage osseux (12;13).

1.2.1.1.1.2 Les protéines d'adhésion

Les protéines d'adhésion sont des protéines non collagéniques qui jouent un rôle dans les relations entre les cellules et la MEC.

La **fibronectine** est l'une des deux principales glycoprotéines d'une MEC classique : elle présente de nombreux sites de liaison pour les protéines de la MEC, pour des récepteurs membranaires (tels que les intégrines), pour des protéines circulantes du sang (comme le fibrinogène) et pour des glycosaminoglycanes. En plus de son rôle majeur dans l'adhérence cellulaire avec le tissu conjonctif, elle intervient aussi dans la communication cellulaire. La

liaison fibronectine-intégrines membranaires peut activer des voies de signalisation intracellulaires (via des protéines kinases ou le cytosquelette) modifiant le comportement cellulaire (prolifération, différenciation, motilité, etc.). De cette manière, la fibronectine joue un rôle fondamental dans de multiples processus physiologiques (cicatrisation, angiogenèse) ou pathologiques (inflammation, cancérogenèse).

L'**ostéopontine** est la deuxième principale glycoprotéine d'adhésion de l'os, elle est liée aux fibres de collagène produites par les cellules osseuses et aux sels minéraux type hydroxyapatite, et contribue à l'orientation du tissu osseux.

Il existe encore d'autres glycoprotéines spécifiques du tissu osseux comme l'ostéonectine (intervenant dans la minéralisation par son affinité pour le collagène I et le calcium) et l'ostéocalcine (marqueur des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation) (1).

1.2.1.1.2 Les polysaccharides

Les polysaccharides de la MEC sont des « sucres » complexes liés à des protéines. Il en existe principalement deux types dans le tissu osseux :

- les glycosaminoglycanes
- les protéoglycanes

1.2.1.1.2.1 *Les glycosaminoglycanes*

Les glycosaminoglycanes (GAG) sont de longues chaînes polysaccharidiques, non ramifiées, faites de la répétition d'un même motif disaccharidique et sulfatées ou non. Les principaux glycosaminoglycanes présents dans la MEC sont l'**acide hyaluronique**, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, l'héparine et le kératane-sulfate. De nombreuses protéines de la MEC (collagène, fibronectine, laminine) ainsi que des récepteurs cellulaires de surface peuvent se lier à l'acide hyaluronique. Ce dernier (qui est un GAG non sulfaté) donne à la MEC la consistance d'un gel visqueux, très résistant à la compression alors que les GAG sulfatés (chondroïtines sulfates, héparanes sulfates, etc.) donnent une consistance plus rigide à l'os. Par ailleurs, grâce aux charges négatives situées à leur surface, les GAG peuvent piéger le calcium dans l'os (1).

1.2.1.1.2.2 Les protéoglycanes

Les protéoglycanes sont les composants essentiels de la charpente de la MEC. Ils sont formés par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes (**Fig.6**). Les plus répandus sont la décorine (chondroïtine-sulfate /dermatane-sulfate), présente dans tous les tissus conjonctifs, et l'aggrécane, abondant dans le cartilage. Les agrégats de protéoglycanes correspondent à une molécule d'acide hyaluronique sur laquelle se lient de multiples protéoglycanes : leur charge négative élevée leur permet de retenir de grandes quantités d'eau. Les protéoglycanes se lient au collagène par leur axe protéique et aux glycoprotéines de structure par les chaînes polysaccharidiques. Ils ont également la capacité de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance, et de moduler ainsi leur biodisponibilité. Leur rôle est la régulation des échanges moléculaires dans le tissu conjonctif. Présents en faible quantité dans l'os, ils restent néanmoins indispensables à sa calcification grâce à leurs liaisons ioniques (1).

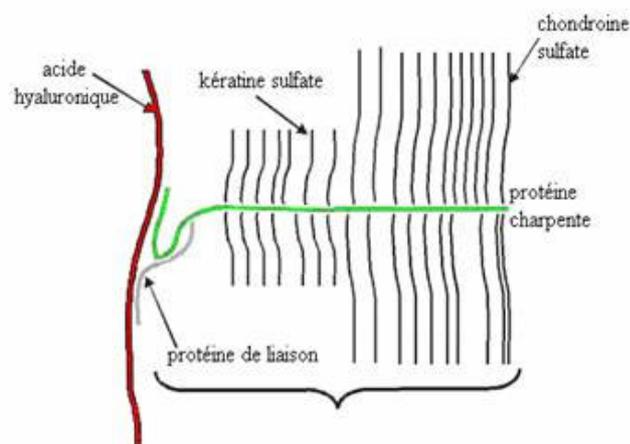


Figure 6. Schéma d'un protéoglycane lié à une molécule d'acide hyaluronique (GAG non sulfaté) (14)

1.2.1.2 La matrice minérale

La matrice minérale est constituée d'eau, d'ions, de cristaux de carbonate de calcium et d'**hydroxyapatite** (phosphate de calcium cristallisé). Le degré de minéralisation de la MEC rend compte de la dureté de l'os. Les cristaux sont visibles en microscopie électronique entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales. Les ions Calcium et Phosphate situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et par conséquent la circulation sanguine. 1000 à 1500 mg de calcium sont présents dans le corps humain.

L'os contient 98% du calcium de l'organisme et représente donc un important réservoir de calcium. Les 2% restants sont ionisés dans le sang et les cellules et servent notamment à la contraction musculaire et myocardique. Le calcium joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique. Au niveau du métabolisme osseux, 300 mg/j de calcium sont déposés dans l'os par synthèse et autant sont libérés par résorption. Le métabolisme du phosphore est moins connu que celui du calcium. L'organisme contient 700 mg de phosphore dont 90% sont stockés dans l'os et les 10% restant sont dans la circulation sanguine et servent à la phosphorylation d'enzymes. Calcium et phosphore sont étroitement liés : le métabolisme phosphocalcique sera détaillé plus loin (cf chapitre 1.4. « Le métabolisme phosphocalcique ») (1;9).

1.2.2 Les cellules osseuses

Il existe quatre types cellulaires : les ostéoblastes (responsables de la synthèse de la MEC), les ostéocytes (ostéoblastes matures), les cellules bordantes (ostéoblastes latents) et les ostéoclastes (responsables de la résorption osseuse). Il existe également les cellules souches des ostéoblastes (préostéoblastes ou cellules ostéoprogénitrices) et des ostéoclastes (préostéoclastes ou précurseurs ostéoclastiques) (1;2).

1.2.2.1 Lignée des cellules osseuses

Les ostéoblastes et les cellules bordantes sont très proches des fibroblastes, toutes ces cellules dérivant de cellules stromales mésenchymateuses indifférenciées qui peuvent se différencier également en adipocyte, chondrocyte, myoblaste, etc (**Fig.7**).

Les ostéoclastes ont eux une origine hématopoïétique et plus particulièrement monocyttaire : ils appartiennent à la famille des macrophages (11).

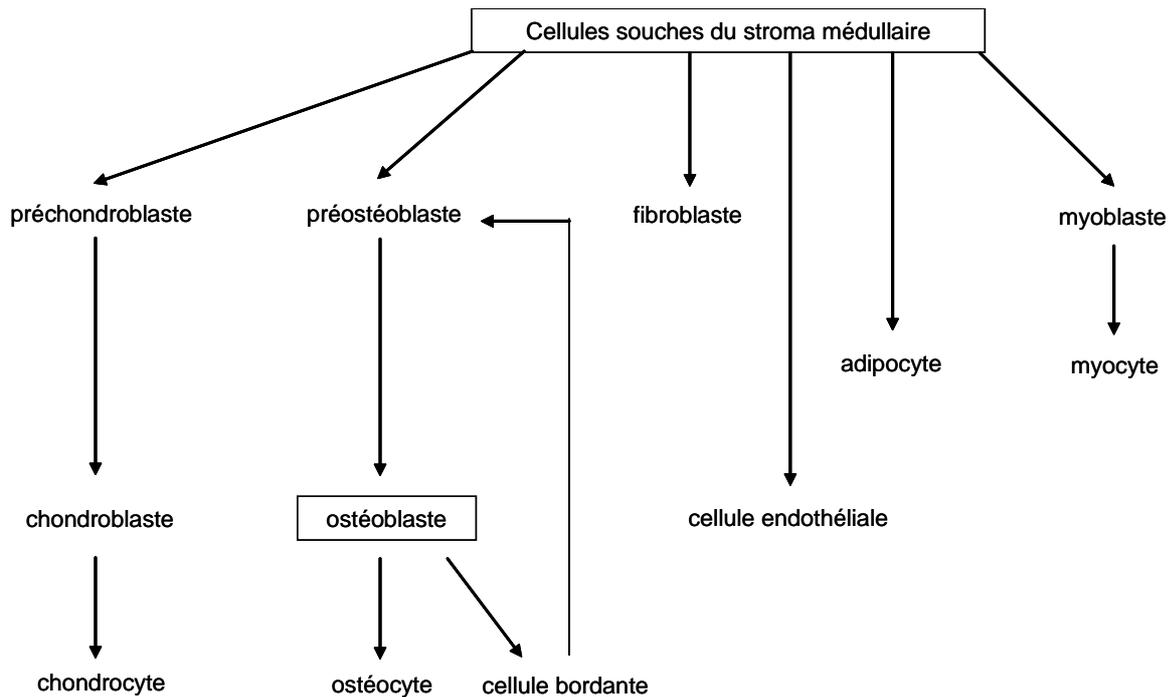


Figure 7. Origine des cellules de la lignée ostéoblastique (15)

1.2.2.2 Les ostéoblastes

La différenciation des ostéoblastes est sous le contrôle de facteurs de transcription (protéines nucléaires induisant une activation ou une répression de la transcription de certains gènes de façon temporelle et tissu-spécifique), de facteurs systémiques et locaux (hormones, cytokines, facteurs de croissance, etc.), et d'interactions cellulaires et matricielles. Les facteurs de transcription impliqués dans cette différenciation sont **Runx2** et **Osterix**, tous les deux récemment identifiés (**Fig.8**). Runx2 détermine la lignée ostéoblastique à partir de cellules pluripotentes mésenchymateuses : il augmente la différenciation ostéoblastique à un stade précoce et l'inhibe à un stade tardif. Runx2 se lie entre autres aux gènes du collagène de type 1, à l'ostéocalcine, l'ostéopontine, etc. Osterix est également un facteur essentiel dans la différenciation ostéoblastique mais qui agit en aval de Runx2, dans la différenciation en os cortical ou en os trabéculaire. Si Runx2 est inhibé, Osterix ne s'exprime pas mais l'inverse n'est pas vrai (16;17).

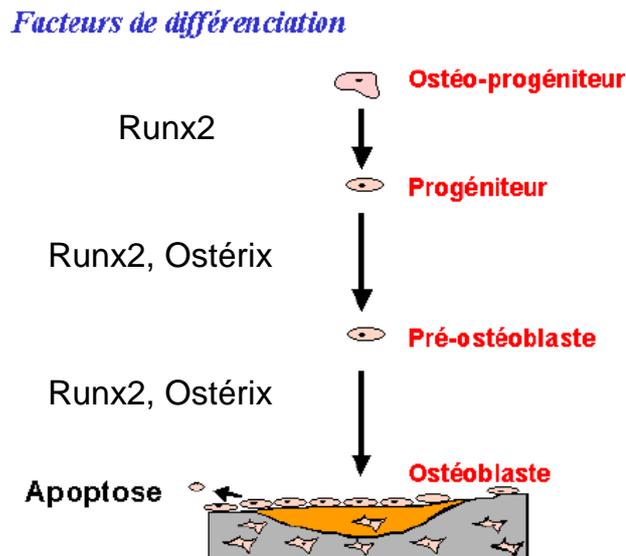


Figure 8. Principales voies de différenciation ostéoblastique (16)

Les ostéoblastes sont des cellules jeunes mononucléées qui se différencient en ostéocytes, une fois la matrice minéralisée. Seule la cellule ostéoblastique immature se multiplie activement (cellule ostéoprogénitrice) mais elle cesse de le faire dès qu'elle commence à synthétiser la MEC. Situés à la surface de l'os en croissance, les ostéoblastes synthétisent le collagène de type I, les glycoprotéines de structure, les protéoglycanes ainsi que les polysaccharides de la MEC et sont responsables de l'élaboration du tissu ostéoïde (tissu osseux immature non minéralisé) puis de sa minéralisation. Les mitochondries cytoplasmiques de la cellule ostéoblastique renferment des granules denses remplis de sels de calcium qui servent à la minéralisation de la MEC. De plus, la face de l'ostéoblaste appliquée sur la surface osseuse possède des prolongements cytoplasmiques qui s'enfoncent dans la MEC pour favoriser les échanges avec celle-ci lors de la formation osseuse.

Par ailleurs, les ostéoblastes agissent de manière indirecte sur la résorption osseuse (cf chapitre 1.3.4. « Régulation du remodelage osseux ») (2;9).

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon trois voies (**Fig.9**) :

- **transformation en ostéocytes** en s'entourant complètement de MEC
- **mise au repos** sous la forme de cellules bordantes
- **mort** par apoptose

1.2.2.3 Les ostéocytes

Une fois le tissu osseux minéralisé, l'ostéoblaste subit une maturation et se transforme en ostéocyte, cellule enfermée dans la MEC rigide qu'il vient d'élaborer. L'ostéocyte n'a pas la capacité de se diviser, d'autant plus que la rigidité et l'imperméabilité de la MEC minéralisée dans laquelle il est enfermé s'y opposent. Alors que l'ostéoblaste a une forme cubique, l'ostéocyte est une cellule étoilée, enfermée dans une cavité – la lacune ostéocytaire ou ostéoplaste. L'axe principal de l'ostéocyte est parallèle aux lamelles osseuses qui sont reliées entre elles par des canalicules qui contiennent les fins prolongements cytoplasmiques des ostéocytes.

Il existe un mince espace péri-ostéocytaire non minéralisé entre l'ostéocyte et la paroi de l'ostéoplaste : cet espace s'accroît sous l'action de la parathormone (PTH) par ostéolyse péri-ostéocytaire. En effet, les ostéocytes peuvent avoir une activité résorptrice si nécessaire et sont capables de mobiliser les cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium) sur la surface de la lacune, ce qui représente une quantité importante de minéraux rapidement échangeables. Ces sels minéraux peuvent être refixés sous l'action de la calcitonine par ostéogenèse péri-ostéocytaire (1;9).

1.2.2.4 Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse. Ce sont des cellules très jointives qui se disjoignent sous l'effet de la vitamine D, reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes (2).

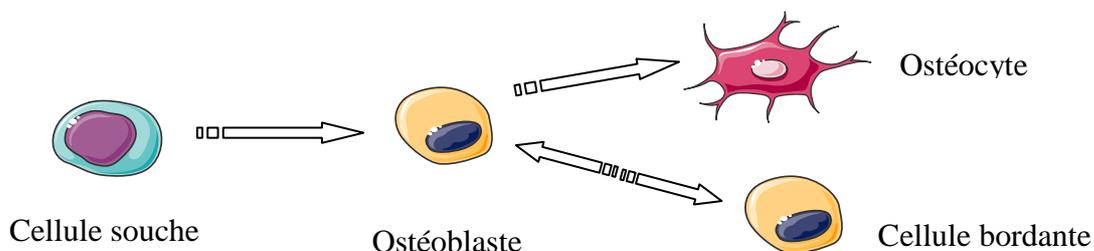


Figure 9. Les cellules responsables de la formation osseuse (10)

1.2.2.5 Les ostéoclastes

Les cellules souches des ostéoclastes se différencient en pré-ostéoclastes soit dans la moelle dont elles sont issues, soit dans l'os après migration par voie sanguine. Après contact membranaire sous l'action de facteurs de transcription (principalement RANK - *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B* - et RANK-L - *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand*) et sous l'action de la parathormone (PTH), ces pré-ostéoclastes fusionnent, formant un ostéoclaste qui est en réalité un syncytium de 30 à 50 noyaux pré-ostéoclastiques. Les ostéoclastes sont donc de volumineuses cellules polynucléés. Ils subissent une ultime maturation avec la formation d'une bordure en brosse (**Fig.10**) qui délimite une chambre de résorption (la lacune de Howship) où se concentrent les substances lytiques qu'ils sécrètent, le rôle de l'ostéoclaste étant la destruction de la matrice minéralisée (1;9).

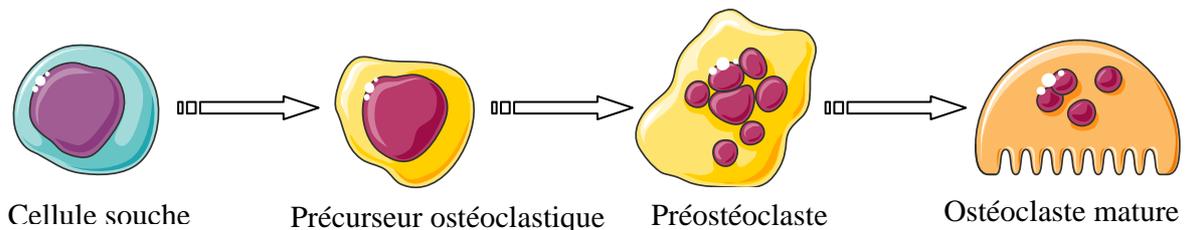


Figure 10. Les cellules responsables de la résorption osseuse (10)

1.3 Le remodelage permanent de l'os

1.3.1 Remodelage osseux

Le remodelage osseux est un mécanisme indispensable pour pallier au vieillissement rapide des ostéocytes dans leurs lacunes et qui nécessite la résorption de l'os suivie d'une nouvelle synthèse (**Fig.11**). En effet, l'ostéocyte est une cellule métaboliquement active, néanmoins les échanges nutritifs par les canalicules restent difficiles : dans ces conditions, la survie cellulaire semble limitée et c'est ce qui serait la cause principale du remodelage permanent de l'os (15).

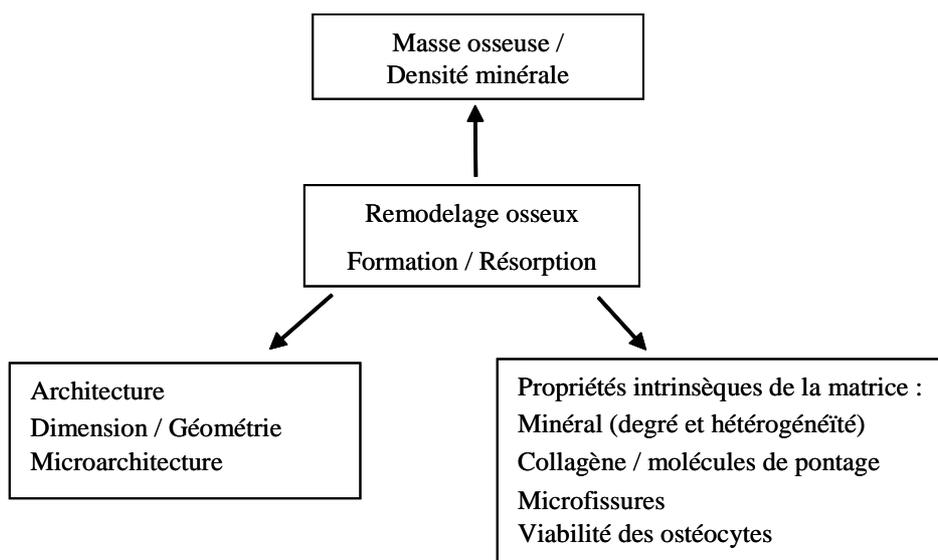


Figure 11. Les déterminants de la fragilité osseuse et le rôle central du remodelage osseux (18)

Le renouvellement de l'os est rapide, la durée de vie d'un ostéone n'étant que de quelques mois, mais les unités de remodelage débutent le cycle les unes après les autres, si bien que le phénomène n'est pas synchrone dans le squelette. Ce renouvellement « brique par brique » permet le maintien d'une quantité suffisante d'os et d'une certaine qualité. C'est une séquence qui se déroule en un point précis situé à la surface des travées osseuses ou au sein de l'os compact des corticales. L'os trabéculaire se renouvelle beaucoup plus rapidement que l'os cortical mais il ne constitue que 10% du squelette (4).

Par ailleurs, les os sont exposés chaque jour à des milliers de pressions mécaniques répétitives induisant parfois des microdommages (ou *microcracks*). Durant la croissance, le squelette optimise donc son architecture par de subtiles adaptations à ces pressions. Les mécanismes d'adaptation impliquent un processus en plusieurs étapes de transductions cellulaires : conversion des forces mécaniques exercées en signaux mécaniques locaux qui induisent une réponse biochimique puis une réponse effective (formation ou résorption osseuse selon le changement d'architecture le plus approprié) (19).

Le remodelage osseux est une ossification secondaire, c'est à dire que l'os élaboré remplace de l'os ancien (**Fig.12**), par opposition à l'ossification primaire qui a lieu pendant l'enfance où l'os élaboré remplace un autre type de tissu (par exemple, on parle d'ossification endochondrale lorsque l'os formé remplace du cartilage) (1).

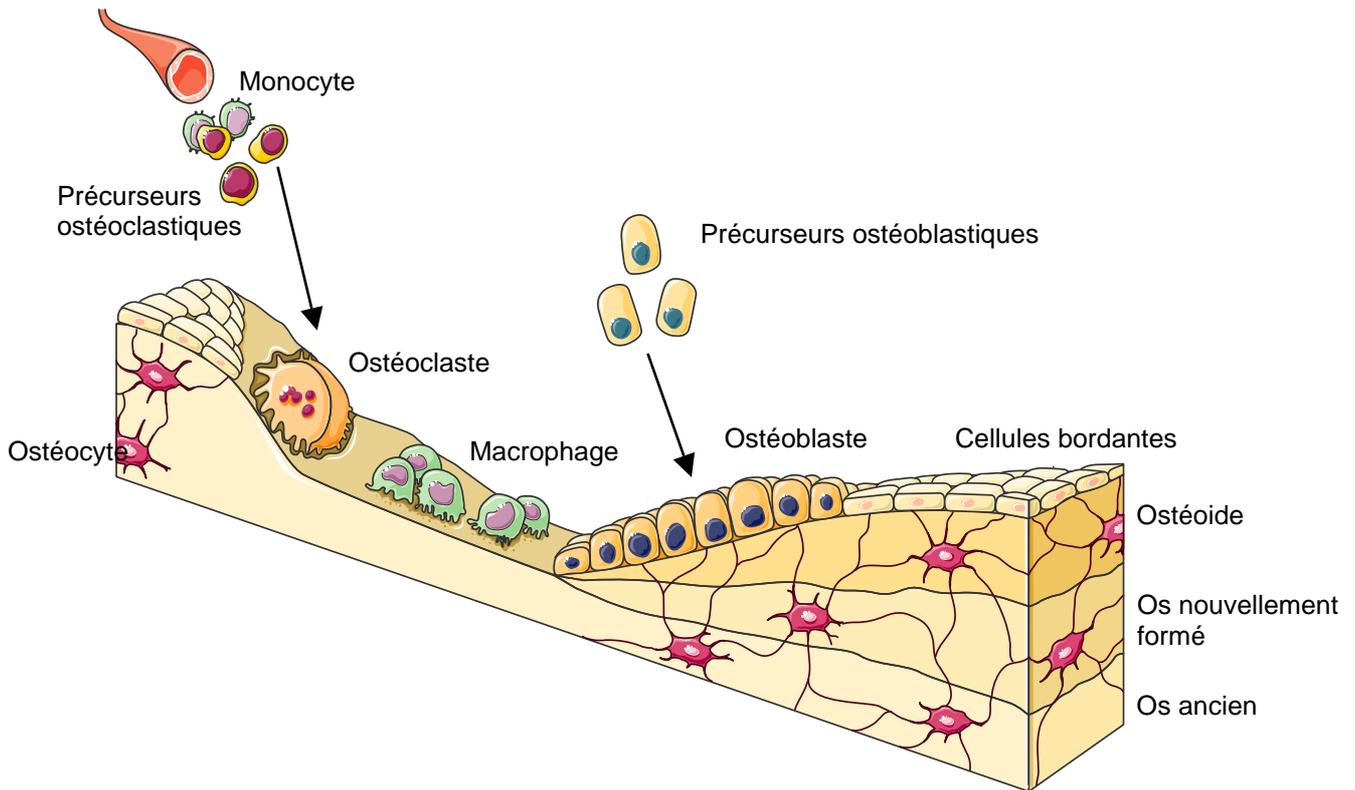


Figure 12. Cycle du remodelage osseux (10)

1.3.2 Résorption osseuse

Après une **phase d'activation et de différenciation des ostéoclastes**, la résorption de l'os débute sur la paroi conjonctivo-vasculaire de la cavité à dégrader. Les ostéoclastes « attaquent » au niveau des canaux de Volkmann suite à l'activation d'un signal inconnu pour le moment. Ce bourgeon ostéoclastique progresse dans l'os sous forme d'un tunnel de résorption (**Fig.13**), dont les dimensions sont celles du futur ostéone (20).

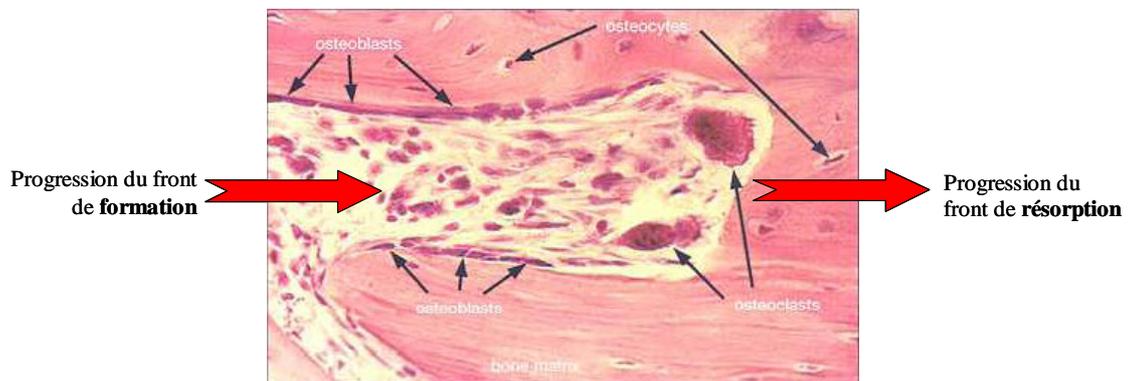


Figure 13. Progression du bourgeon ostéoclastique dans le tunnel de résorption (21)

L'ostéoclaste se fixe aux protéines de la matrice osseuse grâce à des intégrines ; le cytosquelette d'actine prend alors la forme d'anneau qui donne à l'ostéoclaste l'aspect d'une boule dont les villosités de la bordure en brosse recouvrent la surface de l'os et créent un microenvironnement isolé. Le cytosquelette permet aussi à la cellule de se déplacer. L'ostéoclaste solubilise les cristaux minéraux en abaissant le pH local par un système de pompe à protons qui déverse de l'acide chlorhydrique dans le tunnel pour détruire la matrice - laquelle est digérée ensuite par des cathepsines également libérées par les ostéoclastes. Le collagène est digéré dans les vacuoles cellulaires de l'ostéoclaste par une collagénase lysosomiale (enzyme protéolytique qui ne fonctionne qu'à pH acide), et les protéoglycanes par des hydrolases et des glycuronidases. L'ostéoclaste est donc capable de dégrader la phase minérale mais aussi la phase organique de la matrice.

A la fin du processus, il y a apoptose des ostéoclastes par des mécanismes auto-limitants : c'est la **phase d'inversion**. La destruction est donc contrôlée et localisée, laissant un espace, la lacune de Howship. Cet espace sera comblé ensuite par de l'os neuf (11;22).

1.3.3 Synthèse de l'os

La formation osseuse se fait par les ostéoblastes en deux temps :

- formation d'un tissu ostéoïde non minéralisé
- minéralisation de ce tissu ostéoïde

1.3.3.1 Formation du tissu ostéoïde

Les précurseurs ostéoblastiques sont attirés sur le site du remodelage osseux où, à la surface de la MEC non calcifiée, ils se transforment en ostéoblastes et prolifèrent. Une bordure ostéoïde est alors mise en place sur le pourtour de l'ostéoblaste et de ses prolongements. Les ostéoblastes qui recouvrent la paroi de la cavité à ossifier élaborent des lamelles osseuses immatures encore non minéralisées et riches en collagène de type I qui se superposent de la périphérie vers le centre de la cavité. Lorsque le processus est achevé, un nouvel ostéone est formé (1;20).

1.3.3.2 Minéralisation de la matrice organique

La minéralisation de la matrice est progressive, s'étendant sur plusieurs semaines. Le mécanisme de calcification de l'os est encore mal connu (ceci est dû au fait que la calcification ne représente pas simplement la coprécipitation d'ions calcium et phosphate au sein d'une MEC) et il existe des variations selon le type de tissu osseux.

Au niveau du front de calcification, les concentrations locales en ions phosphate et en ions calcium sont insuffisantes pour déclencher spontanément une cristallisation. Il faut tout d'abord une augmentation de la concentration en ions phosphates, qui se fait grâce à la phosphatase alcaline ostéoblastique (*bone ALkaline Phosphatase* ou b-ALP) qui les extrait du glucose-6-phosphate, puis ces ions phosphates sont concentrés par les ostéoblastes. Survient ensuite la phase d'initiation : un phénomène de nucléation peut se faire par exemple au niveau de vésicules matricielles de calcification des ostéoblastes. Les mitochondries des ostéoblastes accumulent le calcium dans les vésicules matricielles de calcification, en constituant des canaux calciques qui acheminent le calcium de l'extérieur vers l'intérieur des vésicules par un mécanisme de transport actif.

Dans un deuxième temps, les membranes des vésicules se rompent dans des zones sélectionnées par les ostéoblastes et libèrent les cristaux qui s'organisent puis s'accroissent le long des fibres de collagène de type I, auxquels ils sont liés par l'ostéonectine. Ces cristaux libérés servent de foyers de nucléation secondaire en utilisant les ions calcium et phosphate disponibles en permanence dans le liquide extracellulaire : il se forme alors des **cristaux d'hydroxyapatite** en solution saturée. A la fin de la phase de minéralisation, les ostéoblastes s'enfoncent alors en profondeur dans la MEC et se transforment en cellules bordantes ou en ostéocytes (5;11).

1.3.4 Régulation du remodelage osseux

Il existe un **rétrocontrôle** des ostéoblastes sur les ostéoclastes et inversement grâce à de nombreux facteurs de croissance permettant la coordination de la synthèse et de la destruction du tissu osseux. La résorption osseuse est notamment dépendante d'une cytokine connue sous le nom de RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*) - un membre de

la famille des TNF (*Tumor Necrosis Factors*) - qui est essentiel dans la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes, que ce soit lors d'un remodelage osseux normal ou lors d'un état pathologique.

RANK-L est le ligand du récepteur **RANK** situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques, sur lequel il a un effet agoniste. Lorsqu'il y a trop d'ostéoblastes, ces derniers sécrètent RANK-L qui entraîne la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes. Mais les effets cataboliques de RANK-L peuvent être prévenus par le récepteur OPG (OsteoProtéGérine), un membre de la famille des récepteurs au TNF apparenté à RANK, sécrété également par les ostéoblastes. Ainsi, lorsqu'il n'y a pas assez de formation osseuse, les ostéoblastes sécrètent OPG qui va fixer RANK-L à la place de RANK et prévient ainsi son activation. L'activité ostéoclastique dépend donc en partie de la balance relative entre RANK-L et OPG (**Fig.14**) (20).



Figure 14. Le concept RANK /RANK-L /OPG (23)

Par ailleurs, le calcium se fixe sur des récepteurs sensibles au calcium (*Calcium Sensing Receptors* ou CaSR), situés à la surface des ostéoblastes, activant ainsi la prolifération ostéoblastique. Mais inversement, le calcium peut se fixer aussi sur des CaSR situés à la surface des ostéoclastes, activant par cette voie l'apoptose des ostéoclastes (24).

Les cellules bordantes joueraient peut être également un rôle de régulateur sur la synthèse osseuse (1;20).

1.3.5 Les marqueurs sanguins et urinaires du remodelage osseux

Il est possible d'évaluer l'activité du remodelage osseux de manière non invasive en mesurant des marqueurs biologiques sériques et urinaires qui reflètent l'état de fragilité de l'os. Ils sont généralement classés en marqueurs de formation ou de résorption osseuse (**Tab.I**). Ces marqueurs du remodelage osseux peuvent être :

- un **composant de la matrice osseuse**, libéré dans la circulation sanguine lors de la formation ou de la résorption de l'os
- une **enzyme** ayant une activité spécifique sur les ostéoblastes ou les ostéoclastes

Marqueurs sanguins de formation	Marqueurs de résorption
<ul style="list-style-type: none"> • Phosphatase alcaline osseuse sérique (<i>bone ALcaline Phosphatase</i> ou b-ALP) • Ostéocalcine • Propeptides du collagène de type I 	<i>Marqueurs sanguins</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphatase acide tartrate résistante • Pyridinoline et désoxypyridinoline libres • Télopeptides N et C terminaux du collagène de type I (<i>serum type I collagen N-telopeptides cross-links</i> ou s-NTX et <i>serum type I collagen C-télopeptides cross-links</i> ou s-CTX)
	<i>Marqueurs urinaires</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Pyridinoline et désoxypyridinoline libres • Télopeptides N et C terminaux du collagène de type I (NTX et CTX urinaires) • Calcium • Hydroxyproline

Tableau I. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux (15)

Actuellement, les marqueurs les plus performants et les mieux validés par la communauté scientifique sont :

- la **phosphatase alcaline osseuse sérique** (*bone ALkaline Phosphatase* ou b-ALP), qui est une isoenzyme des phosphatases alcalines produite par les ostéoblastes, localisée dans leur membrane et libérée dans la circulation sanguine. Elle intervient dans le processus de formation osseuse et dans le processus de minéralisation en hydrolysant

les esters de phosphate à la surface des ostéoblastes, de façon à obtenir une concentration élevée en phosphate nécessaire au processus de minéralisation osseuse.

- l'**ostéocalcine sérique** qui est une glycoprotéine synthétisée spécifiquement par les ostéoblastes matures pour être incorporée à la matrice osseuse. Une fraction est libérée en même temps dans la circulation. En réalité, elle reflète plus le remodelage osseux global que la formation osseuse.
- les **télopeptides des extrémités terminales du collagène de type I**, la **pyridinoline** et la **déoxypyridinoline libres** qui sont des produits de dégradation du collagène. En effet, les chaînes de collagène sont stabilisées au sein de la matrice osseuse par des molécules de pontage (les *crosslinks*) qui forment des structures moléculaires appelées pyridinoline et déoxypyridinoline. Au cours de la résorption osseuse, ces molécules sont libérées dans la circulation sanguine puis excrétées dans les urines sous forme libre (pyridinolines et déoxypyridinoline) et sous forme peptidique, les N-télopeptides et C-télopeptides du collagène associées à ces molécules de pontage (*N crosslinks telopeptides* ou NTX pour la partie N-terminale et *C crosslinks telopeptides* ou CTX pour la partie C-terminale). Ils sont mesurables dans le sérum ou dans l'urine.

Les autres marqueurs sont actuellement à l'étude (interleukine 6 et son récepteur soluble, RANK-L, etc.) mais les données cliniques restent encore limitées (4;15).

1.4 Le métabolisme phosphocalcique

Le métabolisme phosphocalcique est soumis à une régulation rigoureuse pour maintenir l'homéostasie du phosphore et du calcium (**Fig.15**). En effet, lorsque le métabolisme phosphocalcique est perturbé, des effets indésirables peuvent survenir (faiblesse musculaire, troubles de la minéralisation osseuse voire coma). La parathormone (PTH), la calcitonine, la vitamine D sont les acteurs majeurs de cette régulation en agissant à la fois sur l'intestin, le rein et l'os : ces trois organes sont responsables des apports et des pertes en calcium et en phosphore dans l'organisme (**Fig.16**). L'organisme ne fait appel au système hormonal qu'en cas de carence d'apport en calcium ; inversement, par un système de rétrocontrôle, un excédent de calcium bloque le système hormonal. L'action de ces trois hormones est synergique, transitoirement antagoniste (par exemple au niveau de l'action sur les

ostéoclastes) grâce à des mécanismes de rétrocontrôle négatif. D'autres facteurs peuvent également intervenir dans cette régulation comme la fraction du calcium liée aux protéines, le cortisol, l'hormone de croissance, etc (9).

L'intestin est responsable de l'absorption du calcium provenant de l'alimentation et des sécrétions gastro-intestinales grâce à des mécanismes de transports passif et actif. Seul un cinquième du calcium ingéré est absorbé au niveau du duodénum (400 mg soit 5 mmol par jour environ) et cette absorption est influencée par l'acidité gastrique (qui solubilise le calcium) et le contenu du bol alimentaire (le lactose notamment facilite l'absorption). Les pertes digestives physiologiques de calcium représentent 200 mg/j(4). Le phosphore est également absorbé au niveau de l'intestin grêle (40 mmol/j) (1;9;25;26).

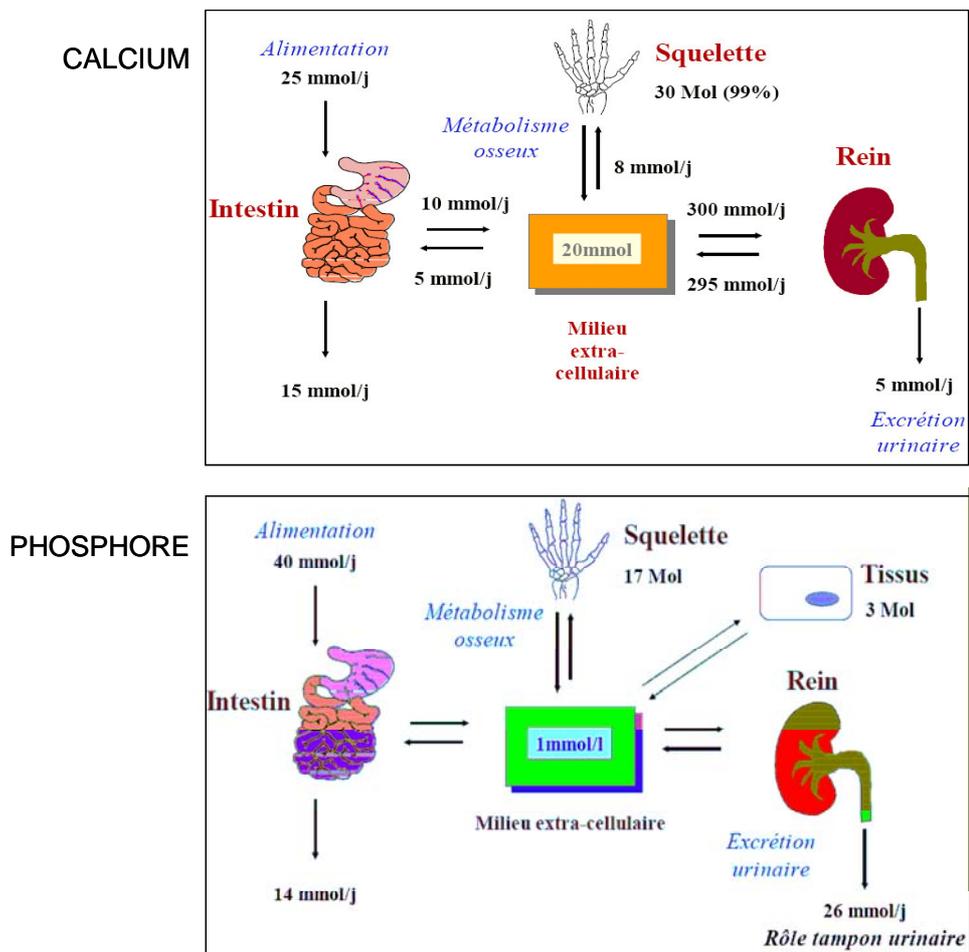


Figure 15. Homéostasies respectives du calcium et du phosphore (27)

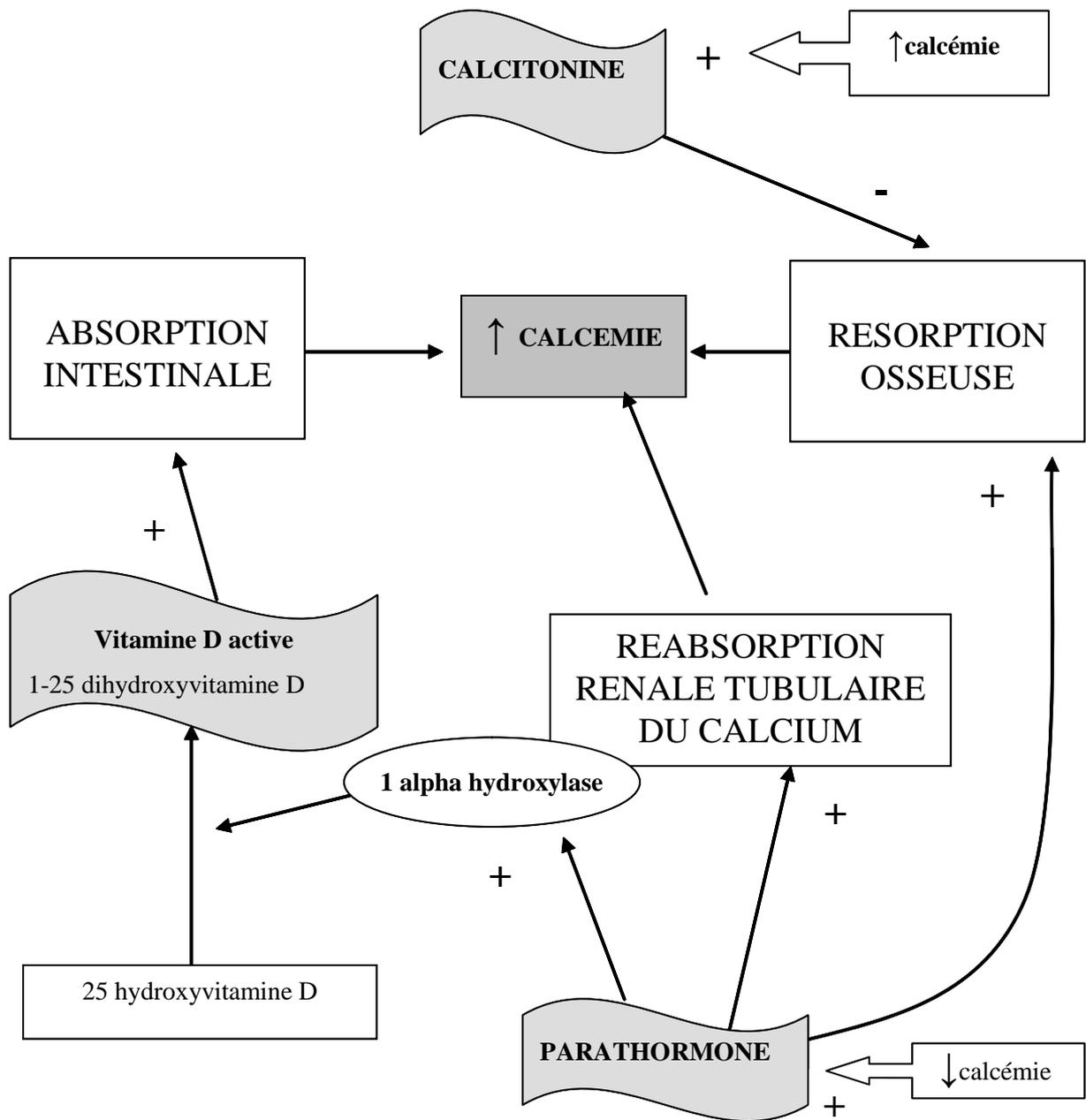


Figure 16. Bilan des hormones et des organes impliqués dans le métabolisme phosphocalcique

1.4.1 La parathormone

La parathormone (PTH ou hormone parathyroïdienne) est une hormone peptidique sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdiennes, stockée sous une forme inactive dans celles-ci puis transformée par clivage en forme active lors de sa libération dans la circulation. Elle a une action **hypercalcémiante** et **hypophosphorémiante**.

L'échange de calcium entre l'os et la circulation sanguine se fait par l'intermédiaire du remodelage osseux (accrétion et résorption d'os, deux phénomènes étroitement liés) : la PTH stimule la formation des ostéoclastes responsables de l'ostéolyse et, par conséquent, stimule la libération du calcium dans la circulation sanguine. Cependant, de manière isolée, l'action de la PTH sur l'os ne provoque pas d'augmentation de la calcémie car tout le calcium plasmatique libéré par l'os est complexé au fur et à mesure par le phosphate circulant.

Au niveau du rein, la PTH stimule la réabsorption du calcium d'où une baisse de la calciurie. Sur 500 mmol de calcium filtrées par les néphrons, 495 sont réabsorbées au niveau tubulaire tout d'abord par une réabsorption proximale passive, en parallèle au sodium, puis par une réabsorption active dans le tube distal grâce à la stimulation de la PTH qui augmente notamment l'activité de la pompe enzymatique Calcium-ATP-ase (c'est-à-dire fonctionnant grâce à du calcium et de l'énergie fournie sous forme d'Adénosine TriPhosphate). Inversement la PTH inhibe la réabsorption rénale du phosphate en activant des protéines kinases qui facilitent l'endocytose du transporteur Sodium /Phosphore, il y a donc de moins en moins de transporteurs disponibles au niveau de la membrane du tube proximal. Cela entraîne une augmentation de la calcémie car le calcium n'est plus complexé par le phosphate qui a été excrété. C'est également au niveau du rein que, grâce à l'action clé de la PTH, la vitamine D inactive est transformée en une forme active, qui effectue d'ailleurs un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH (25;26).

La concentration de la PTH est régulée directement par rétrocontrôle négatif de la fraction ionisée du calcium et du phosphore plasmatiques : une diminution rapide de la calcémie ou une augmentation de la phosphatémie stimulent la sécrétion de PTH qui va alors augmenter la calcémie et diminuer la phosphatémie (et inversement). Le rétrocontrôle de la calcémie sur la sécrétion de PTH s'effectue par le biais de CaSR (les récepteurs sensibles au calcium) : l'activation du récepteur CaSR par le calcium extracellulaire modifie la signalisation intracellulaire dans la cellule parathyroïdienne, ce qui provoque l'exocytose de la PTH contenue ces cellules parathyroïdiennes et/ou réprime l'expression du gène de la PTH.

Inversement, certaines caractéristiques de la PTH ont des répercussions importantes sur la régulation de la calcémie (28) :

- La partie active du peptide n'est pas sécrétée immédiatement mais est stockée dans les cellules de la glande parathyroïdienne : il existe donc en permanence une réserve de PTH rapidement mobilisable.
- Il existe une dégradation intracellulaire de la PTH qui concerne, en l'absence de pathologie, 50% du peptide synthétisé. Cette proportion diminue en cas d'hypocalcémie, permettant à une plus grande proportion de l'hormone synthétisée de pouvoir être sécrétée.
- Après sécrétion, la PTH a une demi-vie courte (quelques minutes), permettant à la concentration extracellulaire de PTH de varier rapidement et amplement lorsque la sécrétion se modifie.

1.4.2 La calcitonine

La calcitonine est également une hormone peptidique, produite en majorité par les cellules C parafolliculaires de la glande thyroïdienne. La calcitonine favorise le stockage du calcium dans l'os. Sa production et sa sécrétion sont stimulées par une augmentation aiguë de la calcémie. Elle a une action **hypophosphorémiante** et **hypocalcémiante**, principalement en activant les ostéoblastes, en inhibant les ostéoclastes, d'où augmentation des dépôts de calcium et de phosphate dans l'os ; et en augmentant l'excrétion rénale du calcium et du phosphore. Elle contrebalance les effets de la vitamine D en diminuant son activité (1;25;26).

1.4.3 La vitamine D

La vitamine D est une hormone liposoluble dérivée du cholestérol. Elle existe sous deux formes : la vitamine D2 (ou ergocalciférol, d'origine végétale) et la vitamine D3 (ou encore 1,25-dihydroxycholecalciférol, ou calcitriol, synthétisée par la peau) qui est naturellement présente dans l'organisme.

Les apports en vitamine D se font de deux manières : apport exogène d'une part (apport par l'alimentation puis absorption dans l'intestin avant stockage dans certains organes) et synthèse endogène d'autre part (**Fig.17**) : lorsque l'organisme est exposé au soleil, au niveau

de la peau, les irradiations des rayons ultraviolets cassent un cycle du 7-déhydro-cholestérol qui s'isomérisent alors en cholécalférol inactif ; s'ensuit une première hydroxylation au niveau du foie par l'enzyme 25-hydroxylase sur le carbone 25 de la molécule - on obtient alors le 25-hydroxycholecalciférol toujours inactif - puis une deuxième hydroxylation au niveau du rein cette fois par l'enzyme 1- α -hydroxylase sur le carbone 1 - on obtient alors la véritable vitamine D, le 1,25-dihydroxycholecalciférol. L'expression génique de l'enzyme 1- α -hydroxylase est stimulée par la baisse de la calcémie, l'augmentation de la PTH (secondaire à la baisse de la calcémie) et la baisse de la phosphatémie (secondaire à l'augmentation de la PTH). La PTH est donc indispensable à la production de la forme active de la vitamine D.

Au niveau de l'intestin, la vitamine D stimule l'absorption intestinale des phosphates et du calcium grâce à des mécanismes de transports actif (en augmentant la synthèse de la protéine transporteuse du calcium de la muqueuse intestinale – la *Calcium Binding Protein* ou CaBP – qui permet au calcium de traverser la muqueuse) et passif. Au niveau du rein, sous l'influence de la PTH, la vitamine D augmente la réabsorption du calcium et des phosphates. Par ailleurs, elle augmente la résorption osseuse, rendant ainsi disponibles dans le liquide extracellulaire le calcium et le phosphate de l'os ancien pour la minéralisation d'un os nouveau de bonne qualité. Les effets de la vitamine D sont contrebalancés par ceux de la calcitonine.

Enfin, la vitamine D permet la production d'un os de bonne qualité : elle fixe le calcium sur l'os à dose physiologique mais, à trop forte dose (cas d'hypervitaminose), elle le libère, provoquant une hypercalcémie (25;26).

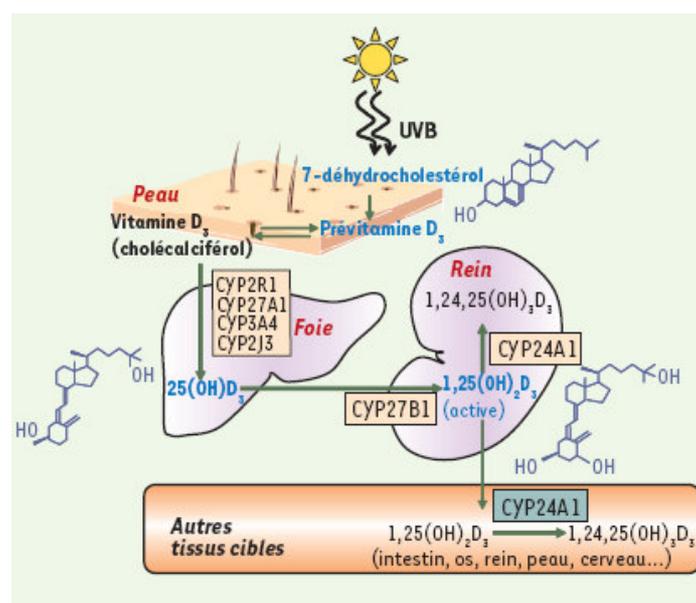


Figure 17. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

1.4.4 Les hormones sexuelles

Chez la femme, les œstrogènes favorisent l'absorption intestinale du calcium. Chez l'homme, comme la testostérone est transformée en œstrogène au cours de son processus de métabolisation, on observe le même effet. De plus, la testostérone conduit à la réabsorption du calcium par le rein en agissant sur ses canaux transporteurs donc la testostérone augmente la calcémie. On observe d'ailleurs chez des rats castrés une calcémie anormalement basse. Enfin, un niveau élevé de testostérone augmente la réponse de la calcitonine, mais chez la femme on n'observe pas cet effet avec les œstrogènes (29-31).

DEUXIEME PARTIE

LES AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES :

CAS PARTICULIER DE L'OSTEOPOROSE

2.1 Les principales affections rhumatologiques

La rhumatologie étudie les affections de l'appareil locomoteur (articulations, os, muscles, tendons) et s'intéresse aux pathologies locales, concernant initialement un de ces éléments, ou généralisées, dites « systémiques » s'exprimant en partie par leurs lésions. On distingue schématiquement (32) :

- les atteintes ostéo-articulaires (essentiellement les articulations)
- les ostéopathies (principalement l'os)
- les pathologies rachidiennes et radiculaires (la colonne vertébrale et son retentissement)
- les pathologies ab-articulaires et les syndromes douloureux (muscles, tendons, ligaments et nerfs)

2.1.1 Les atteintes ostéoarticulaires

- Les **rhumatismes inflammatoires**, de forme périphérique ou axiale, regroupent la polyarthrite rhumatoïde (périphérique), la spondylarthrite ankylosante (axiale) et les atteintes rhumatologiques liées aux affections dermatologiques (psoriasis, acné, pustulose) et aux entérocolopathies inflammatoires (mixtes).
- Les **affections rhumatologiques et inflammatoires à expression rhumatologique** sont les maladies auto-immunes (lupus, syndrome de Sjögren, sclérodermie, myosite), les vascularites (maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique, granulomatose de Wegener, périartérite noueuse, maladie de Behçet, maladie de Takayasu) et les affections systémiques à expression inflammatoire (sarcoïdose, maladie de Still, fièvres périodiques inflammatoires).
- Les **rhumatismes microcristallins** regroupent la goutte (acide urique), la chondrocalcinose (à pyrophosphate de calcium ou à hydroxy-apatite).
- Les **infections osteo-articulaires** et **rhumatismes post-infectieux** comprennent les arthrites infectieuses (on rapproche également les ostéites, ostéomyélites et

spondylodiscites) d'origines bactériennes (rhumatismes post infectieux notamment streptococcique, endocardites bactériennes, etc.) virales, fongiques, parasitaires.

- Les **arthropathies mécaniques** rassemblent essentiellement l'arthrose des membres ou du rachis, mais également les affections des ménisques et fibrocartilages.
- Les **arthropathies endocrino-métaboliques** distinguent les arthropathies endocriniennes des dysthyroïdies, du diabète sucré, de l'acromégalie ou du syndrome de Cushing et les arthropathies métaboliques de l'hémochromatose, de l'ochronose, de l'alcaptonurie, de la maladie de Wilson ou de l'hypercholestérolémie.
- Les **affections liées aux maladies hématologiques** regroupent les hémoglobinopathies (thalassémie et drépanocytose), les troubles de l'hémostase (notamment hémophilie), les leucémies et syndromes lymphomyelo-prolifératifs et les maladies de surcharge (maladie de Gaucher).
- Les **arthropathies neurologiques** comprennent entre autres le tabès, la syringomyélie, le diabète, la lèpre et les maladies génétiques.
- Les **affections primitives de la synoviale** rassemblent la chondromatose, la synovite villonodulaire et les tumeurs synoviales.
- Les **arthropathies de contiguïté** regroupent l'algodystrophie, les ostéonécroses, les fissures osseuses et les tumeurs osseuses juxta-articulaires.
- Les **arthropathies génétiquement déterminées** comprennent entre autres les ostéochondrodysplasies, les dysostoses, les phacomatoses et les mucopolysaccharidoses.

2.1.2 Les ostéopathies

Les ostéopathies regroupent :

- les **ostéopathies fragilisantes bénignes** (ostéoporose post-ménopausique, ostéopathies fragilisantes endocrino-métaboliques, ostéomalacie)
- les **tumeurs osseuses** primitives ou secondaires
- les **dysplasies osseuses** et la **maladie de Paget**

- les **ostéonécroses** aseptiques, **ostéochondroses** et **ostéochondrites**
- les **ostéopathies iatrogènes** (cortisone, analogues LH-RH, héparine, fluoroses, rétinoïdes, etc.)
- les **hyperostoses**

2.1.3 Les pathologies rachidiennes et radiculaires des membres

Les pathologies rachidiennes et radiculaires des membres comprennent :

- les **pathologies discovertébrales**, conflits disco-ostéoradiculaires
- les **troubles statiques vertébraux** (scoliose et/ou cyphose)

2.1.4 Les pathologies ab-articulaires et les syndromes douloureux

Les pathologies ab-articulaires et les syndromes douloureux rassemblent :

- les **tendinopathies** et **bursopathies**
- les **syndromes canaux** (compressions nerveuses périphériques)
- les **syndromes d'hyperlaxité**
- les **syndrome fibromyalgiques**
- les **pathologies musculaires** (dystrophiques, héréditaires, endocriniennes, inflammatoires, toxiques)

2.2 La maladie ostéoporotique

2.2.1 Définition

Selon la définition conceptuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ostéoporose est une « maladie caractérisée par une faible masse osseuse et par une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une fragilité osseuse accrue et par conséquence, à une augmentation du risque de fracture » (**Fig.18**) (3). Comme il est reconnu qu'une faible densité minérale osseuse (DMO) est un facteur important dans le risque de

fracture, et qu'elle peut être mesurée avec précision et exactitude, elle reste la base de la définition opérationnelle de l'ostéoporose. L'EMA (l'Agence Européenne du Médicament - *the Evaluation of Medicinal products European Agency*) et d'autres associations de consensus ont adopté une définition similaire, précisant que l'ostéoporose est un « désordre squelettique systémique » (5;33).

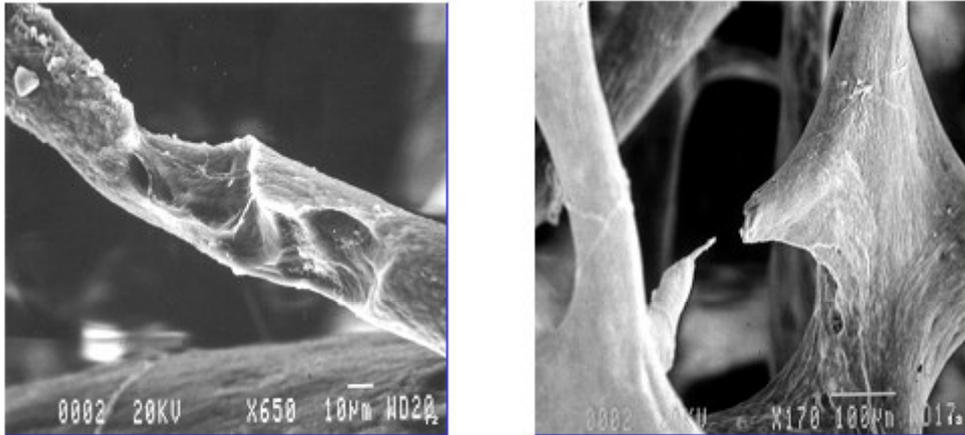


Figure 18. Exemples de la détérioration de la microarchitecture des travées osseuses chez un patient ostéoporotique

2.2.2 Epidémiologie

Selon l'OMS, l'ostéoporose est, après le cancer et les maladies cardiovasculaires, un des problèmes de santé publique les plus importants et représente un problème économique et social à la lumière des conséquences que cette maladie peut avoir chez les personnes âgées. Cette maladie touche 25% des femmes de plus de 60 ans et 50% des femmes de plus de 75 ans. Parmi les femmes de plus de 65 ans, 188 millions étaient atteintes dans le monde en 1999, et les statistiques prévoient 325 millions en 2015. L'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest sont les zones les plus touchées mais l'incidence de cette maladie risque également d'augmenter en Asie et en Afrique dans les prochaines années. En 1990, l'OMS a estimé à environ 1,5 million le nombre de fractures de la hanche dans le monde et ces chiffres risquent de s'aggraver avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie (augmentation du nombre de personnes âgées de plus de 50 ans de 150% en Europe et de 200% dans le reste du monde entre 1990 et 2025). Au cours de l'année 2000 en Europe, il y a eu 620 000 nouvelles fractures de la hanche, 574 000 de l'avant bras, 250 000 de l'humérus et 620 000 fractures vertébrales cliniques chez les hommes et femmes âgées de plus de 50 ans (3;5).

Les fractures ostéoporotiques en Europe, tous sexes confondus, ont engendré en 2000 un coût direct de 36 milliards d'euros (frais hospitaliers, honoraires médicaux, institutionnalisation des personnes âgées devenues dépendantes, médicaments et coûts indirects comme les arrêts de travail, etc.). La redoutable fracture de la hanche chez la personne âgée est très coûteuse pour la collectivité car la convalescence est longue et difficile, laissant souvent un handicap définitif, même après réparation de l'os, conduisant à des placements en institution(3-5;34).

2.2.3 Les différents types d'ostéoporose

L'ostéoporose peut avoir différentes origines. On distingue les ostéoporoses primitives des ostéoporoses secondaires, les premières étant essentiellement dues au vieillissement naturel de l'organisme, alors que les secondes sont consécutives à des traitements médicamenteux ou à d'autres pathologies ayant un tropisme osseux (**Tab.II**). Cependant, l'incidence de l'ostéoporose est deux à quatre fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes et la fréquence des fractures est trois fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (3).

2.2.3.1 Les ostéoporoses primitives

2.2.3.1.1 L'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est le cas le plus fréquent, la ménopause étant le principal facteur de risque de l'ostéoporose chez la femme. La ménopause survient vers 55 ans environ et correspond au dernier cycle menstruel de la femme, lorsque les stocks de follicules dans l'ovaire sont épuisés. Cela provoque une chute brutale de la production d'œstrogènes. La dégradation de l'os trabéculaire essentiellement s'accélère alors car ces oestrogènes jouaient un rôle important dans le remodelage osseux : ils diminuaient la sensibilité de l'os à la PTH donc, sans œstrogènes, l'os devient plus sensible à l'action ostéoclastique de la PTH. De plus la suspension de la production d'œstrogènes entraîne une diminution de l'anabolisme protéique d'où une résorption de la matrice osseuse qui peut également conduire à de l'ostéoporose (9;25).

C'est dans les cinq premières années qui suivent la ménopause que le taux de perte de masse osseuse est le plus élevé chez la femme, puis cette perte se poursuit mais à un rythme plus lent. Pour les femmes ménopausées à un âge « normal », qui n'ont pris aucun traitement hormonal substitutif (THS) et qui ne fument pas, les données de l'étude publiée par J. Reeve et son équipe en 1999 (35) prouvent que la perte osseuse peut être considérable, montrant une diminution de plus de 13% de leur densité osseuse au niveau vertébral sur une période de 10 ans (entre la 3^{ème} et la 13^{ème} année suivant la ménopause). Cependant, les données suggèrent que le taux de perte osseuse est variable selon les sites (seulement 6,5% au niveau de la hanche par exemple) et qu'avec le temps, le taux de perte osseuse s'atténue au niveau de la colonne et du radius, mais pas au niveau de la hanche (9;25;33;36).

2.2.3.1.2 L'ostéoporose masculine

Aucune définition de l'OMS n'existe actuellement pour l'ostéoporose masculine et les données cliniques sont encore assez limitées. Cependant, le risque fracturaire chez l'homme existe aussi, même si cela s'avère être dans des proportions moindres que chez la femme car, à âge égal, les os de l'homme, contrairement à ceux de la femme, continuent de grandir par apposition périostique (11). L'ostéoporose masculine est également considérée aujourd'hui comme un problème de santé publique. Elle est favorisée par la baisse de la production de testostérone liée au vieillissement. En pratique, les valeurs seuils établissant le diagnostic sont adaptées pour l'homme mais les recommandations pour les traitements sont les mêmes que pour les femmes (5), des études épidémiologiques ayant démontré la même similarité entre DMO, marqueurs du remodelage osseux et risque de fracture (4;33).

2.2.3.1.3 L'ostéoporose sénile

L'ostéoporose sénile qualifie l'ostéoporose observée chez les personnes âgées de 65 ans et plus - hommes et femmes confondus - à cause de facteurs liés à l'âge et à la nutrition. Elle est caractérisée par une perte graduelle et progressive de la masse osseuse trabéculaire mais surtout corticale et se traduit à la fois par des fractures vertébrales et de la hanche. La plupart des fractures survient chez les femmes car elles ont physiologiquement une masse osseuse plus faible, la ménopause aggrave le phénomène de résorption osseuse et elles ont une espérance de vie plus longue que les hommes (3;11;33;36).

2.2.3.2 Les ostéoporoses secondaires

Les ostéoporoses secondaires sont souvent consécutives à des pathologies ou des traitements qui perturbent le métabolisme phosphocalcique d'où des troubles du remodelage osseux.

2.2.3.2.1 L'ostéoporose consécutive d'une pathologie

L'ostéoporose peut être la conséquence de multiples pathologies parmi lesquelles on trouve essentiellement (4;5;15;26;33) :

- **L'ostéoporose post-diabète** : il existe une relation aujourd'hui reconnue entre les complications du diabète et le risque fracturaire. Un diabète évolué a pour conséquences des complications neurologiques, ophtalmologiques et artérielles, augmentant le risque de chute et provoquant au niveau du pied une dégénérescence ostéo-articulaire (communément appelé le « Pied de Charcot »). L'insuline a un effet anabolique sur l'os car elle stimule la fonction ostéoblastique et la synthèse de collagène. En cas d'insulinopénie ou d'insulinorésistance, il y a donc une diminution de la formation osseuse. De plus, une hyperglycémie constante dans le diabète de type 2 affecte la qualité du collagène (voir la glycosylation avancée des protéines au chapitre 1.2.1.1.1.1. « Les fibres ») et donc la qualité de l'os (12).
- **L'ostéoporose post-hyperparathyroïdie** : l'hyperparathyroïdie, qu'elle soit primaire (souvent à cause d'un adénome de la parathyroïde) ou secondaire (à cause d'une baisse de la calcémie) provoque une sécrétion trop abondante de PTH, ce qui augmente la résorption osseuse d'où risque d'ostéoporose.
- **L'ostéoporose post-hyperthyroïdie** : les hormones thyroïdiennes exercent un effet direct sur la résorption osseuse mais le mécanisme physiopathologique est encore mal connu.
- **L'ostéoporose post-hypogonadisme** : l'hypogonadisme (dû par exemple à une orchyectomie, une ovariectomie, une anorexie nerveuse, un hypopituitarisme, etc.) se traduit par une baisse de la production d'œstrogènes chez la femme ou de testostérone chez l'homme et a donc les mêmes conséquences que la ménopause.

- **L'ostéoporose post-polyarthrite rhumatoïde** : la polyarthrite rhumatoïde libère des cytokines pro-inflammatoires en grande quantité qui favorisent la résorption ostéoclastique et l'hyperremodelage de l'os. De plus, les traitements par corticothérapie, méthotrexate, et anti-TNF α (*Tumor Necrosis Factor*) ont eux aussi une action délétère sur l'os, aggravée par la réduction de la mobilité.
- **L'ostéoporose post-malabsorption** : elle est observée notamment dans les hépatites cholestatiques. Les problèmes de malabsorption provoquent des carences en vitamine D et en calcium, suivies d'une hyperparathyroïdie secondaire.
- **L'ostéoporose consécutive à une maladie inflammatoire chronique intestinale** : comme pour la polyarthrite rhumatoïde et autres maladies inflammatoires, les cytokines pro-inflammatoires et la corticothérapie ont un effet délétère sur le remodelage osseux, aggravé par la malabsorption du calcium et de la vitamine D causée par l'accélération du transit.

2.2.3.2.2 L'ostéoporose post-médicamenteuse

L'ostéoporose peut être la conséquence de multiples pathologies parmi lesquelles on trouve essentiellement (5;15;33) :

- **L'ostéoporose post-cortisonique** : les glucocorticoïdes négativent la balance calcique, en inhibant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant son excrétion urinaire, en diminuant la sécrétion des hormones sexuelles, en inhibant les mécanismes nucléaires des ostéoblastes et en augmentant le nombre d'ostéoclastes et le nombre de chambres de résorption. Ils sont une cause fréquente et importante de fragilisation de l'os et la perte osseuse s'avère précoce et sévère. C'est pourquoi à l'instauration de tout traitement au long cours à base de corticoïdes, on met en place à titre préventif une supplémentation en calcium et en vitamine D voire un traitement anti-résorptif.
- **L'ostéoporose post-chimiothérapie** : les chimiothérapies affectent toutes les cellules à métabolisme actif dont les ostéoblastes. De plus, dans les cancers hormonaux-dépendants (sein, utérus, ovaire), le principe de la thérapie est d'inhiber complètement la sécrétion d'œstrogènes car ce sont eux qui nourrissent la tumeur : les conséquences sont alors les mêmes que celles d'une ménopause précoce.

- **L'ostéoporose consécutive aux immunosuppresseurs** : les traitements anti-rejets administrés suite à une greffe (ciclosporine, etc.) sont souvent responsables d'une ostéoporose secondaire. C'est l'une des complications majeures des transplantations.

Ostéoporoses primitives	Ostéoporoses secondaires	
	<i>Consécutives d'une pathologie</i>	<i>Consécutives d'un traitement médicamenteux</i>
Ostéoporose postménopause	Ostéoporose post-diabète	Ostéoporose post-cortisonique
Ostéoporose masculine	Ostéoporose post-hyperPTH	Ostéoporose post-chimiothérapie
Ostéoporose sénile	Ostéoporose post-hyperthyroïdie	Ostéoporose consécutive aux immunosuppresseurs
	Ostéoporose post-hypogonadisme	
	Ostéoporose post-polyarthrite rhumatoïde	
	Ostéoporose post-malabsorption	
	Ostéoporose consécutive à une maladie inflammatoire chronique intestinale	

Tableau II. Tableau récapitulatif des différents types d'ostéoporose

2.2.4 Facteurs de risque de l'ostéoporose postménopausique

2.2.4.1 Les facteurs génétiques

L'ostéoporose est une maladie multifactorielle à laquelle participent des facteurs génétiques et de nombreux facteurs environnementaux. De rares maladies qui induisent une ostéoporose comme l'ostéogénèse imparfaite (cf chapitre 2.1.1. « Les maladies osseuses de l'enfant ») sont d'origine monogénique. La densité osseuse est fortement influencée par la composante génétique alors que le risque de fracture est quant à lui davantage influencé par l'environnement (chutes, etc.). Il est probable que de nombreux gènes participent à la modulation de la densité osseuse, même si l'existence d'un gène majeur est fortement suspectée. La constitution du capital osseux s'achève en fin de croissance, aux alentours de 20 ans. Le déterminisme du pic de masse osseuse est essentiellement d'ordre génétique comme cela a été prouvé chez les jumeaux homozygotes. Un historique familial de fractures est un facteur de risque important, surtout pour les fractures de la hanche (18).

2.2.4.2 Le processus physiologique du vieillissement et l'ostéopénie

La réduction de la masse osseuse avec l'âge, appelée aussi **ostéopénie**, est un phénomène universel et non pathologique en soi. Le tissu osseux se raréfie et se fragilise progressivement à cause de la diminution de sa densité mais le profil de la perte osseuse est différent pour l'os cortical et trabéculaire, et selon les os porteurs ou non. L'ostéopénie est un état précurseur de l'ostéoporose. Le diagnostic d'ostéopénie ne peut se faire qu'en mesurant la densité osseuse : on estime que jusqu'à 11% de baisse de la densité osseuse, il s'agit d'ostéopénie. Au delà, il s'agit d'ostéoporose. La fréquence de l'ostéopénie est d'autant plus grande que la femme est plus âgée (plus de 50% des femmes sont " ostéopéniques " après l'âge de 60 ans). Plus l'ostéopénie survient tôt, plus cela augmente le risque d'ostéoporose par la suite.

Il y a une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose avec l'âge mais une femme perd de l'os plus rapidement qu'un homme au même âge : une femme de 80 ans a cinq fois plus de risques de se fracturer la hanche qu'une femme de 50 ans ayant la même DMO. D'une manière générale, à âge égal, une femme perd de l'os plus rapidement qu'un homme(3;5;35).

Enfin, une ménopause précoce, avant 50 ans, est un facteur de risque majeur d'ostéoporose par rapport à une ménopause à l'âge normal car la dégradation osseuse commence alors à un âge plus jeune (**Fig.19**).

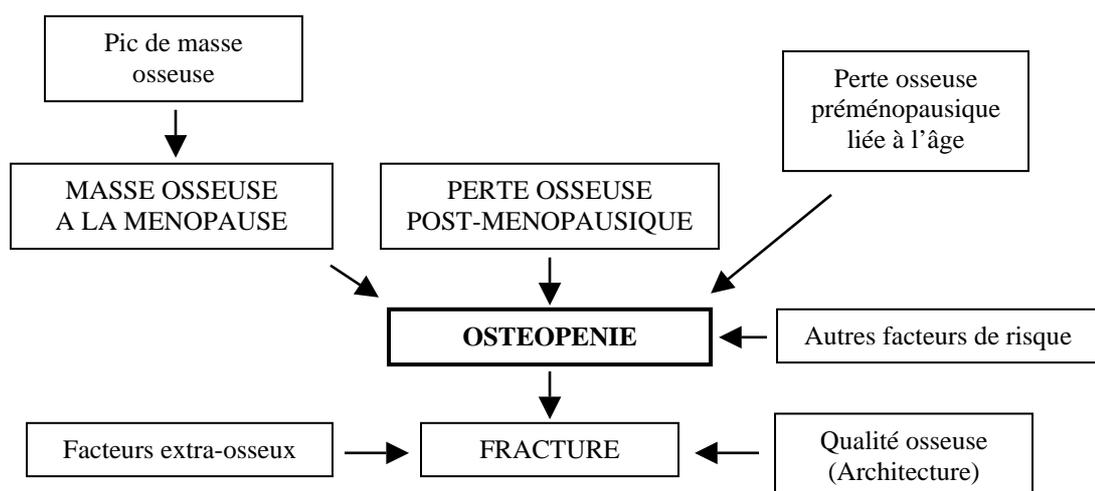


Figure 19. Physiopathologie des ostéoporoses (11)

2.2.4.3 Les antécédents de fractures

Les précédentes fractures chez une femme augmentent pour elle le risque d'en avoir de nouvelles car l'os reste fragilisé encore plusieurs années après la cicatrisation de l'os : en effet, au niveau d'une fracture ou d'une microfracture cicatrisée, on observe de l'os tissé, tissu fragile immature non lamellaire avec une disposition anarchique des fibres de collagène présent physiologiquement uniquement chez l'enfant. Le risque de fracture est quasiment doublé en présence d'une ancienne fracture, phénomène encore plus marqué pour les fractures vertébrales (4;33).

2.2.4.4 L'IMC

L'**Indice de Masse Corporelle (IMC)**, se définit par le rapport suivant :

$$\text{Poids (en kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (en m}^2\text{)}$$

La valeur de cet indice indique si la personne est maigre ($\text{IMC} < 18$), mince ($18 < \text{IMC} < 25$), ou en surpoids voire obèse ($\text{IMC} > 25$). L'IMC est associé de manière positive à la perte osseuse car chaque augmentation d'une unité de l'IMC est associée à une réduction de 5% du taux de perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale et du radius, et un IMC élevé protège contre les déformations vertébrales chez l'homme et la femme dans les populations européennes tout du moins. Une des explications chez la femme est que le tissu adipeux devient la principale source d'œstrogènes après la ménopause donc les personnes en surpoids produisent plus d'œstrogènes qui contribuent à limiter la perte osseuse (3;35).

Une autre théorie met en avant le fait que les personnes en surpoids forcent leur squelette à augmenter leur volume osseux pour supporter leur poids. Sans prôner les mérites de l'obésité, il faut donc éviter une maigreur excessive qui prédispose à des déformations vertébrales : si la différence est significative entre une personne ayant un IMC de 20 et un IMC de 25, rien n'a été par contre prouvé entre un IMC de 25 et un IMC de 30 (5).

2.2.4.5 Le mode de vie

2.2.4.5.1 Les carences nutritionnelles

Chez la personne âgée, les apports nutritionnels se réduisent (manque d'appétit, problèmes dentaires, etc.) et deviennent souvent insuffisants. On observe par ailleurs une diminution physiologique de l'absorption digestive. Ces deux phénomènes sont sources de carences en protéines, en calcium, et en vitamines C et D (**Fig.20**) (5).

L'anabolisme protéique diminue une fois les sécrétions d'œstrogènes tarées, d'où un déséquilibre du remodelage osseux en faveur de la résorption. Une carence en calcium peut également apparaître à cause d'une diminution de la fonction rénale qui produit alors moins de vitamine D, cofacteur indispensable à l'absorption du calcium. Une carence en vitamine D peut avoir aussi pour origine le manque d'exposition au soleil (selon la saison, la région, etc.), l'épaisseur et la pigmentation de la peau, une obstruction de la voie biliaire principale ou une malabsorption des graisses (la vitamine D liposoluble étant absorbée avec les sels biliaires). Un milliard de personnes sur terre seraient carencées dont la moitié des femmes ménopausées. Enfin, la vitamine C étant un cofacteur nécessaire dans la synthèse du collagène, le scorbut peut avoir des conséquences sur la qualité de l'os (5;25;33;37).

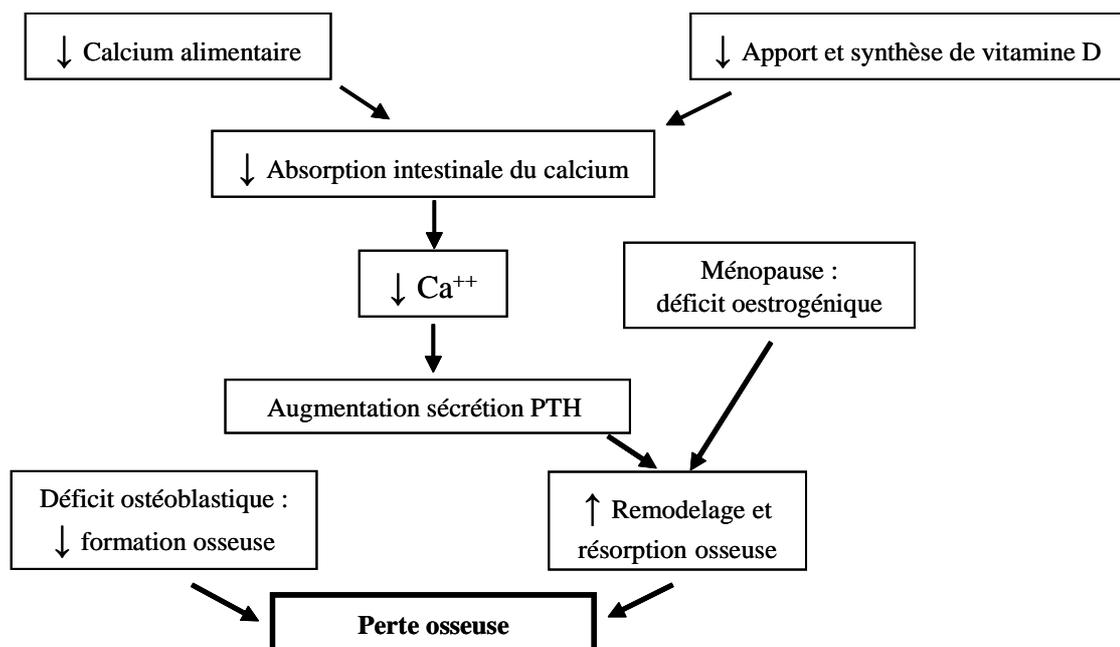


Figure 20. Modifications alimentaires et hormonales liées à l'âge conduisant à une perte osseuse (38)

2.2.4.5.2 Le manque d'activité physique

L'immobilisation prolongée (dans le cas d'une dystrophie musculaire, d'une tétraplégie, etc.) entraîne une perte osseuse rapide surtout au niveau des os porteurs (en une semaine, un patient alité peut perdre autant de masse osseuse qu'en une année). Maintenir une masse musculaire correcte est utile pour la santé de l'os, la contraction musculaire jouant un rôle dans la protection du squelette en postménopause. La pratique d'une activité physique en charges peu lourdes est recommandée : marche à pied prolongée, gymnastique ciblée sur les sites à risque fracturaire élevé (exemple : travail des fessiers) (4;35).

2.2.4.5.3 Le tabac et l'alcool

Les habitudes tabagiques et une consommation excessive d'alcool augmentent le risque d'être atteinte d'ostéoporose. Le tabac accélère le catabolisme des oestrogènes endogènes et exogènes donc diminue la DMO : la relation entre tabac et risque de fracture est dose-dépendant. L'alcool déprime les ostéoblastes et diminue l'ostéocalcine : le risque augmente à partir de plus de trois unités d'alcool par jour (il serait la principale cause d'ostéoporose masculine) (4;5;33).

2.2.4.6 FRAX[®], un outil d'évaluation du risque fracturaire

Un outil de calcul disponible sur Internet (39), FRAX[®], vient d'être développé par J.A. Kanis pour l'OMS (39;40) afin d'évaluer les risques de fracture ostéoporotique chez des personnes naïves de tout traitement antiostéoporotique. FRAX est un algorithme qui intègre les risques associés à l'ostéoporose, obtenu à partir de 12 études de cohorte réalisées durant les 20 dernières années et rassemblant quelques 60 000 patients issus de populations européennes, américaines, asiatiques et australiennes. Les facteurs de risque ont été choisis en fonction de leur facilité d'utilisation : ils sont pondérés dans l'algorithme en fonction de leur importance dans la survenue d'une ostéoporose. Parmi les plus influents, on trouve l'âge, le sexe, la DMO fémorale, les antécédents personnels de fracture et l'historique familial maternel de fractures ostéoporotiques, l'IMC et; dans les facteurs d'importance plus modérée se trouvent la consommation d'alcool et de tabac, les antécédents de traitement cortisonique au long cours et les ostéoporoses secondaires. Les résultats fournis (**Fig.21**) sont les probabilités sur dix ans d'avoir une fracture de la hanche ou une fracture ostéoporotique

majeure (fracture clinique de la colonne vertébrale, de l'avant-bras ou de l'épaule). L'objectif à terme de FRAX® dans la pratique clinique est d'aider le praticien de la manière la plus objective possible à évaluer le risque d'ostéoporose ou le risque de fracture pour un patient donné, ainsi que de déterminer le seuil à partir duquel un traitement est à envisager.

The screenshot shows the FRAX® calculator interface. At the top, it indicates 'Country: France' and 'Name / ID:'. Below this is a 'Questionnaire:' section with 12 items. Item 1 is 'Age (between 40-90 years) or Date of birth' with 'Age: 66' entered. Item 2 is 'Sex' with 'Female' selected. Item 3 is 'Weight (kg)' with '60' entered. Item 4 is 'Height (cm)' with '165' entered. Items 5-12 are binary questions: '5. Previous fracture' (No), '6. Parent fractured hip' (No), '7. Current smoking' (Yes), '8. Glucocorticoids' (No), '9. Rheumatoid arthritis' (No), '10. Secondary osteoporosis' (No), '11. Alcohol 3 more units per day' (No), and '12. Femoral neck BMD' with a 'T-score' of '-2.3'. A 'Calculate' button is visible. A red box on the right displays the results: 'BMD 22.0', 'The ten year probability of fracture (%) with BMD', 'Major osteoporotic 7.4', and 'Hip fracture 3.2'.

Figure 21. Exemple d'une page de calcul remplie de l'outil FRAX® (39)

2.2.5 Physiopathologie de l'ostéoporose postménopausique

2.2.5.1 Déséquilibre du remodelage osseux

A partir de 30 ans, même chez une femme en bonne santé, chaque cycle de remodelage osseux conduit à une petite perte nette d'os. De plus, en vieillissant, les apports en calcium s'amenuisent et la synthèse de la vitamine D, nécessaire à une meilleure absorption du calcium, diminue (car le rein fonctionne moins bien et produit plutôt du 24,25-dihydroxycholecalciferol, dérivé inactif de la vitamine D, que sa forme active, le 1,25-dihydroxycholecalciferol). Cette hypocalcémie entraîne un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de PTH dont la concentration se met à augmenter et avec elle, son activité ostéoclastique. On assiste donc à un déséquilibre de la balance « synthèse /dégradation de l'os » en faveur de la résorption osseuse : il y a plus d'os détruit que d'os formé (9;21).

2.2.5.2 Dégradation de l'architecture de l'os

La destruction de l'os touche à la fois l'os cortical (essentiellement dans le fémur) et l'os trabéculaire (essentiellement dans les vertèbres). L'os trabéculaire ayant un renouvellement cinq à huit fois plus rapide que l'os cortical, les répercussions sur l'architecture osseuse de l'os trabéculaire sont donc plus précoces et d'intensité plus importante que celles sur l'architecture de l'os cortical. La diminution de la masse osseuse est due soit à un amincissement des travées, sans diminution de leur nombre (phénomène dû à l'âge), soit à la perforation et à la disparition des travées les plus minces (phénomène lié à la ménopause), soit à l'association de ces deux phénomènes (**Fig.22**) (4;15;33).

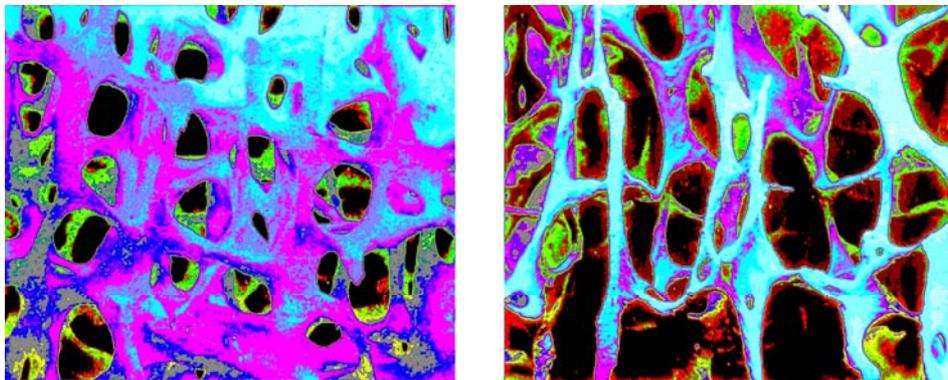


Figure 22. Travées osseuses normales (à gauche) et ostéoporotiques (à droite)

2.2.6 Conséquences de l'ostéoporose

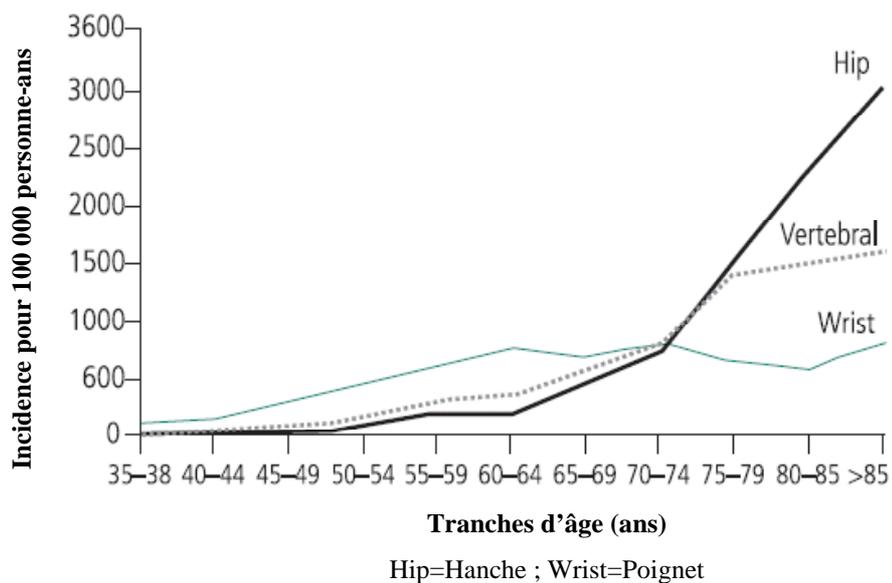
2.2.6.1 Apparition de nouvelles fractures

Cette fragilité osseuse augmente le risque de certaines fractures en cas de chute. Le risque de fracture ne dépend pas uniquement de la DMO, il est également influencé par des paramètres architecturaux incluant la taille et la forme de l'os, le remodelage osseux, la microarchitecture, l'accumulation de microfractures au cours de la vie et le degré de structure minéralisée ou collagénique de l'os (**Fig.11**).

Une patient ostéoporotique doit absolument éviter les chutes. Celles-ci peuvent être dues à un handicap moteur, à l'âge, à une mauvaise vue, à des troubles neuromusculaires, ou à des médicaments : il faut donc surveiller ces facteurs de risque et les corriger si possible. Malgré

cela, plusieurs essais cliniques ont montré que diminuer les chutes ne réduisait pas significativement le risque de fracture.

On distingue habituellement les fractures vertébrales des fractures périphériques. Les vertèbres sont principalement constituées d'os trabéculaire alors que les os longs (catégorie à laquelle appartiennent la hanche, le radius, le tibia) sont constitués principalement d'os cortical. Les fractures vertébrales touchent à la fois les lombaires et les dorsales et surviennent précocement chez la femme, dans les 10 à 15 ans suivant la ménopause. Le problème des fractures vertébrales est qu'elles augmentent le risque de faire par la suite de nouvelles fractures (**Graph.I**). Les fractures de l'humérus, de l'extrémité distale du radius et du poignet (fracture de Colles) surviennent surtout chez les femmes jeunes (55 ans) tandis que les fractures de la hanche et du col du fémur surviennent assez tard, après 75 ans (3;5;36).



Graphique I. Incidence des fractures ostéoporotiques chez les femmes en fonction de leur âge (41)

2.2.6.2 Morbi-mortalité de l'ostéoporose et impact sur la qualité de vie

Les fractures vertébrales et de la hanche sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité. La fracture de la hanche est la conséquence la plus grave de l'ostéoporose chez la personne âgée car elle augmente la morbidité, la mortalité et la perte d'autonomie (la plupart des décès suite à une fracture de la hanche survient dans les trois à six mois après l'événement, parmi lesquels 20 à 30% sont directement reliés à la fracture). Les fractures vertébrales, de la hanche, de l'avant-bras et de l'humérus impactent, dans des proportions

variables, la qualité de vie, la santé et les effets délétères qui durent encore plusieurs années après la fracture (la fracture du radius est douloureuse mais on en guérit assez bien alors qu'une fracture vertébrale en provoque souvent d'autres plus tard). La fracture vertébrale, souvent asymptomatique, provoque des douleurs aiguës dans le dos et a comme conséquence un tassement vertébral : cela explique pourquoi les personnes âgées rapetissent parfois pendant la vieillesse. Par ailleurs, une simple diminution de la taille (par fracture tassement de vertèbre) peut être associée à une mobilité réduite et à une compression des cages thoraciques et abdominales, source de comorbidités associées.

L'ostéoporose est la sixième maladie la plus invalidante en Europe, derrière entre autres les insuffisances pulmonaires et coronariennes, la maladie d'Alzheimer, l'arthrose, etc. Le handicap qu'elle provoque diminue l'espérance de vie des patients affectés (5;33).

2.2.7 Diagnostic de l'ostéoporose

Le but du diagnostic de l'ostéoporose est de fournir des informations pronostic sur le risque de fracture et de déterminer une référence de base (une *baseline**) pour contrôler l'évolution de la maladie, que le patient soit par la suite mis sous traitement ou non. Le bilan phosphocalcique est souvent normal, et les bilans biologiques ne sont donc d'aucun secours pour établir un diagnostic. Les antécédents de fractures du patient, l'étude des radiographies vertébrales et les avancées technologiques récentes (qui mesurent désormais la masse osseuse avec des techniques non invasives comme la densitométrie osseuse) permettent de poser le diagnostic (3;5;36).

2.2.7.1 Les antécédents de fractures

Un interrogatoire du patient permet de connaître ses antécédents de fractures. Chez une femme ménopausée, toute fracture doit évoquer une ostéoporose, surtout si le traumatisme causal est minime voire absent. Dans le cas de l'ostéoporose postménopausique, on observe principalement des fractures distales du radius, de la hanche et du col du fémur. Une diminution de la taille de quelques centimètres chez une personne âgée doit aussi attirer l'attention du médecin : cela peut être dû à d'anciennes fractures de la colonne passées inaperçues et qui ont conduit à un tassement des vertèbres (4;33).

2.2.7.2 L'évaluation radiographique des vertèbres

2.2.7.2.1 La radiographie aux rayons X

La radiographie est une technique d'examen non destructive, basée sur l'absorption différentielle des rayons X par chacun des composants du tissu étudié, et en fonction de l'épaisseur de chacun de ces composants. Cependant, il est impossible de calculer avec précision la part qui revient à l'os et aux tissus mous.

On distingue la *radiographie analogique conventionnelle*, basée sur l'utilisation de film classique, et la *radiographie numérisée* car on change le support de recueil : on remplace le film par des cristaux détecteurs, eux-mêmes reliés à un ordinateur qui permet de reconstituer l'image. Les fines différences d'absorption sont ainsi mieux décelées. La radiographie numérique a pris un essor important en France : elle facilite l'archivage et évite l'utilisation des produits chimiques servant au développement des films argentiques.

La radiographie permet de confirmer les fractures vertébrales et périphériques sur des sites ostéoporotiques (hanche, poignet, épaule, etc.). Comme les signes cliniques des fractures vertébrales sont souvent modérés (quelques douleurs) voire inexistants, une radiographie de l'ensemble du rachis dorsal et lombaire de face et de profil permet de visualiser une diminution de hauteur d'une vertèbre ou d'un de ses murs, un aspect aplati ou concave d'un plateau vertébral et d'apprécier un éventuel recul du mur postérieur. Il est utile de comparer des clichés d'anciennes radiographies avec des clichés plus récents pour voir l'évolution de la maladie. Si l'ancienneté de la fracture tassement de vertèbre visible sur la radio est incertaine, une scintigraphie osseuse met en évidence une hyperfixation si le tassement remonte à moins d'un an. En cas de doute sur une fracture vertébrale d'origine secondaire (notamment néoplasique), la réalisation de coupes scanographiques et/ou IRM (Imagerie à Résonance Magnétique) apporte des renseignements précieux (4).

2.2.7.2.2 Les techniques d'évaluation des fractures vertébrales

Actuellement, trois méthodes sont utilisées pour le diagnostic des fractures vertébrales en recherche clinique ou dans des études épidémiologiques (21) :

- **L'évaluation visuelle et qualitative des clichés** : cette méthode intègre une dimension qualitative uniquement qui permet d'éliminer les déformations vertébrales qui ne sont pas dues à des fractures (scoliose, arthrose). Une ostéoporose est suspectée sur une diminution apparente de la densité minérale osseuse des corps vertébraux, une perte des travées osseuses horizontales avec une accentuation des travées verticales, une fracture tassement de vertèbre et une augmentation de la biconcavité des vertèbres lombaires. Cependant, cela reste une méthode subjective car soumise à l'interprétation de l'examineur.
- **L'évaluation morphométrique quantitative des clichés (Fig.23)** : la morphométrie est une méthode quantitative pure. Les dimensions de chaque vertèbre sont mesurées objectivement grâce à un logiciel informatique (hauteur du mur postérieur, hauteur du mur antérieur et hauteur de la portion moyenne). On recherche une perte de hauteur de la vertèbre qui définit la fracture vertébrale. D'autres méthodes morphométriques calculent différents paramètres comme le ratio de compression (ha/hp_{+1}), le ratio de biconcavité (hm/hp) par rapport à une population de référence. La méthode quantitative pure présente l'inconvénient de détecter des pertes de hauteur sans faire la différence entre une fracture vertébrale et une déformation due à d'autres diagnostics différentiels. Si la méthode morphométrique est une méthode objective, elle est difficilement applicable dans la pratique quotidienne et exige de réaliser des clichés radiologiques très standardisés (distance fixe entre la source et la plaque, intensité du faisceau de rayon X standardisé, etc.).

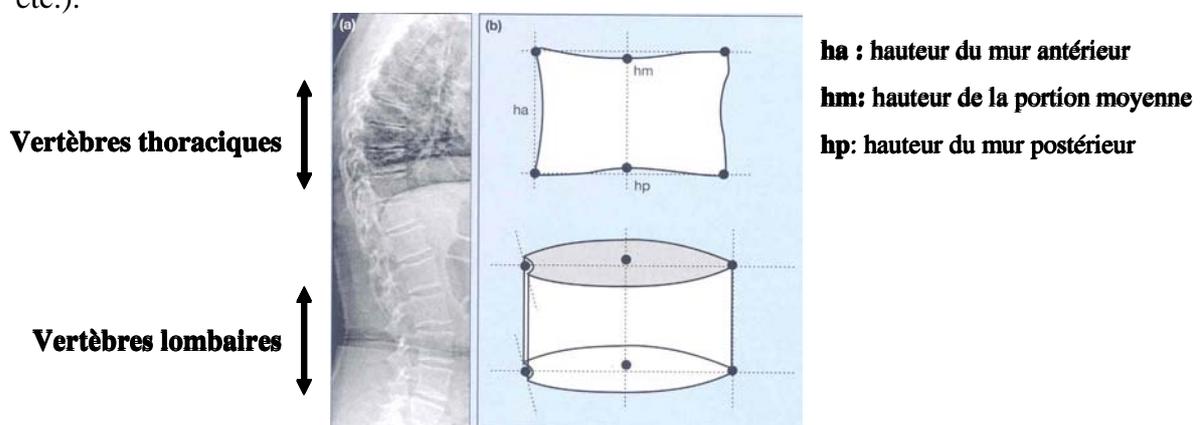
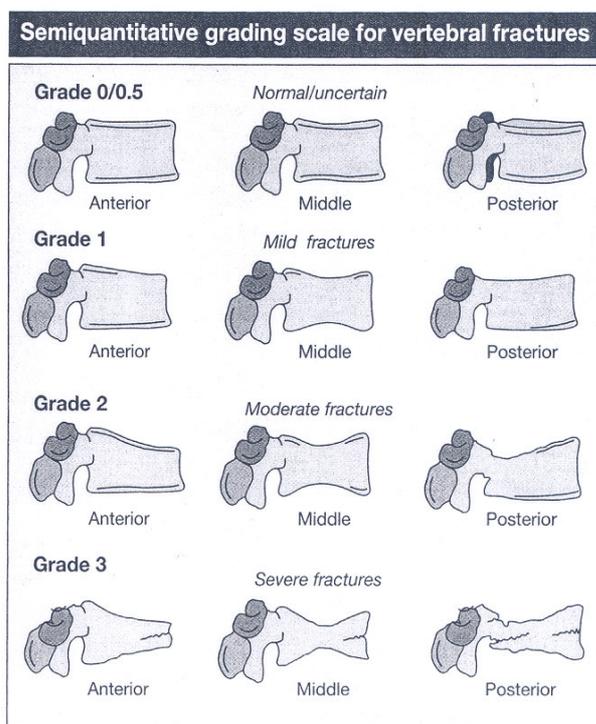


Figure 23. Evaluation morphométrique quantitative (21)

- **L'échelle de gradation semi-quantitative de Genant (Fig.24)** : cette méthode est probablement la plus utilisée. Chaque vertèbre de T4 à L4 est comparée visuellement (sans aucune mesure) à des schémas de référence, et classée selon un degré de déformation et selon un type de déformation (déformation cunéiforme si la vertèbre est atteinte sur la face antérieure, déformation biconcave si l'atteinte est centrale, déformation en galette si l'atteinte est globale). Avec cette méthode, la standardisation des clichés radiographiques n'est plus impérative puisqu'il n'est pas nécessaire de faire des comparaisons avec des mesures de référence. Cette méthode est reproductible et sa corrélation avec la méthode morphométrique est très satisfaisante.



La sévérité des fractures est déterminée en mesurant la diminution de la taille de la vertèbre et en évaluant visuellement le changement morphologique.

- **Grade 0** normal
- **Grade 0,5** vertèbre "limite"
- **Grade 1** réduction d'environ 20 à 25% de la hauteur antérieure, médiane et/ou postérieure, et une réduction de 10 à 20% de la surface vertébrale projetée
- **Grade 2** une réduction d'environ 25 à 40% de la hauteur antérieure, médiane et/ou postérieure, et une réduction de 20 à 40% de la surface vertébrale projetée
- **Grade 3** une réduction d'environ 40% ou plus de la hauteur antérieure, médiane et/ou postérieure, dans la surface vertébrale projetée

Figure 24. Echelle de gradation semiquantitative de Genant (42)

Il existe désormais une nouvelle méthode de détection des fractures vertébrales, actuellement en cours de développement : la « *Vertebral fracture Assessment* » (VFA) qui utilise la technique de l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (technique détaillée au chapitre 3.1.4.1.3.2.4. « "Vertebral Fracture Assessment" par la technique de DXA »). Les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes d'évaluation sont détaillées ci-dessous (**Tab.III**).

Méthode	Avantages	Inconvénients	Repro-ductibilité	Applications		
				Routine	Epidé-miologie	Essai clinique
Lecture visuelle	Simple	Subjective	Mauvaise	Oui	Non	Non
Analyse semi-quantitative de Genant	Simple Valeur prédictive du risque de fracture ultérieure démontrée Permet le diagnostic différentiel	Nécessite un lecteur expérimenté	Très bonne	Oui	Oui	Oui
Radio-morphométrie digitalisée	Mesure objective des hauteurs Valeur prédictive du risque de fracture ultérieure démontrée	Fastidieuse Ne permet pas de diagnostic différentiel	Bonne	Non	Oui	Oui si lecture qualitative associée
Analyse par absorptiométrie biphotonique	Mesure simultanée de la densitométrie osseuse Irradiation et coût moindre	Ne permet pas le diagnostic différentiel Mauvaise lisibilité en dorsal	Moyenne	Oui	Non	Non

Tableau III. Résumé des caractéristiques des différentes méthodes d'évaluation des fractures vertébrales ostéoporotiques (42;43)

Quelle que soit la méthode de détection utilisée, il faut définir au-delà de quelle perte de hauteur une déformation vertébrale correspond à une fracture vertébrale. Ce seuil est en général fixé à 20% de la hauteur vertébrale, soit une déformation de grade 1 dans la classification de Genant. Dans tous les cas, des clichés radiographiques anormaux doivent conduire à la réalisation d'une ostéodensitométrie (4).

2.2.7.3 Détermination de la densité minérale osseuse par la technique de DXA et calcul du T-score

La densité osseuse se définit comme la quantité de masse osseuse par unité de surface (g/cm^2) ou par unité de volume (g/cm^3). Elle est un déterminant majeur de la dureté de l'os et est prédictive du risque de fracture. Elle se mesure in vivo par des techniques d'absorptiométrie et permet de calculer le *T-score* qui pose le diagnostic d'ostéoporose et détermine la sévérité de la maladie (5).

2.2.7.3.1 L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (ou *Dual energy X-Ray Absorptiometry – DXA*) est la technique de référence qui permet de mesurer la DMO et de poser le diagnostic d'ostéoporose. C'est une technique non invasive utilisant des doses d'irradiation négligeables, et qui permet de calculer la densité des tissus traversés par deux rayons X d'énergie différente. Dans la technique biphotonique, les deux rayons étant facilement arrêtés - l'un par les tissus mous, l'autre surtout par les tissus calcifiés comme l'os - un logiciel de calcul peut, avec une reproductibilité de 1% sur le même individu et sur le même appareil, mesurer le contenu minéral osseux de la zone explorée.

Le patient est étendu sur une table. La source de rayons et leur détecteur balayent le rachis, la hanche, le poignet ou même le corps entier (**Fig.25, 26**). Toute densité en regard des tissus traversés peut fausser la mesure de la densité osseuse (calcification des vaisseaux, ostéophytes, produit de contraste, pièce métallique, bijou, etc.).

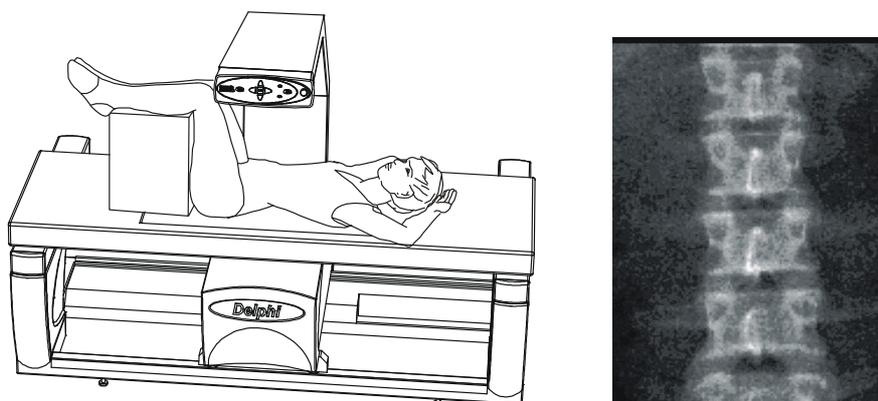


Figure 25. Acquisition d'un scanner de la colonne vertébrale par un densitomètre (43)

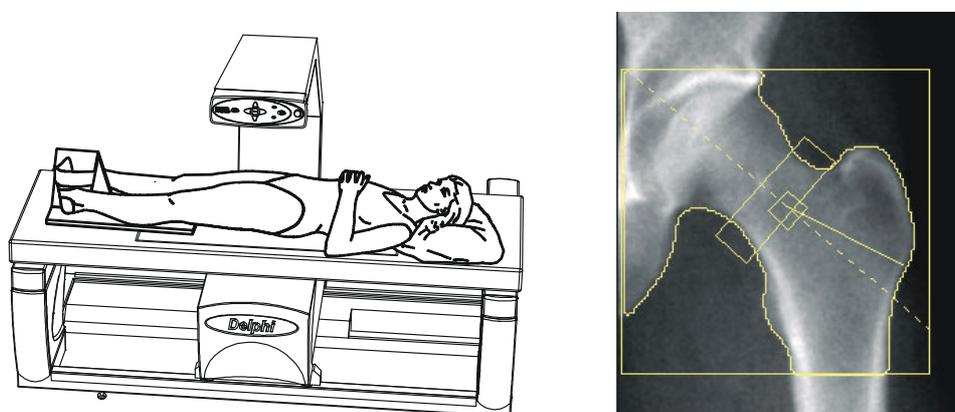


Figure 26. Acquisition d'un scanner de la hanche par un densitomètre (43)

2.2.7.3.2 La densité minérale osseuse et le calcul du T-score

Selon l’OMS, la définition opérationnelle de l’ostéoporose postménopausique se base sur la mesure de la DMO qui se calcule soit au niveau de la hanche, soit au niveau vertébral, soit, encore mieux, au niveau des deux sites mais la prédiction de fractures n’est pas améliorée par l’utilisation de plusieurs sites (3).

La base de données qui sert de référence mondiale pour les mesures de la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral et de la hanche totale chez des hommes et des femmes âgées de 20 à 29 ans provient du **NHANES III** (le *National Health And Nutrition Examination Survey III*) (3). Le NHANES est une étude nationale conduite périodiquement par le Centre National des Statistiques de Santé et le Centre pour la Prévention et le Contrôle des Maladies pour évaluer la santé et l’état nutritionnel des personnes non institutionnalisées aux Etats-Unis. NHANES III est la troisième étude de ce genre, conduite entre 1988 et 1994 : étaient éligibles pour cette étude sur la DMO tous les hommes et toutes les femmes (non enceintes) de plus de 20 ans à moins qu’ils n’aient eu précédemment les deux hanches fracturées ; environ 15000 personnes ont été recrutées (44).

La DMO suit une distribution normale chez l’adulte jeune, quelle que soit la technique utilisée. En vertu de cette distribution normale, le **T-score** représente l’écart qui existe entre la densité osseuse chez un patient et la densité osseuse théoriquement normale d’une adulte jeune du même sexe (population de référence) à condition que cette mesure ait été effectuée au même endroit du squelette (soit au niveau des vertèbres lombaires, de la hanche totale ou du col fémoral). Il s’exprime en écart type (en anglais *standard deviation* ou SD) : cela réduit les problèmes associés aux différences d’étalonnage entre les densitomètres.

La moyenne du T-score est arbitrairement 0, il est défini par la formule suivante :

$$\mathbf{T\text{-score} = (X - m) / SD}$$

X : valeur de DMO chez le sujet considéré

m : moyenne de DMO chez les sujets jeunes

SD : écart-type des valeurs de DMO des sujets jeunes

L'OMS et l'IOF (*l'International Osteoporosis Foundation*, une organisation non gouvernementale qui fait référence en matière de prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose) ont posé quatre catégories diagnostics chez la femme ménopausée de type caucasien en fonction des résultats du T-score (**Tab.IV**) (3;45) :

Catégories diagnostiques	Densité osseuse (T-score)
Normale	T-score $\geq -1,0$
Ostéopénie	$-2,5 < \text{T-score} < -1,0$
Ostéoporose établie préfacturaire	T-score $\leq -2,5$
Ostéoporose sévère	T-score $\leq -2,5$ et présence de fracture(s)

Tableau IV. Catégories diagnostiques de l'ostéoporose (3)

Malgré tout, la DMO seule a également une valeur prédictive de fracture : plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une large proportion de fractures surviennent chez des femmes qui ont un T-score supérieur à $-2,5$. Il faut donc associer les valeurs de DMO aux facteurs de risque pour fournir une évaluation globale du risque de fracture et définir les patients qui ont besoin d'un traitement. De plus, la DMO peut être augmentée artificiellement au niveau d'anciens sites de fractures. Parallèlement, avoir une DMO normale ne veut pas dire qu'il n'existe pas de risque de fracture, cela veut seulement dire que ce risque diminue. Si cette norme est bien validée chez la femme ménopausée, les interprétations chez la femme non ménopausée, l'homme et l'enfant ne sont que des extrapolations (3;4;33).

2.2.8 Les traitements actuellement disponibles

Les avancées technologiques récentes permettent désormais de mesurer la masse osseuse avec des techniques non invasives, ce qui a conduit à une augmentation du nombre de personnes traitées. La finalité d'un traitement ostéoporotique est d'augmenter significativement la densité de l'os (mesurée au travers de la DMO) et de diminuer l'incidence des fractures. Bien que la prise en charge de l'ostéoporose doive mettre l'accent sur la prévention de la première fracture, le traitement d'un grand nombre de femmes récemment ménopausées n'est pas économiquement raisonnable, étant donnée la faible incidence, à court terme, des fractures dans cette population. Pour définir les patients qui ont besoin d'un traitement, il faut évaluer globalement la probabilité de fracture en associant les valeurs de DMO aux autres facteurs de

risque (33). L'OMS a établi des catégories d'intervention pour les traitements disponibles (3):

- **prévention** globale de l'ostéoporose **chez des individus en bonne santé** (c'est-à-dire maintien ou augmentation de la masse de l'os et sa solidité)
- **prévention** de l'ostéoporose **chez des patients ostéopéniques**
- **traitement** de l'ostéoporose pour **réduire l'incidence des fractures**
- **traitement** de l'ostéoporose établie sévère pour **éviter la survenue de nouvelles fractures** chez des patients ayant des antécédents de fractures, et pour prévenir la comorbidité associée

Deux indications thérapeutiques ont été retenues pour figurer dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments antiostéoporotiques :

- **prévention de l'ostéoporose** chez la femme ménopausée ayant un risque accru de fracture
- **traitement de l'ostéoporose** si l'efficacité anti-fracture a été démontrée et qu'elle n'entraîne pas d'effet délétère sur d'autres sites osseux

2.2.8.1 Les traitements préventifs : correction des carences en calcium et en vitamine D

Toutes les stratégies de traitement de l'ostéoporose doivent commencer par une normalisation des statuts en calcium et en vitamine D. La prévention primaire de l'ostéoporose, en amont de la maladie, a pour but de maintenir le pic de masse osseuse à son niveau le plus élevé (afin de limiter la perte osseuse à la ménopause, de prévenir l'apparition de la maladie et de retarder l'apparition de fractures) en évitant les carences en calcium et en vitamine D.

Pour éviter les carences en calcium, les produits laitiers ainsi que les eaux minérales permettent d'avoir une ration calcique suffisante pour couvrir les pertes de l'organisme (estimée à environ 400 mg/j). L'apport conseillé est de 1500 mg/j pour les hommes et femmes de plus de 65 ans. En ce qui concerne les carences en vitamine D, une alimentation variée et une exposition normale au soleil doivent suffire. L'apport conseillé est de 800 à 1000 Unités Internationales (UI)/jour chez le sujet âgé. Les apports en vitamine D et en calcium sont liés

puisque la première influence l'absorption intestinale du deuxième. L'apport protéique doit être suffisant pour éviter la fonte musculaire qui augmente le risque de chute.

Le problème de l'apport de calcium par l'alimentation est qu'il s'accompagne souvent d'apports lipidiques et glucidiques supplémentaires et inutiles (fromages, spécialités laitières). De plus, pour les apports en vitamine D, il est difficile de doser le niveau d'exposition au soleil d'une personne. Le choix du traitement médicamenteux se révèle donc plus facile pour standardiser les apports, notamment lors d'un essai clinique. Dans tous les cas, si les conseils diététiques sont souvent suffisants avant 65 ans, un apport médicamenteux s'avère généralement indispensable passé cet âge en traitement d'appoint (4;37;46).

Le calcium est administré tel quel par voie orale sous forme de comprimés journaliers alors que pour la supplémentation en vitamine D, on utilise plutôt ses métabolites actifs. Parmi les formes commercialisées, on trouve de la vitamine D2, D3 ou des dérivés hydroxylés sous forme d'ampoules buvables trimestrielles mais l'utilisation de la vitamine D3 est souvent celle qui est préférée car elle a une meilleure biodisponibilité. Il existe des associations calcium-vitamine D commercialisées à dose fixe dans une même forme galénique (sachet ou comprimé) en traitement préventif des fractures non vertébrales.

Il faut rester vigilant quant à l'apparition d'un surdosage en calcium car l'hypercalcémie est tout aussi néfaste que l'hypocalcémie (risque de formation de lithiases rénales ou urinaires, reflux gastro-oesophagien, etc.), ou d'un surdosage en vitamine D qui provoque une hypercalcémie et une hypercalciurie. Une supplémentation en vitamine D seule ne semble diminuer que marginalement le risque de fracture ; par contre le calcium associé à la vitamine D réduit de 25% le risque de fracture chez les sujets âgés carencés, notamment en institution (34;37).

2.2.8.2 Traitements curatifs

Plusieurs classes de molécules avec des mécanismes d'action différents ont été approuvées dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique : les bisphosphonates, les SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators* ou modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs oestrogéniques), le téraparatide, le ranélate de strontium, la calcitonine, etc (**Tab.V**). Plusieurs de ces traitements ont également été approuvés ou sont actuellement en

cours d'évaluation clinique dans le traitement de l'ostéoporose masculine, de l'arthrose et de la consolidation de fractures (5;33).

2.2.8.2.1 Traitements anti-résorptifs

2.2.8.2.1.1 Les bisphosphonates

Les traitements anti-résorptifs sont les bisphosphonates (BP). Ce sont des **analogues du pyrophosphate**. Une grande variété de bisphosphonates a été synthétisée : la puissance de chacun dépend de la longueur et de la structure de la chaîne latérale de la molécule. Les BP ont une forte affinité pour l'apatite de l'os, réduisent la fréquence des phases d'activation des ostéoclastes et augmentent leur apoptose, réduisant ainsi la résorption de l'os mais sans effet direct sur la formation osseuse. Néanmoins, comme il existe un rétrocontrôle des ostéoclastes sur les ostéoblastes et que, dans le cas d'un traitement par BP, la résorption osseuse est complètement inhibée, la formation osseuse va être à son tour inhibée. L'os est « gelé » et donc de moins bonne qualité (5).

On distingue les bisphosphonates de première génération (l'**étidronate** par exemple, utilisé dans l'ostéoporose avec une prise orale par jour mais il y a une risque d'ostéomalacie avec cette molécule car elle a un effet inhibiteur de la minéralisation de l'os), de deuxième génération (l'**alendronate** (47-49) et le **risedronate** (50;51), plus puissants, utilisés aussi dans l'ostéoporose par voie orale mais de manière hebdomadaire) et ceux de troisième génération (comme le **zolédrone** (52) et l'**ibandronate** (53), encore plus puissants, utilisés uniquement en intra-veineux, dans une formulation mensuelle pour les hypercalcémies néoplasiques, les ostéolyses malignes, les myélomes et dans une formulation annuelle ou trimestrielle pour l'ostéoporose, respectivement pour le zolédrone et l'ibandronate).

L'absorption digestive des BP peut être annulée en présence d'ions divalents (surtout le calcium des produits lactés) donc leur administration doit se faire au lever, 30 min avant de manger, et en position debout pour éviter des effets indésirables de type oesophagite. L'alendronate et le risedronate sont les plus utilisés en traitement de première intention pour la prévention primaire ou secondaire de l'ostéoporose postménopausique : ils réduisent de 50% le risque de fracture vertébrale et périphérique (34).

2.2.8.2.1.2 La calcitonine

La calcitonine ralentit la résorption osseuse en inhibant l'action des ostéoclastes. Elle augmente modestement la DMO au niveau lombaire et réduit le risque de fracture vertébrales mais les résultats sont discutables. Ce polypeptide a été proposé pour la prévention de la perte de l'os trabéculaire chez des femmes récemment ménopausées, mais rien n'a encore été documenté en ce qui concerne l'os cortical.

Le médicament est administré par voie parentérale (sous-cutané, intramusculaire, intraveineuse ou nasale). La calcitonine humaine de synthèse et la calcitonine de saumon (qui est environ 50 fois plus active que la calcitonine humaine) sont commercialisées. Actuellement dans le cadre de l'ostéoporose, la calcitonine ne possède plus l'AMM que dans un cadre préventif de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes (33;54;55).

2.2.8.2.2 Traitement stimulant la formation osseuse : le tériparatide

Le tériparatide est un **analogue de la parathormone (PTH)** : il est commercialisé soit sous la forme correspondant à la séquence active de la PTH humaine (polypeptide de 34 acides aminés) soit sous la forme entière inactive (polypeptide de 84 acides aminés). Comme la PTH physiologique, c'est un agent ostéoformateur (il augmente le nombre et l'activité des ostéoblastes) qui réduit de 65% le risque de fracture vertébrale et de 53% le risque de fracture périphérique, l'effet se maintenant plus de 30 mois après l'arrêt du traitement.

L'administration se fait par injection sous-cutanée une fois par jour pendant un maximum de 18 mois car une sécrétion à long terme de PTH, comme dans l'hyperparathyroïdisme, a des effets délétères sur l'os, en particulier sur l'os cortical. Il possède une indication dans l'ostéoporose postménopausique avérée quand l'affection est sévère et que la réponse aux bisphosphonates ou autres traitements de première intention est insuffisante : ce n'est pas un traitement de première intention. Actuellement, une forme recombinante de la PTH produite par génie génétique est en cours d'essais cliniques chez la femme ménopausée (5;34;56).

2.2.8.2.3 Traitements à double action, anti-résorptive et ostéoformatrice

2.2.8.2.3.1 Le ranélate de strontium

Le ranélate de strontium est un nouvel anti-ostéoporotique qui vient d'être récemment développé. Il combine une activité antirésorptive avec une activité ostéoformatrice. Nous détaillerons ce produit et son mode d'action au chapitre 2.2.8.3. « Exemple d'un traitement : le ranélate de strontium ». Le ranélate de strontium est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique en première intention dans la majorité des pays où il est commercialisé. Il réduit de 41% le risque de fracture vertébrale (57) et de 36% le risque de fracture de la hanche (58). La posologie est d'une prise orale par jour le soir. L'absorption digestive peut être annulée en présence d'ions divalents (surtout le calcium dans les produits lactés) donc, pour une meilleure biodisponibilité, l'administration doit se faire 2h après le dîner (33).

2.2.8.2.3.2 Le denosumab

Le denosumab est une molécule actuellement testée en essais cliniques de phase III et devrait obtenir prochainement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). C'est un anticorps monoclonal humain ayant une haute affinité et spécificité pour RANK-L et agissant de manière similaire à OPG (ostéoprotégérine) en neutralisant donc l'activité de RANK-L (mécanisme de RANK, RANK-L, OPG détaillé au chapitre 1.3.4. « Régulation du remodelage osseux »). Il agit de la même manière que le ranélate de strontium. Les premiers résultats montrent une augmentation de la DMO au niveau des vertèbres, du fémur et du radius, associée à une diminution de la résorption osseuse (suppression des marqueurs osseux sériques). Il a également montré des effets positifs dans le cancer du sein. Le denosumab est administré par injection sous-cutanée (20).

2.2.8.2.4 Autres traitements ayant une activité anti-ostéoporotique

2.2.8.2.4.1 Les SERM

Les SERM font partie d'une classe pharmacologique à part entière. Selon leur tissu cible, ils se comportent comme des **agonistes** ou des **antagonistes oestrogéniques**. Par exemple, les SERM sont des agonistes au niveau l'os (d'où leur effet anti-ostéoporotique en « remplaçant » les oestrogènes physiologiques) mais sont des antagonistes oestrogéniques au niveau de l'utérus et du sein (d'où leur effet préventif sur le cancer du sein). Ils sont cependant sans effet sur les autres symptômes ménopausiques dont les bouffées de chaleur.

Parmi cette classe pharmacologique, on trouve le raloxifène, déjà commercialisé, et le lasofoxifène, actuellement en cours d'évaluation en étude de phase III (59). Le raloxifène réduit de 50% le risque de fracture vertébrale (rien n'a par contre été démontré au niveau de la hanche). Il est utilisé en traitement de première intention dans l'ostéoporose postménopausique avec une prise journalière (5;34;36;60;61).

2.2.8.2.4.2 Le traitement hormonal substitutif

Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) **remplace les oestrogènes** qui ne sont plus synthétisés par l'organisme à partir de la ménopause. Le THS est soit une association d'oestradiol à un progestatif de synthèse (dihydrogestérone, médroxyprogestérone, noréthistérone, etc.) qui contrebalancent les effets délétères des oestrogènes, soit un progestatif seul. Il réduit significativement l'accélération du remodelage osseux et prévient la perte osseuse à tous les sites indépendamment de l'âge et de la durée du traitement. Mis en place au moment de la ménopause, il a une action préventive démontrée sur le risque de fracture vertébrale de 30% mais le même effet n'a pas vraiment été prouvé au niveau de la hanche (36;62).

Même s'il a été très utilisé pendant ces dernières décennies, son intérêt a depuis été revu à la baisse car il a été prouvé que parallèlement il augmentait significativement les risques de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires. Un THS à faible dose est désormais indiqué

uniquement dans le traitement des symptômes climatiques de la ménopause pour des durées limitées à trois ans maximum (33).

		Forme galénique	Posologie	Effets indésirables
<i>Calcium</i>		Comprimé/Suspension buvable	1 à 1,5g/jour	Constipation Hypercalcémie
<i>Vitamine D3</i>		Ampoule buvable	200 000 UI tous les 6 mois	aucun
Biphosphonates (BP)	<i>Alendronate</i>	comprimé	10mg/jour ou 70mg/semaine prise le matin à jeun debout supplémentation en Calcium et Vitamine D	Réactions oesophagiennes Ostéonécrose de la mâchoire
	<i>Risédrone</i>	comprimé	5mg/jour ou 35mg/semaine prise le matin à jeun debout supplémentation en Calcium et Vitamine D	Réactions oesophagiennes Ostéonécrose de la mâchoire
	<i>Zoledronate</i>	Solution injectable IV	Une perfusion de 5mg une fois par an supplémentation en Calcium et Vitamine D	Réactions oesophagiennes Ostéonécrose de la mâchoire
	<i>Ibandronate</i>	Solution injectable IV	150mg per os une fois par mois ou une perfusion trimestrielle de 3mg supplémentation en Calcium et Vitamine D	Réactions oesophagiennes Ostéonécrose de la mâchoire
<i>Tériparatide</i>		Solution injectable SC	20µg/jour pendant 18 mois au maximum sur toute une vie supplémentation en Calcium et Vitamine D	Nausées Vertiges Hypercalcémies
<i>Ranélate de strontium</i>		Suspension buvable	2g/jour au coucher supplémentation en Calcium et Vitamine D	Diarrhées Dermatites
<i>Denosumab</i>		Injection SC	Une injection de 60mg/6 mois	Infection du tractus respiratoire supérieur Arthralgie
SERM	<i>Raloxifène</i>	Comprimé	60mg/jour Prise journalière supplémentation en Calcium et Vitamine D	Bouffées de chaleur Accident thromboembolique veineux
THS	<i>Estradiol</i>	Comprimé Patch Crème	Uniquement chez des femmes dont la ménopause est confirmée En association à un progestatif 1mg/jour pendant une durée maximum de 3 ans	Accident thromboembolique veineux Cancer du sein et de l'endomètre AVC, infarctus du myocarde

Tableau V. Forme galénique, posologie et effets indésirables des molécules disponibles en 2009 dans le traitement de l'ostéoporose (34)

D'un point de vue réglementaire, il faut spécifier si, lors des essais cliniques, l'efficacité de la molécule a été prouvée au niveau du squelette axial (vertèbres), au niveau du squelette appendiculaire (hanche ou autre site non-vertébral), ou aux deux niveaux (**Tab.VI**) (36).

		Efficacité sur le risque de fracture vertébrale		Efficacité sur le risque de fracture de la hanche	
		Ostéoporose	Ostéoporose confirmée*	Ostéoporose	Ostéoporose confirmée*
BP	<i>Alendronate</i>	+	+	NA	+ (hanche comprise)
	<i>Risédroxate</i>	+	+	NA	+ (hanche comprise)
	<i>Ibandronate</i>	NA	+	NA	+**
	<i>Zolédroxate</i>	+	+	NA	NA
THS	<i>Estradiol</i>	+	+	+	+
SERM	<i>Raloxifène</i>	+	+	NA	NA
<i>Tériparatide</i>		NA	+	NA	+
<i>Ranélate de strontium</i>		+	+	+ (hanche comprise)	+ (hanche comprise)

NA : pas de preuve disponible

+ : molécule ayant prouvé son efficacité

* : femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale

** : analyse post-hoc sur un sous-groupe de patientes

Tableau VI. Efficacité antifracturaire des molécules utilisées le plus fréquemment actuellement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (données issues d'essais cliniques randomisés chez des patientes recevant une supplémentation en calcium et vitamine D) (5)

2.2.8.3 Exemple d'un traitement : le Ranélate de Strontium

2.2.8.3.1 Molécule

Le ranélate de strontium est un sel contenant deux atomes de strontium stable. Le strontium (Sr^{2+}) appartient à la famille des alcalinoterreux, il a une similarité de structure avec le calcium. Tous les deux sont des cations divalents, très proches dans la classification périodique des éléments. Le strontium présente un tropisme osseux important et peut en partie prendre la place du calcium dans l'os. Il est adsorbé à la surface du cristal et n'intègre les cristaux d'hydroxyapatite en substituant les atomes de calcium qu'à raison d'un pour dix : par conséquent, cela ne modifie pas les propriétés du cristal (1). De plus, le strontium est présent à l'état de traces dans l'os physiologique. Il a une demi-vie de 25 ans (15).

Par ailleurs, l'acide ranélique a été choisi parmi d'autres sels car il agit comme un transporteur et permet une meilleure absorption intestinale du strontium (63).

2.2.8.3.2 Dualité du mécanisme d'action

Plusieurs études ont montré que le ranélate de strontium inhibe la résorption de l'os mais qu'en même temps, il stimule sa formation, suggérant que cette molécule peut découpler le processus de remodelage osseux avec un rééquilibrage en faveur de l'ostéof ormation. D'une manière générale, il augmente la formation osseuse en stimulant la réplication des précurseurs ostéoblastiques, en agissant sur leur différenciation cellulaire en ostéoblastes et en augmentant l'activité des ostéoblastes et des ostéocytes (63).

Comme cela a été détaillé au chapitre 1.3.4. « Régulation du remodelage osseux », le calcium stimule la formation de l'os en se fixant sur les récepteurs sensibles au calcium (CaSR) situés à la surface des ostéoblastes (ce qui active la prolifération ostéoblastique) et empêche la dégradation de l'os en se fixant également sur les CaSR situés à la surface des ostéoclastes, (ce qui active leur apoptose). Le ranélate de strontium a lui aussi la possibilité de se fixer sur les récepteurs CaSR des ostéoblastes et des ostéoclastes et potentialise ainsi les effets du calcium en agissant par des voies de signalisation différentes (**Fig.27**) (24).

En effet, en se fixant sur le CaSR, le ranélate de strontium stimule la prolifération des ostéoblastes et stimule la production d'OPG par les ostéoblastes. Le ranélate de strontium induit l'expression d'un facteur de transcription associé à la différenciation des ostéoblastes, Runx2, à un stade précoce de la différenciation des cellules stromales de la moelle osseuse et de la différenciation des préostéoblastes. Par contre, il n'a aucun effet sur la différenciation en ostéoblastes matures car celle-ci n'est pas induite par Runx2 mais par Ostérix, un autre facteur de transcription. Le ranélate de strontium augmente la formation du nodule osseux et la minéralisation de l'os : il est plus efficace lorsqu'il agit sur des cellules stromales que quand il agit sur des ostéoblastes secondaires (agit plus rapidement et à des concentrations plus faibles) (64).

Par ailleurs, la résorption osseuse est dépendante de la cytokine RANK-L, que ce soit à l'état physiologique ou physiopathologique. Lorsque les ostéoblastes sont trop nombreux, ces derniers exercent un rétrocontrôle négatif en sécrétant RANK-L qui, en se fixant sur le récepteur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques, stimule la différenciation du syncytium des préostéoclastes, provoque la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes, inhibe les intégrines qui permettent à l'ostéoclaste de se fixer à la surface de

l'os et inhibe le cytosquelette indispensable à la progression de l'ostéoclaste sur le front de résorption. Mais les effets cataboliques de RANK-L peuvent être prévenus par le récepteur OPG : ainsi, lorsqu'il n'y a pas assez de formation osseuse, les ostéoblastes sécrètent OPG qui va fixer RANK-L et empêcher ainsi sa fixation sur RANK. L'activité ostéoclastique dépend donc en partie de la balance relative entre RANK-L et OPG. Lorsque le ranélate de strontium se fixe sur les récepteurs CaSR des ostéoclastes, cela stimule également l'expression d'OPG. OPG se fixe alors sur RANK-L à la place de RANK et empêche ainsi la formation du complexe RANK /RANK-L (24;65).

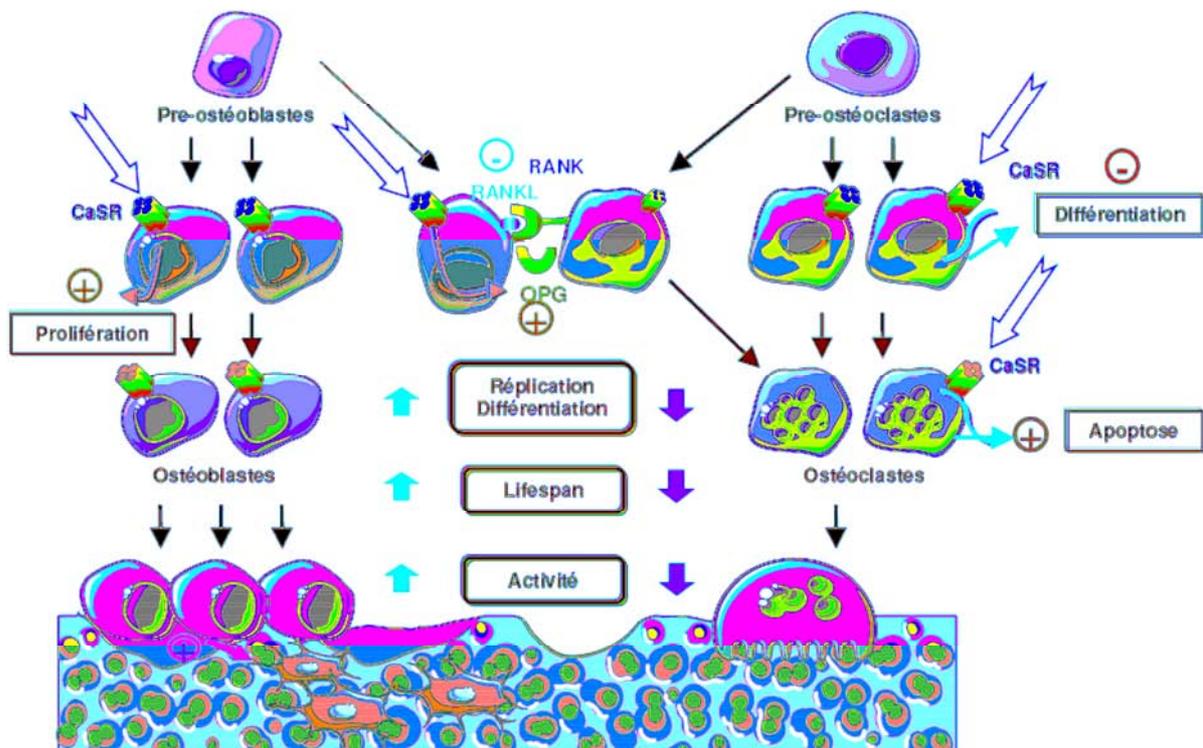


Figure 27. Schéma récapitulatif de la dualité du mécanisme d'action du ranélate de strontium. L'activation des récepteurs Calcium Sensing Receptors (CaSR) situés sur les ostéoblastes et sur les ostéoclastes se fait grâce à la fixation de calcium. Les CaSR activés stimulent la prolifération des ostéoblastes et la production d'ostéoprotégérine (OPG) par les ostéoblastes. En parallèle, ils inhibent la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes et activent l'apoptose des ostéoclastes. Le ranélate de strontium peut également se fixer sur les CaSR des ostéoblastes et des ostéoclastes (grâce à sa similarité de structure avec le calcium), potentialisant les effets du calcium en agissant par des voies de signalisation différentes. Par ailleurs, lorsque les ostéoblastes deviennent trop nombreux, ils exercent un rétrocontrôle négatif en sécrétant la cytokine RANK-L qui se fixe sur le récepteur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques. Ces derniers vont alors se différencier en préostéoclastes puis en ostéoclastes. Inversement, lorsqu'il n'y a pas assez de formation osseuse, les effets cataboliques de RANK-L peuvent être prévenus par le récepteur OPG (sécrété par les ostéoblastes) qui a une structure similaire à RANK : OPG va fixer RANK-L et empêcher ainsi sa fixation sur RANK. L'activité ostéoclastique dépend donc en partie de la balance relative entre RANK-L et OPG. OPG se fixe alors sur RANK-L à la place de RANK et empêche ainsi la formation du complexe RANK- RANK-L. Or, lorsque le ranélate de strontium se fixe sur les récepteurs CaSR des ostéoclastes, cela stimule l'expression d'OPG (24;65).

TROISIEME PARTIE

LA RELECTURE CENTRALISEE DES DONNEES

D'EFFICACITE D'UN ESSAI CLINIQUE DE

PHASE III DANS L'OSTEOPOROSE : INTERET

ET DESCRIPTION

3.1 Les essais cliniques* : étapes du développement d'un médicament antiostéoporotique en phase III

3.1.1 Définition du développement clinique

Le développement clinique consiste à concevoir, mettre en place, suivre et conclure des études en quatre phases réglementairement définies (I, II, III, IV) sur :

- de nouveaux médicaments souhaitant obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'homme, après l'obtention des prérequis réglementaires suite aux études chez l'animal
- des médicaments déjà sur le marché, à la recherche d'une extension d'AMM

Le développement clinique a quatre finalités : médicale (répondre à un besoin de santé publique non couvert), scientifique (améliorer les connaissances), réglementaire (répondre aux demandes des autorités de santé) et enfin marketing (arguments de vente).

Les objectifs, la population ainsi que la méthodologie de chaque phase du développement préclinique et clinique sont détaillés dans le tableau ci-dessous (**Tab.VII**) (6).

	Objectifs	Population	Méthodologie
Essais précliniques	<ul style="list-style-type: none"> Etude de la molécule chez l'animal - pharmacologie (mode d'action et cinétique) - toxicologie 	<ul style="list-style-type: none"> - In vivo : animaux (rongeurs, non-rongeurs) - In vitro : cultures cellulaires 	Etudes de : <ul style="list-style-type: none"> - mutagenèse - cancérogenèse - tératogenèse - etc. Extrapolation à partir des modèles animaux sur des modèles humains
Essais cliniques de phase I	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité d'emploi de la molécule et profil de tolérance - Pharmacocinétique - Pharmacodynamie 	<ul style="list-style-type: none"> - Humains - Volontaires sains - Une dizaine de personnes 	<ul style="list-style-type: none"> - Essai non comparatif - Augmentation progressive de la dose jusqu'à la Dose Maximale Tolérée (DMT) - Valable pour tous les médicaments sauf les anticancéreux (trop toxiques)
Essais cliniques de phase II	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Phase IIa</i> : recherche de la posologie adéquate, et de la forme galénique optimale - <i>Phase IIb</i> : préciser les indications potentielles du produit 	<ul style="list-style-type: none"> - Humains - Malades - Quelques dizaines de patients 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude comparative ou non - Relation effet-dose pour trouver la dose adéquate - Détermination des conditions optimales de posologie pour la phase III - Effets indésirables - Phase clé qui détermine ou non le passage en phase III
Essais cliniques de phase III	<ul style="list-style-type: none"> - Démonstration de l'efficacité du produit - Détection des principaux effets indésirables - Détermination du ratio bénéfice /risque à grande échelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Humains - Malades - Plusieurs centaines voire plusieurs milliers de patients représentatifs de la population ciblée 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude comparative versus placebo ou versus produit de référence* - International - Etude multicentrique* - Randomisation (attribution aléatoire à un des bras de traitement) - Double aveugle - Critère principal d'efficacité
Essais cliniques de phase IV	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacovigilance - Epidémiologie - Pharmacoeconomie - Recherche de nouvelles indications - Etudes sur des populations particulières (personnes âgées, insuffisants rénaux) 	<ul style="list-style-type: none"> - Humains - Malades - Très large échelle (plusieurs dizaines de milliers de patients) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recensement des effets indésirables à incidence très faible - Exigence des Agences réglementaires - Comparaison bénéfice espéré / bénéfice réel (également en termes d'économie de santé réalisées) - Méthodologie éloignée de celle des essais cliniques - Etudes prospectives (cohorte) ou rétrospectives post-AMM

Tableau VII. Objectifs, population et méthodologie des essais précliniques et cliniques(6)

3.1.2 Les agences réglementaires et leurs directives

Afin d'encadrer au mieux les essais chez l'homme et l'animal, une réglementation de plus en plus rigoureuse s'est progressivement mise en place : le Code de Nuremberg en 1947 (66) et la Déclaration d'Helsinki* en 1964 (67), régulièrement réactualisée et toujours en vigueur dans tout protocole d'étude clinique* soumis aux Agences réglementaires*. Le développement clinique en Europe est dirigé par l'EMA (*the Evaluation of Medicinal products European Agency* – « l'Agence européenne du médicament »), une agence issue

d'un consensus de plusieurs pays. Aux Etats-Unis, c'est la FDA (*Food and Drug Administration*) qui gère les questions de sécurité alimentaire et sanitaire. De plus, les experts des zones Europe, Etats-Unis et Japon tentent d'harmoniser leurs procédures réglementaires autour d'un consensus, la Conférence Internationale d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain ou ICH (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*) - créée en 1990 et révisée en 2000 - dont l'objectif est de fournir des directives unifiées (les *guidelines**) afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques des produits pharmaceutiques à usage humain auprès des agences réglementaires de ces juridictions. Ces orientations ont été développées à partir des Bonnes Pratiques Cliniques* (BPC - *Good Clinical Practices* ou GCP) déjà en vigueur dans ces trois zones, ainsi qu'en Australie, au Canada et à l'OMS. Ces directives, régulièrement remises à jour, doivent absolument être respectées lors de la réalisation d'études cliniques pour soumettre les données cliniques aux agences réglementaires (68;69).

3.1.3 Déroulement d'un essai clinique sur l'ostéoporose

3.1.3.1 Les acteurs

Quel que soit le domaine thérapeutique, les acteurs d'un essai clinique sont toujours les mêmes à savoir un promoteur*, un ou plusieurs investigateurs* et plusieurs participants* (**Tab.VIII**) (70).

3.1.3.1.1 L'équipe du promoteur

Le promoteur est l'entité à l'initiative de l'essai clinique : il s'agit souvent du laboratoire pharmaceutique qui développe la molécule étudiée. Il est responsable légalement, moralement et financièrement de l'essai, même s'il en sous-traite une partie (monitoring, analyses biologiques, examens de diagnostic, etc.). Pour garantir la qualité et la fiabilité des données recueillies chez les patients pour un essai, le moniteur (appelé également Attaché de Recherche Clinique - ARC) est un acteur clé, à l'interface entre les équipes médicales et le laboratoire promoteur qu'il représente. Le relecteur médical est un médecin chargé de vérifier

la cohérence d'un point de vue clinique des informations apportées par le médecin investigateur.

3.1.3.1.2 L'investigateur

L'investigateur est un médecin hospitalier ou libéral, indépendant du promoteur afin de garantir la neutralité de l'essai. Il est responsable de la réalisation pratique de l'essai (recrutement des patients dans son centre*, suivi personnel et médicalisé de chaque patient, recueil des données médicales individuelles, déclaration des événements indésirables*).

3.1.3.1.3 Le patient

Les patients sont volontaires pour participer à l'étude et acceptent de recevoir le traitement étudié. Il faut distinguer le patient du volontaire sain, qui lui ne peut participer qu'à un essai de phase I. Les patients sont protégés par les comités d'éthique qui garantissent que l'essai respecte les droits des patients.

ACTEUR		ROLE
L'équipe du promoteur	Promoteur	Personne, hôpital ou entreprise qui conçoit, met en place et finance un essai clinique
	Moniteur	Personne chargée de contrôler la bonne conduite de l'étude chez l'investigateur
	Relecteur médical	Personne qui vérifie la cohérence des données médicales recueillies auprès du patient
Le centre investigateur	Investigateur	Médecin responsable de la conduite de l'étude sur site (recrutement, suivi médical des patients, etc.)
	Technicien d'études cliniques	Personne responsable de la logistique de l'étude sur site
Le patient		Personne saine ou malade qui présente une indication pour le traitement testé et qui est volontaire pour entrer dans l'essai

Tableau VIII. Définition et rôle des différents acteurs d'un essai clinique de phase III (70)

3.1.3.2 Les différentes étapes d'un essai clinique de phase III sur l'ostéoporose

Lors de la mise en place de l'étude, les investigateurs sont choisis pour leurs qualités scientifiques et méthodologiques ainsi que pour les possibilités de recrutement des patients dans leur centre. Plus tard, en cours d'étude, le promoteur s'assure de l'implication de l'investigateur et son équipe dans l'étude, ainsi que du respect des exigences du protocole grâce aux visites du moniteur sur site. Ce dernier revoit également les sélections et les inclusions de patients, vérifie les informations recueillies dans le cahier d'observation de chacun (ou CRF - *Case Report Form*) en les comparant aux données sources présentes dans le dossier médical du patient, s'assure de la déclaration des évènements indésirables et demande éventuellement à l'investigateur certaines précisions ou corrections dans le CRF.

Lorsqu'un patient participe à un essai clinique, il suit globalement toujours le même plan d'investigations (**Fig.28**) :

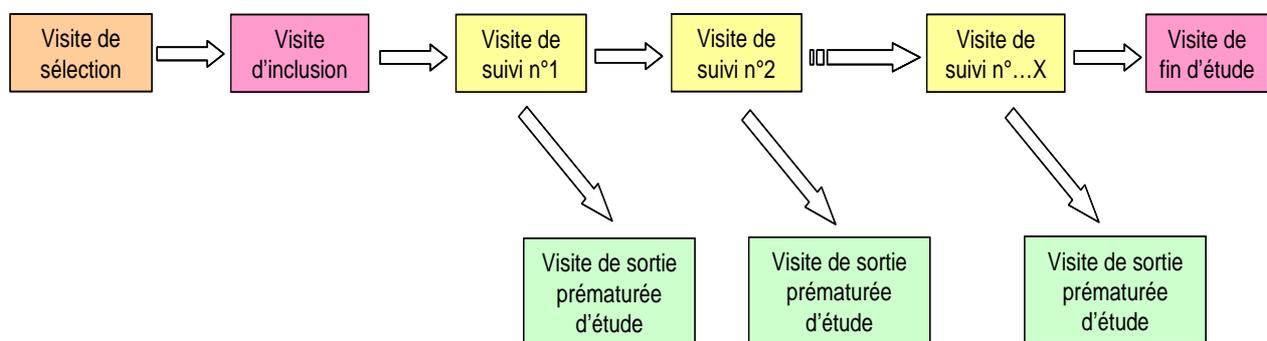


Figure 28. Déroulement d'un essai clinique de phase III pour le patient

- **Visite de sélection** : elle permet au patient d'entrer dans la période de sélection de l'étude, préalable à la période « active », afin d'évaluer l'aptitude de ce patient à participer à cette période active. Pour être sélectionné, le patient doit répondre aux **critères de sélection**, c'est-à-dire aux caractéristiques énumérées dans le protocole d'étude clinique (âge, date de ménopause, antécédents médicaux, confirmation du diagnostic d'ostéoporose, contrôle de l'observance, bilans biologique et hématologique normaux, etc.).

- **Visite d'inclusion** : elle permet au patient d'être inclus dans l'étude clinique proprement dite. Le patient doit répondre cette fois aux **critères d'inclusion** (signature d'un consentement éclairé, réalisation d'examens de diagnostic supplémentaires déterminant des valeurs de *baseline*, etc.). On lui remet un kit de traitement qui couvre la période jusqu'à la visite suivante. A partir de ce moment, il devra déclarer tous les évènements indésirables survenus, tous les traitements concomitants qu'il reçoit, toutes les unités de traitement qu'il aura oubliées de prendre.
- **Visites de suivi** : à chaque visite de suivi, le patient réalise divers examens de diagnostic et de sécurité (mesure de la densité osseuse, prise de sang, etc.). Il déclare à l'investigateur tous les évènements indésirables qui sont survenus, les traitements concomitants qu'il a pris, les unités de traitement qu'il a oubliées de prendre. Il rend à l'investigateur les unités de traitement qu'il lui reste, et celui-ci lui remet à la fin de la visite un nouveau kit de traitement.
- **Visite de fin d'étude** : en fin d'étude, le patient réalise une ultime visite au cours de laquelle il fait un dernier bilan biologique et hématologique, ainsi que les derniers examens diagnostiques évaluant l'efficacité du traitement étudié. Le suivi du patient doit être assuré jusqu'à ce qu'il soit rétabli de tous les évènements indésirables qu'il a déclarés pendant l'étude.
- **Visite de sortie d'étude** : à tout moment de l'étude, le patient peut décider de quitter l'étude avant la date de fin théorique prévue. Il doit alors faire une visite de sortie prématurée d'étude semblable à la visite de fin d'étude pour que l'investigateur puisse s'assurer de son état de santé.

En fin d'étude, toutes les données issues du CRF de chaque patient sont récupérées par le promoteur et revues par un relecteur médical. La relecture des données médicales est une recommandation inscrite dans les nouvelles directives européennes pour garantir la qualité des données. La saisie des données est ensuite effectuée chez le promoteur par le département du *Data Management** (l'unité en charge de la gestion des données) qui s'assure également de la cohérence et de la qualité des données collectées. Les données médicales sont codées selon des dictionnaires médicaux afin de les homogénéiser et de les standardiser.

Enfin, une ultime revue des données est effectuée en aveugle avant le gel de la base de données et la levée d'aveugle (dans le cas d'essai réalisé en aveugle) pour détecter d'éventuelles données incohérentes : c'est la *Blind review*. Si l'étude est réalisée en ouvert, on parle simplement de *Data review*. Le gel des données n'a lieu que lorsque toutes les données ont été récupérées et validées : à partir de ce moment, plus personne ne peut les modifier. Toutes les informations gelées deviennent alors des « données propres ». Un Plan d'Analyse Statistique* (PAS) doit être défini pour l'exploitation finale des résultats : l'exploitation statistique des données est une analyse scientifique et médicale des études précliniques et cliniques destinée à prouver l'efficacité et la sécurité des médicaments. Ce Plan d'Analyse Statistique est écrit avant le gel de la base et réalisé en fonction d'objectifs fixés dans le protocole pour garantir la puissance des tests (par exemple, la non-infériorité ou la supériorité d'une molécule par rapport à une autre) (6;7).

Le rapport final de l'étude est rédigé par l'équipe du promoteur qui a mené l'essai, puis est le plus souvent soumis aux Autorités de Santé. Le promoteur et l'investigateur ont l'obligation de conserver tous les documents originaux de l'étude pendant une durée légale de quinze ans (71).

3.1.3.3 Sous-traitance (*Subcontracting) et centralisation**

La logistique et la spécificité d'un essai clinique sont telles que le promoteur a souvent recours à des sous-traitants (les CRO - *Contract Research Organization**) pour déléguer une ou plusieurs tâches, ce qui permet de confier à des spécialistes chacune des tâches sous-traitées, de centraliser les données et de standardiser les méthodes de travail. Des tâches comme le monitoring, la pharmacovigilance, le data management, l'analyse statistique sont régulièrement sous-traitées par le promoteur. La mesure de certains critères d'efficacité (calcul de la densité osseuse, dosage de marqueurs sériques du remodelage osseux, etc.) et de sécurité d'emploi (bilans biochimique ou hématologique, etc.) est également sous-traitée à des centres analytiques* constitués d'experts qui centralisent toutes les analyses.

3.1.4 Protocole type d'un essai clinique pivot de phase III à visée d'enregistrement d'une molécule antiostéoporotique

Une étude de **phase III** est, au cours du développement d'une molécule, la première **étude comparative à grande échelle** à proprement parler. Elle compare le traitement étudié soit à un placebo, soit à un traitement de référence pour prouver l'efficacité et la sécurité d'emploi de la molécule. Les groupes de patients sont de taille importante, de l'ordre de plusieurs centaines à plusieurs milliers de participants. Plusieurs études de phase III peuvent être réalisées avec une même molécule, chacune disposant de critères d'efficacité ou de sécurité d'emploi différents.

Cependant, dans le cadre du développement d'une nouvelle molécule, une seule étude de phase III restera primordiale comme **l'étude qui servira de référence** tout au long du développement ultérieur de la molécule car elle aura prouvé ou confirmé l'activité et l'estimation de la relation dose-efficacité. Cette étude est appelée **l'étude pivot***. L'étude pivot qui vise l'enregistrement d'une nouvelle molécule ou, si la molécule est déjà commercialisée, l'enregistrement d'une nouvelle indication thérapeutique doit respecter certaines règles imposées par les *guidelines* pour garantir une fiabilité optimale des résultats finals. En effet, d'un continent à l'autre, voire même d'un pays à un autre au sein d'un même continent, la gestion de la prévention d'une maladie, ses critères de diagnostic et le traitement à instaurer peuvent beaucoup varier : il y a donc impérativement besoin de consensus pour conduire des essais cliniques internationaux. Plusieurs recommandations ont été publiées et sont régulièrement mises à jour pour tenter d'harmoniser l'étude et la prise en charge d'une maladie.

Ces règles sont entre autres l'internationalisation des essais cliniques, la comparaison à une autre molécule (le produit de comparaison*), la randomisation des traitements, le double aveugle et un choix judicieux du critère d'efficacité. Actuellement, dans le cadre de la maladie ostéoporotique, les *guidelines* pour mettre en place ces études pivot concernent essentiellement l'**ostéoporose postménopausique** (3;33).

Les traitements antiostéoporotiques sont disponibles depuis maintenant plusieurs dizaines d'années. Chaque nouvelle molécule commercialisée a fait l'objet d'une ou deux études pivot de phase III incluant un grand nombre de participants pour faire la preuve de son efficacité à long-terme.

3.1.4.1 Schéma d'une étude pivot

3.1.4.1.1 Essai international et multicentrique

3.1.4.1.1.1 Essai international

Un essai doit être **international** pour prouver l'effet de la molécule sur différentes populations (caucasiennes, asiatiques, africaines, etc.), chaque population ayant un métabolisme et un mode de vie qui lui sont propres. Dans le cas de l'ostéoporose, les **niveaux d'ensoleillement** d'une région du globe à une autre sont très variables, ce qui a des conséquences sur les carences en vitamine D.

3.1.4.1.1.2 Essai multicentrique

Un essai doit être **multicentrique**, c'est-à-dire disposer de plusieurs centres investigateurs, pour éviter un « effet centre » qui biaiserait l'analyse statistique finale par sa trop grande importance. De plus, en fonction du nombre de patients à inclure, un centre investigateur peut difficilement assurer à lui seul la totalité du recrutement des patients.

3.1.4.1.2 Essai contrôlé, randomisé et en double aveugle

3.1.4.1.2.1 *Essai contrôlé*

Dès qu'il s'agit de prouver un effet thérapeutique en phase III, l'étude doit être **comparative**.

3.1.4.1.2.1.1 Comparaison versus un placebo

La première comparaison à faire pour évaluer l'efficacité d'une molécule est d'observer un groupe de patients traités et un groupe de patients non traités pour observer l'évolution naturelle de la pathologie en l'absence de traitement par rapport à l'évolution sous traitement. On met alors en place une **étude comparative versus placebo**. Le groupe non traité reçoit un médicament placebo, c'est-à-dire ne contenant aucun principe actif. Si les effets observés s'avèrent être les mêmes dans les deux groupes, c'est que la molécule testée n'est pas efficace dans cette pathologie (7).

3.1.4.1.2.1.2 Comparaison versus la molécule de référence (alendronate) dans le domaine thérapeutique concerné

Actuellement, beaucoup de besoins médicaux sont couverts, c'est-à-dire qu'il existe déjà une ou plusieurs molécules efficaces pour une indication donnée. Les Autorités sanitaires deviennent donc de plus en plus exigeantes pour délivrer de nouvelles AMM et éviter une multiplication démesurée du nombre de molécules disponibles pour une seule et même indication : elles exigent donc pour les nouvelles molécules en développement des preuves d'efficacité équivalente voire supérieure aux molécules déjà commercialisées. Les essais comparatifs versus une molécule de référence permettent de fournir ce genre de preuves (7).

Actuellement, les *guidelines* en vigueur pour le développement clinique de médicaments antiostéoporotiques imposent pour obtenir l'AMM des études comparatives versus placebo. Or, l'**alendronate** est en passe de devenir la molécule de référence dans le traitement de la maladie ostéoporotique : il est commercialisé depuis maintenant plus de 10 ans, son efficacité antifracturaire et son innocuité ont été largement prouvées. Une réactualisation des *guidelines* existantes est à envisager pour imposer pour toute nouvelle molécule une étude comparative de non-infériorité versus alendronate, et non plus versus placebo (33).

3.1.4.1.2.2 Essai randomisé

La randomisation se définit par l'attribution aléatoire d'un patient dans l'un des bras de traitement de l'étude par tirage au sort (chaque bras peut correspondre à une molécule différente, ou à différents dosages d'une même molécule, etc.). L'utilisation de la randomisation est indispensable pour garantir l'absence de biais et avoir des strates comparables afin de légitimer l'analyse statistique selon les lois de probabilité. Une liste de randomisation indique quel traitement doit être attribué à quel patient selon une succession de blocs de stratification avec répartition aléatoire dans chaque groupe en proportions similaires. L'objectif est de ne pas créer de déséquilibre entre les groupes comparés lors de leur constitution (7).

La **stratification** peut se faire à différents niveaux :

- par pays (même nombre de patients dans chaque groupe pour chaque pays)
- par centre
- **par la valeur de densité minérale osseuse au moment de l'inclusion** dans l'étude (répartition similaire des patients avec DMO basse /DMO élevée entre les deux groupes) dans le cadre d'un essai clinique d'une molécule antiostéoporotique
- **par le niveau de carence en vitamine D** également dans le cadre d'un essai clinique d'une molécule antiostéoporotique

3.1.4.1.2.3 Essai réalisé en double aveugle

Dans le cas d'un essai réalisé en double aveugle, **ni l'investigateur ni le patient ne savent à quel bras de traitement** le patient a été attribué et donc quel traitement il reçoit. La méthode du double aveugle permet d'éviter d'influencer le médecin dans le suivi de son patient s'il connaît le traitement que ce dernier reçoit, ou d'interpréter un évènement indésirable* en fonction des effets connus de la molécule reçue, même si cela est fait de manière inconsciente. De la même manière, le patient, s'il sait par exemple qu'il est dans le bras placebo, peut se convaincre que son état ne s'améliore pas car il sait qu'il ne reçoit pas de traitement curatif (6).

3.1.4.1.3 Critères d'évaluation de l'efficacité*

L'un des points les plus importants de la mise en place d'une étude clinique est le choix du critère d'efficacité le plus adéquat, celui qui permet de prouver l'intérêt d'un traitement et qui permet surtout d'évaluer son utilité dans la pratique courante. Il faut un paramètre objectif, mesurable de manière exacte, précise et reproductible, stable dans le temps, ayant une signification sur le plan médical (spécificité par rapport à la pathologie étudiée et faisant l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique), en n'oubliant pas de considérer l'aspect pratique (facilité de réalisation de l'examen nécessaire pour évaluer ce critère, acceptabilité par le patient, coût, etc.). Le critère d'évaluation peut être :

- une variable qualitative (présence /absence d'une pathologie)
- une variable semi-quantitative (stades de gravité d'une maladie)
- une variable quantitative (valeurs biologique ou anthropométrique)

Il faut bien sûr prendre également en considération la corrélation qui existe entre le critère d'évaluation et l'évolution de l'état de santé du malade en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie. Le critère d'évaluation peut être :

- le **symptôme principal** de la maladie pour laquelle la molécule est censée agir (**diminution du nombre de fractures** pour une molécule anti-ostéoporotique)
- une **anomalie biologique** que la molécule est censée corriger (**chute du taux sérique des marqueurs de résorption osseuse** pour une molécule anti-ostéoporotique)
- un **critère anthropomorphique** (**mesure de la taille des vertèbres** pour une molécule anti-ostéoporotique)

Les critères d'évaluation choisis pour un essai clinique sont parfois déjà **utilisés en routine** pour le suivi de la maladie (c'est le cas de la **mesure de la densité minérale osseuse** dans le cas de l'ostéoporose), d'autres sont **mis au point spécialement pour une étude clinique** (étude de paramètres microarchitecturaux de l'os par **biopsie osseuse**) (6).

Il faut éviter de multiplier les critères d'évaluation, à l'origine d'une multiplicité de tests rendant l'interprétation délicate. Toutefois, il n'est pas toujours aisé de résumer une maladie à un seul « symptôme » et mesurer son évolution avec un seul critère. Pour bien cibler ses objectifs et ne pas se disperser dans les résultats finals, il est préférable que l'objectif d'un

essai clinique soit clairement formulé dès sa mise en place, et que le protocole ne permette de répondre qu'à une seule question qui est l'évolution du « critère **principal** d'évaluation ». En effet, c'est sur ce critère principal d'évaluation que l'on se base pour calculer le nombre de sujets à inclure dans l'étude afin de mettre en évidence la différence espérée entre les différents traitements étudiés. Dans le cadre des essais cliniques sur l'ostéoporose, la **densité minérale osseuse** d'un patient est le **critère principal d'évaluation** car elle est facile à mesurer et il est prouvé que l'augmentation de la densité minérale osseuse est corrélée à long terme à une diminution du nombre de fractures (6).

3.1.4.1.3.1 Critères principaux d'évaluation recommandés par les directives réglementaires

L'ostéoporose postménopausique étant une maladie à la symptomatologie désormais bien connue, les critères d'efficacité et de sécurité d'emploi pour une étude pivot de phase III à visée d'enregistrement d'une nouvelle molécule antiostéoporotique sont imposés par les *guidelines* (33;43). Les critères principaux d'évaluation sont les suivants :

- diminution de l'**incidence de nouvelles fractures ostéoporotiques** (fractures de la hanche, du tibia, du radius, du poignet et des vertèbres thoraciques et lombaires allant de T4 à L4)
- augmentation de la **densité minérale osseuse** (DMO) au niveau des vertèbres L1 à L4 et au niveau du col fémoral et de la hanche totale par la technique de DXA

3.1.4.1.3.1.1 Evaluation de la survenue de nouvelles fractures ostéoporotiques

La survenue de fractures ostéoporotiques est le critère clinique le plus pertinent dans un essai clinique évaluant l'efficacité d'un traitement sur l'ostéoporose (cf chapitre 2.2.7. « Diagnostic de l'ostéoporose ») ; il est le seul qui permette de juger véritablement de l'état de santé du patient. Mais en pratique, ce type d'évaluation est difficile car la survenue de fracture est un événement peu fréquent, attendu plutôt à long-terme. La faible incidence des fractures ostéoporotiques nécessite, pour avoir des résultats probants, de recruter un nombre élevé de patients qui seront suivis sur une longue période (plusieurs années) (5;6).

Sont considérées comme des fractures ostéoporotiques les fractures vertébrales lombaires, de la hanche, du bras et de l'avant-bras, du poignet, de la jambe. Les fractures du crâne, de la

mâchoire, du coccyx, d'une phalange et des vertèbres cervicales et thoraciques allant de C1 à T4 ne sont pas des fractures ostéoporotiques. Le patient déclare spontanément toute fracture ayant une symptomatologie évidente mais des clichés radiographiques lombaires systématiques complètent la détection des fractures ostéoporotiques.

La **taille** peut être un **critère intermédiaire** d'alerte pour détecter chez un patient une éventuelle fracture vertébrale. Une diminution de la taille de plus de trois centimètres doit alerter l'investigateur. Cependant, ce critère reste critiquable sur sa reproductibilité car entre deux visites, la taille du patient peut varier de quelques centimètres, variation due uniquement à un mauvais positionnement du patient sous la toise (6).

3.1.4.1.3.1.2 Augmentation de la densité minérale osseuse

Etant donné les inconvénients du critère d'efficacité « incidence de nouvelles fractures », on utilise en parallèle un autre critère d'efficacité : la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par la technique de DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) qui calcule la densité des tissus traversés par les rayons X. En effet, si un traitement corrige un facteur de risque majeur comme la densité minérale osseuse, on émet l'hypothèse qu'il réduira la morbidité qui lui est associée, à savoir la survenue de fractures. La mesure de la DMO a donc été validée comme **critère de substitution*** par les agences réglementaires, plusieurs études ayant prouvé que la DMO a une valeur prédictive du risque potentiel de fractures à venir : lorsque la DMO augmente, cela s'accompagne parallèlement d'une diminution de nouvelles fractures (6;21).

De plus, la technique de DXA utilisée pour mesurer la DMO présente l'avantage d'utiliser des doses d'irradiation très faibles (50 fois inférieures à une radiographie pulmonaire), de pouvoir analyser tous les principaux sites à risque fracturaire, d'avoir une bonne reproductibilité (1% au rachis, 1 à 2% au fémur) et une exactitude supérieure à 95%.

Cependant, la DXA présente quelques inconvénients (4) :

- C'est une mesure uniquement surfacique (os cortical) et non tridimensionnelle de la densité osseuse, il manque donc des données en profondeur, sur l'os trabéculaire notamment.

- Les résultats de DMO peuvent être surestimés artificiellement par des calcifications aortiques, des modifications arthrosiques et d'anciennes fractures (une fracture de moins de 2 ans est d'ailleurs souvent un critère d'exclusion dans un essai clinique ayant comme critère principal d'efficacité la mesure de la DMO).
- Les densitomètres ne sont pas standardisés.

3.1.4.1.3.2 Critères secondaires

Il est possible d'étudier dans un essai pivot des critères « secondaires », en parallèle du critère principal d'évaluation, dans la population totale ou dans une sous-population. Les critères secondaires, qui sont généralement de nature plus exploratoire, sont inclus dans des analyses complémentaires de l'analyse principale de l'essai, qui reste centrée autour de l'évolution du critère principal d'évaluation.

Les critères secondaires suivants sont actuellement à l'étude dans différents essais sur l'ostéoporose :

- dosage des marqueurs sanguins du remodelage osseux
- histomorphométrie osseuse par biopsie transiliaque
- microarchitecture de l'os par la technique de pQCT
- VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) permettant l'évaluation des fractures vertébrales par la technique de DXA
- IRM (Imagerie à Résonance Magnétique)
- ultrasons sur calcaneum
- questionnaires de qualité de vie

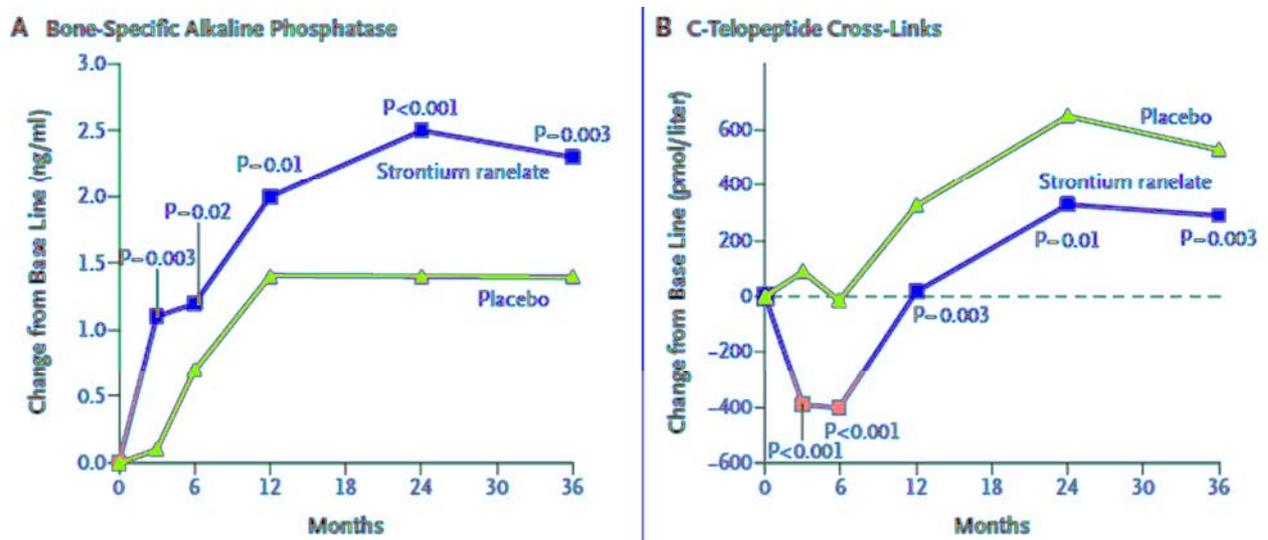
3.1.4.1.3.2.1 Dosage des marqueurs sanguins du remodelage osseux

Comme cela a été détaillé au chapitre 1.3.5. « Les marqueurs sanguins et urinaires du remodelage osseux », il est possible de mesurer l'activité du remodelage osseux par le biais de certains marqueurs comme les phosphatases alcalines osseuses (les « b-ALP » c.à.d. *bone alkaline phosphatases*) et les télopeptides sériques C terminaux du collagène de type I (s-CTX). Les b-ALP sont dosés par une méthode immunoradiométrique et les s-CTX par une technique immunoenzymatique. Le dosage des marqueurs osseux est un outil complémentaire à la mesure de la densité osseuse car il permet d'évaluer rapidement après l'instauration d'un traitement antiostéoporotique son efficacité et de documenter l'existence de facteurs de risque

supplémentaires autres qu'une DMO basse. L'OMS tente actuellement de développer des algorithmes de corrélation entre DMO et marqueurs osseux (15).

Les s-CTX sont des marqueurs de l'efficacité d'un traitement antirésorptif (comme les bisphosphonates ou le ranélate de strontium). La chute de leur taux sérique rapidement dès le troisième mois après le début du traitement est le signe que la résorption osseuse est bien inhibée (**Graph.II**) (47;57;58).

Les b-ALP sont eux des marqueurs d'efficacité d'un traitement ostéoformateur (teriparatide, ranélate de strontium). L'augmentation de leur taux sérique dès le troisième mois après le démarrage du traitement indique une formation osseuse plus importante (56-58).



Graphique II. Exemple de l'évolution des marqueurs sériques de formation (b-ALP) et de résorption (s-CTX) dans une population traitée par ranélate de strontium (traitement à action à la fois ostéoformatrice et antirésorptrice) versus placebo (57)

3.1.4.1.3.2.2 Histomorphométrie osseuse par biopsie transiliaque

L'histomorphométrie est une technique d'analyse qui permet une étude histologique quantitative d'un tissu particulier (les cellules qui le composent, leur agencement, la matrice extracellulaire, la vascularisation, etc.). L'histomorphométrie osseuse permet l'étude du tissu osseux (**Fig.29**) mais nécessite une biopsie osseuse, acte invasif qui peut être réalisé au niveau d'une vertèbre ou de l'os fémoral transiliaque. La biopsie osseuse peut permettre également une étude anatomopathologique (recherche de métastases osseuses par exemple).

Pour obtenir une biopsie osseuse, il faut au préalable réaliser un double marquage à la tétracycline, un antibiotique qui a la propriété de se fixer sur le front de calcification sous la forme d'un dépôt jaune fluorescent qui va le rendre visible en microscopie: le patient ingère de la tétracycline 2 fois avant la biopsie, à 10 jours d'intervalle. Cela permettra de mesurer sur l'os prélevé lors de la biopsie la vitesse de minéralisation de l'os en mesurant la distance qui sépare les 2 fronts de calcification. Sous anesthésie générale du patient, on prélève de l'os au niveau de la crête de l'os iliaque au moyen d'un trocart. Celui-ci sert à forer l'os en profondeur, puis une seringue aspire fortement pour décrocher le prélèvement osseux en incluant les corticales externe et interne, et de l'os trabéculaire.

La « carotte » osseuse est ensuite fixée dans une résine méthyl-méthacrylate et coupée en tranches sans décalcification. On étudie d'abord l'os non décalcifié (pour apprécier l'épaisseur de l'os ostéoïde, et le front de calcification) puis l'os décalcifié (pour apprécier les structures corticales et trabéculaires, les lacunes de résorption, etc.). C'est une technique très délicate qui permet une analyse histologique et histomorphométrique (4;72).

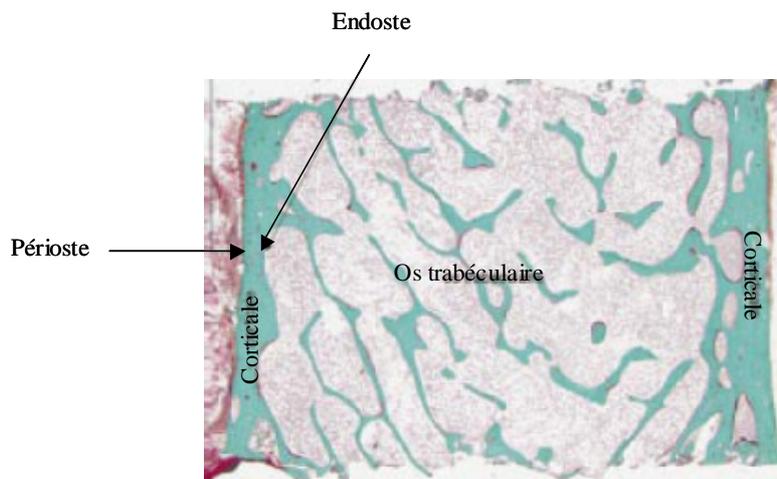


Figure 29. Coupe transversale de tissu osseux
(obtenue par biopsie osseuse transiliaque et montrant le réseau trabéculaire limité à l'endoste par les deux corticales recouvertes par le périoste. L'os calcifié est coloré en vert) (73).

Le tissu osseux prélevé permet de mesurer :

- des paramètres de résorption (**surface érodée, surface ostéoclastique, profondeurs moyenne et maximale d'érosion, porosité de l'os cortical**, etc.)
- des paramètres de formation (**vitesse d'ossification, fréquence d'activation, surface ostéoblastique, surface du tissu ostéoïde**, etc.)

- des paramètres de minéralisation (**vitesse de minéralisation de l'os, degré de minéralisation**, etc.)
- des paramètres de microarchitecture de l'os, mesurés également par la technique de tomographie périphérique quantitative (pQCT) et détaillés au paragraphe suivant

Selon la conception de l'étude, la biopsie est soit un critère d'efficacité (amélioration de certains paramètres), soit un critère de sécurité (évaluation de l'absence de modifications anormales dans le tissu osseux).

3.1.4.1.3.2.3 Microarchitecture de l'os par la technique de pQCT

La tomodensitométrie osseuse périphérique quantitative (*Peripheric Quantitative Computed Tomography* ou pQCT) est la seule technique d'imagerie qui permet de différencier l'os cortical de l'os trabéculaire en quantifiant l'absorption des radiations ionisantes par les tissus calcifiés. La technique de pQCT est une technique haute résolution qui permet de mesurer les mêmes paramètres de microarchitecture que ceux mesurés par biopsie mais ici ils sont calculés par modélisation informatique. Parmi les paramètres de microarchitecture, on distingue des paramètres de géométrie et structure de l'os ainsi que des paramètres de résistance osseuse. Il existe différents types d'appareils à pQCT selon que l'on mesure des paramètres de géométrie ou des paramètres de résistance (74;75).

Les paramètres de géométrie de l'os sont les suivants (**Fig.30**) :

- **densité de l'os trabéculaire**
- **densité de l'os cortical**
- **nombre de travées**
- **épaisseur moyenne des travées**
- **séparation moyenne entre les travées**
- **épaisseur de l'os cortical**
- **proportion du tissu osseux trabéculaire par rapport au tissu osseux total**
- **homogénéité du réseau trabéculaire**
- **périmètre de l'os**

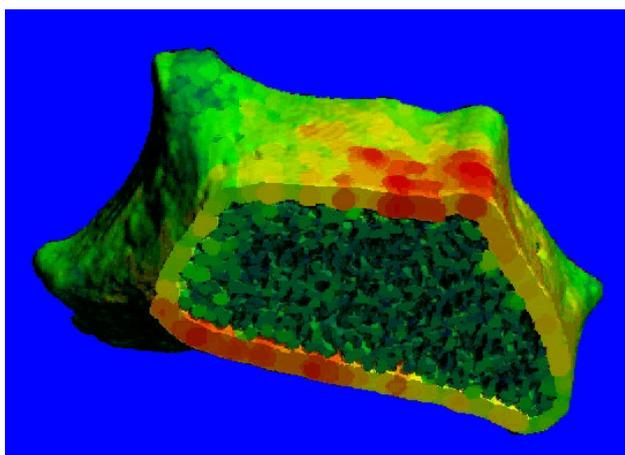


Figure 30. Image d'un os en 3D reconstituée à partir de la mesure des paramètres de structure : épaisseur, densité, périmètre, etc. (appareil Scanco©) (76)

Les paramètres de résistance de l'os sont les suivants (**Fig.31**) :

- **moment d'inertie** (capacité de l'os à résister à une torsion)
- **section modulus** (détermination de la résistance de l'os aux forces combinées de torsion et de courbure - « *bending* » - pour estimer la solidité des fibres osseuses les plus extérieures et la pression maximale supportée par l'os)
- **stress strain index** (section modulus pondéré par la DMO, qui estime la solidité et la robustesse mécanique de l'os)

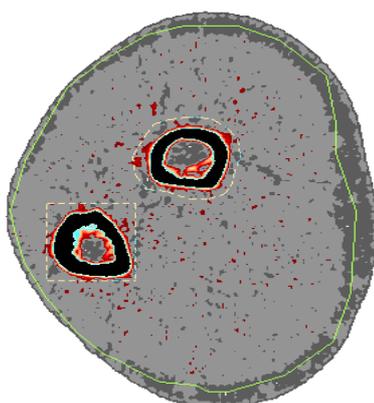


Figure 31. Coupe transversale d'un tibia (os porteur) en 2D servant par la suite à calculer les paramètres de résistance osseuse (appareil Stratec©) (77)

Les avantages de la technique de pQCT sont les suivants (4) :

- seule méthode qui donne une densité vraie, tridimensionnelle (en effet, la DMO seule n'est pas un outil parfait car elle n'est qu'un des quatre paramètres déterminant la

qualité de l'os - les trois autres étant la microarchitecture de l'os, la géométrie de l'os et les propriétés intrinsèques de l'os).

- mesure séparée des compartiments corticaux et trabéculaires
- méthode non invasive

Les limites sont (4) :

- coût élevé des machines encore peu nombreuses
- méthode encore non validée dans les *guidelines* car :
 - o irradiation supérieure à la DXA (méthode non validée au niveau lombaire, mesures limitées actuellement aux avant-bras et aux jambes)
 - o reproductibilité moins bonne qu'avec la DXA, les examens pouvant être analysés n'étant que ceux de très bonne et bonne qualité
 - o valeurs normales de référence encore mal établies

Cette technique de haute résolution n'est donc pas encore utilisée en pratique courante mais c'est un critère d'efficacité utilisé en recherche clinique.

3.1.4.1.3.2.4 “Vertebral Fracture Assessment” par la technique de DXA (VFA)

La technique d'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (*Dual X-Ray absorptiometry* ou DXA) représente depuis peu, outre le calcul de la DMO, une nouvelle méthode alternative pour le diagnostic des fractures vertébrales asymptomatiques, la **Vertebral Fracture Assessment (VFA)** grâce à l'acquisition de vues antéropostérieures de la colonne vertébrale. En effet, plusieurs études rétrospectives ont prouvé que, en routine, bon nombre de fractures vertébrales passaient inaperçues à la radio. Cette technique morphométrique qui utilise également la gradation semi-quantitative de Genant aurait une meilleure sensibilité que les clichés radiographiques classiques. Or plus les fractures vertébrales sont détectées précocement, plus l'instauration du traitement se fait en amont de la maladie ostéoporotique et évite ainsi des fractures plus graves. L'incidence de nouvelles fractures vertébrales pendant la durée de l'étude peut être un critère d'efficacité ou de sécurité en fonction la conception de l'étude clinique (42;78).

Les vertèbres thoraciques et lombaires (de T4 à L4) sont analysées individuellement par un relecteur centralisé. L'analyse semi-quantitative mesure pour chaque vertèbre sa hauteur en millimètres aux niveaux antérieur (ha), postérieur (hp) et médian(hm) puis compare l'aspect de la vertèbre à des schémas de référence (voir au chapitre 2.2.7.2.2. « La méthode d'évaluation de Genant des clichés radiographiques ») (**Fig.24, Fig.32**).

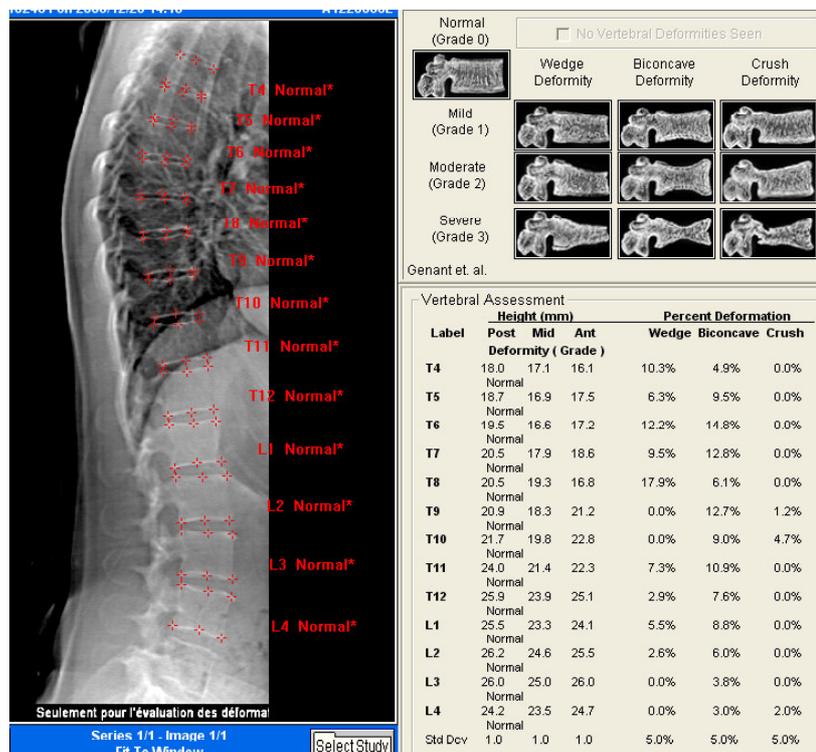


Figure 32. Evaluation morphométrique de chaque vertèbre (de T4 à L4) selon la gradation semi-quantitative de Genant par la technique de VFA (42;79)

La VFA offre également l'avantage d'être moins irradiante que la radiographie et d'avoir une procédure d'acquisition assez simple puisque le patient réalise durant le même examen la mesure de la DMO et la VFA. Cependant, cela reste une technique expérimentale, les critères de diagnostic ne sont pas bien standardisés, sans normes de référence véritablement établies et donc non reconnue pour l'instant dans les *guidelines*.

3.1.4.1.3.2.5 Ultrasons sur calcanéum

L'ostéoporose peut également être diagnostiquée et évaluée par l'étude de l'atténuation des ultrasons au niveau du calcaneum (constitué principalement d'os trabéculaire) et plus récemment au niveau du tibia, de la patella et des phalanges: cette technique apporte

principalement des renseignements quantitatifs sur l'os (informations indirectes sur les modifications architecturales du tissu osseux) puisque sont mesurées (80;81) :

- la **vélocité** du son (*Speed Of Sound* ou SOS) en m/sec qui traduit la vitesse de déplacement des ultrasons à travers les tissus
- l'**atténuation** de la transmission des ultrasons (*Broadband Ultrasonic Attenuation* ou BUA) en dB/MHz qui mesure la réduction de la puissance du signal ultrasonore à travers les tissus
- la **rigidité** (*stiffness*) qui combine les résultats de la SOS et de la BUA

Les avantages sont :

- une bonne corrélation entre DXA lombaire et ultrasons
- une bonne discrimination entre les sujets ostéoporotiques et les sujets non ostéoporotiques
- technique non invasive, non irradiante, facilement transportable et facile d'utilisation

Les inconvénients sont :

- une absence de standardisation des appareils
- l'absence de reconnaissance de cette technique dans les *guidelines* à cause de sa reproductibilité médiocre d'où la difficulté à suivre l'évolution d'une patiente ostéoporotique mise sous traitement

Actuellement, c'est une technique peu utilisée en développement clinique car peu fiable pour le suivi d'un traitement en raison de sa mauvaise reproductibilité, mais qui peut s'avérer utile pour un diagnostic d'ostéoporose.

3.1.4.1.3.2.6 IRM morphométrique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) morphométrique à haute résolution (utilisée au niveau du rachis, du poignet et du tibia) a récemment été ajoutée au panel des explorations existantes car les résultats des récentes recherches montrent une relation souvent significative entre les paramètres ultra structuraux et l'existence de fractures vertébrales prévalentes. Le système d'exploration comporte un logiciel spécifique et des détecteurs adaptés. Cette technique non irradiante apparaît suffisamment prometteuse pour être validée sur des populations plus larges afin de vérifier son intérêt au niveau individuel (82).

3.1.4.1.3.2.7 Qualité de vie

L'ostéoporose postménopausique est considérée comme une maladie silencieuse tant qu'aucune fracture n'est survenue. Pourtant, de nombreuses patientes souffrent de douleurs chroniques qui sont sous-estimées. Le questionnaire QUALEFFO 41 (*Quality of Life questionnaire of the European Foundation For Osteoporosis 41*) est validé internationalement pour évaluer l'amélioration du quotidien sous traitement de patients atteints d'ostéoporose. Cinq domaines sont évalués : la douleur, l'état physique (subdivisé en activités de la vie quotidienne, travail dans les environs de la maison et mobilité), la vie sociale, la santé d'une manière générale et l'état psychique. Ces cinq domaines sont évalués soit individuellement, soit globalement avec calcul d'un score sur une échelle de 0 à 100 points (100 étant le moins bon). Le score doit diminuer pour prouver que le médicament testé améliore la qualité de vie (83;84).

Il faut savoir que ces critères sont secondaires dans le cadre d'une étude pivot car ils ne sont pas encore reconnus dans les *guidelines* et ne font pas l'objet d'un consensus au niveau de la communauté scientifique mais par contre, ils peuvent tout à fait être le critère principal d'autres études phase III, de nature plus exploratoire.

3.1.4.1.4 Critères de tolérance et de sécurité d'emploi

Dans un essai clinique, il est essentiel avant tout de protéger la santé du patient. Une attention toute particulière est portée à tout évènement indésirable, anomalie clinique ou biologique qui surviennent durant l'étude. C'est à la fin de la période de développement du produit, lors de la **synthèse globale de la tolérance** chez tous les patients (l'*Overall Safety Assessment* ou OSA), que les bilans biologiques et les évènements indésirables déclarés (*Adverse Events* ou AE) prennent toute leur importance pour détecter un effet global, et non du cas par cas (85).

3.1.4.1.4.1 Signes vitaux

Les signes vitaux que sont la taille, le poids, l'IMC, la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont systématiquement évalués chez le patient à chaque visite car très facilement mesurables. Une anomalie d'un de ces signes vitaux peut être un signe avant-coureur de certaines pathologies.

3.1.4.1.4.2 Bilans biologiques de tolérance

Les bilans biologiques (bilans biochimique et hématologique) permettent de contrôler que la molécule est bien tolérée par l'organisme et ne provoque pas de dysfonctionnement majeur au niveau des fonctions vitales, c'est donc une nécessité d'avoir des données fiables.

A chaque visite de l'étude, prévue au protocole ou lors d'une visite de sortie prématurée d'essai, un prélèvement sanguin est effectué pour mesurer différents paramètres biochimiques et hématologiques évaluant l'état de santé du patient et s'assurer que la molécule testée n'a pas d'effets délétères. Les dosages biologiques sont réalisés soit dans les laboratoires d'analyse propres à chaque centre investigateur, soit dans un laboratoire centralisé*.

Des seuils de valeurs à signification clinique potentielle sont utilisés au cours de l'étude comme des alertes nécessitant une prise en charge médicale immédiate. Lorsqu'une valeur anormale est jugée cliniquement significative par l'investigateur, même en l'absence de symptôme associé, un événement indésirable doit être reporté dans le CRF, sauf si cette valeur existait à la première visite du participant et qu'elle ne s'est pas aggravée. L'investigateur donne son appréciation clinique (valeur anormale cliniquement ou non cliniquement significative, non fiable) pour tous les paramètres dosés dont les valeurs sont en dehors des valeurs de référence du laboratoire. Un bilan de contrôle pourra être demandé en cas de valeurs aberrantes, non fiables ou cliniquement significatives (86;87).

3.1.4.1.4.3 Surveillance cardiovasculaire

Les nouvelles directives exigent désormais que pour toute nouvelle molécule commercialisée soit prouvée son innocuité sur le système cardiaque, et notamment que, à des doses normales et à la dose maximale d'exposition, l'espace QT de chaque contraction cardiaque n'est pas anormalement prolongé. L'espace QT (QRST en réalité) correspond à la phase de dépolarisation ventriculaire suivie d'une phase de repolarisation. Certains médicaments dont le but thérapeutique n'est pas pro-arythmique retardent la phase de repolarisation, ce qui crée un environnement électrophysiologique favorisant le développement d'arythmie de type torsade de pointe ou tachycardie ventriculaire. Il y a surtout un risque pour le patient s'il reçoit en même temps deux molécules augmentant chacune l'espace QT.

Au début du développement d'un médicament, on réalise des essais de phase I dont le plan est spécialement conçu pour cela, en parallèle des études pivot de phase III : le critère principal d'évaluation est la durée de l'espace QT analysé grâce à un électrocardiogramme effectué chez le patient. Si la molécule présente un trop grand allongement de l'espace QT, son développement peut être continué mais avec des réserves, voire abandonné (88).

3.1.4.1.4.4 Déclaration des évènements indésirables

On désigne par événement indésirable toute manifestation médicale défavorable et non voulue, chez une personne participant à une étude clinique, qu'il y ait ou non une relation de causalité avec le produit testé* ou les procédures expérimentales. Il peut s'agir de la survenue d'un symptôme, d'un résultat biologique anormal, du diagnostic d'une pathologie ou de l'aggravation d'une pathologie préexistante à l'entrée du patient dans l'essai. Tous les événements indésirables (AE) survenant chez le patient doivent être déclarés par celui-ci à l'investigateur qui les reporte dans le CRF, et qui doit s'enquérir aux visites suivantes de leur évolution (guérison du patient ou non).

Une attention plus particulière est portée aux événements indésirables graves (*Serious Adverse Events* ou SAE) : il s'agit d'évènements indésirables ayant nécessité une hospitalisation, ayant provoqué une invalidité temporaire ou permanente, ayant mis en jeu le pronostic vital du patient ou dont l'issue a été le décès du patient, ou se traduisant par une malformation congénitale dans la descendance du patient. Les SAE peuvent être revus dans certains cas par un comité de surveillance, le *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB, un comité de suivi des données d'efficacité et de sécurité), composé d'experts indépendants du promoteur, et chargé entre autres de garantir la sécurité du patient et d'étudier si les SAE problématiques ou litigieuses sont en relation avec le traitement étudié (89;90).

3.1.4.1.4.5 Critères de sécurité d'emploi spécifiques aux molécules antiostéoporotiques

Dans le cadre d'une étude clinique pivot sur l'ostéoporose, on dose les concentrations sériques du calcium, du phosphate, de la calcitonine, de la PTH, de la 25 et la 1,25-(OH)₂vitamine D ainsi que les concentrations urinaires en calcium et en phosphate. Les biopsies de la crête iliaque peuvent être un critère de sécurité d'emploi (détaillé au chapitre 3.1.4.1.3.2.2. « Histomorphométrie osseuse par biopsie transiliaque ») pour prouver que les

traitements n'induisent pas un remodelage anormal de l'os (type ostéomalacie, défaut de minéralisation primaire, etc.) (33).

Lors du développement clinique des bisphosphonates, les troubles gastro-intestinaux (surtout les oesophagites) et les ostéonécroses ont été particulièrement étudiées (47;49). Pour les études sur le ranélate de strontium, la strontiémie et le contenu de l'os en strontium (*Bone Strontium Content* ou BSC) sont plus particulièrement surveillés (57;58).

3.1.4.2 Exemples d'études pivot réalisées pour l'enregistrement de molécules anti-ostéoporotiques

Une étude pivot doit répondre aux caractéristiques « RCT » (*Randomized Controlled Trial*, c'est-à-dire un essai contrôlé versus placebo puis versus la molécule de référence et randomisé en double aveugle). Les études cliniques pivot des principaux traitements anti-ostéoporotiques actuels pour l'**indication ostéoporose post-ménopausique** qui ont permis l'obtention de l'AMM sont les suivantes (**Tab.IX,X**) :

- Pour l'**alendronate**, trois études pivot : **FIT1** (47) (*Fracture Intervention Trial 1* – 2027 patientes incluses ayant au moins une fracture vertébrale prévalente), **FIT2** (48) (*Fracture Intervention Trial 2* - 4432 patientes incluses sans fracture vertébrale prévalente), puis **FLEX** (49) (*Fracture intervention trial Long-term Extension* – 994 patientes regroupées à partir de FIT 1 et 2 et réincluses) et qui est une prolongation des études FIT pour obtenir des données d'efficacité et de tolérance à **10 ans**.
- Pour le **risédronate**, trois études pivot : **VERT-NA** (50) (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy – North America* – 2458 patientes incluses), **VERT-MN** (51) (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy – MultiNational* – 1226 patientes incluses). Seule l'étude VERT-MN a été prolongée en une **étude d'extension** à 5 ans (265 patientes réincluses de VERT-MN) puis **7 ans** de prise de traitement (164 patientes réincluses de la première Extension) depuis le début de VERT pour obtenir des données d'efficacité et de tolérance à long-terme.

- Pour l'**ibandronate**, une étude pivot : **BONE** (53) (*iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trail in North america and Europe* - 2946 patientes incluses ayant au moins une fracture vertébrale prévalente).
- Pour le **raloxifène**, trois études pivot : **MORE 1** et **MORE 2** (60) (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* – 7705 patientes incluses en deux bras : patientes ayant au moins une fracture vertébrale prévalente incluses dans MORE 1 et patientes sans fracture vertébrale prévalente incluses dans MORE 2) puis **CORE** (61) (*Continuing Outcomes Relevant to Evista* - 4011 patientes de MORE réincluses), une étude d'extension qui porte le suivi global des patients à 8 ans.
- Pour le **ranélate de strontium**, trois études pivot : **SOTI** (57) (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention* – 1649 patientes – le critère principal d'efficacité étant l'incidence des fractures vertébrales), **TROPOS** (58) (*Treatment Of Peripheral Osteoporosis* – 5091 patientes – le critère principal d'efficacité étant l'incidence des fractures périphériques) puis une **étude d'extension** d'une durée de 3 ans, en ouvert, afin de porter le suivi à **8 ans** (**Fig.33**) et prolongée de 2 années supplémentaires à **10 ans** pour recueillir des données supplémentaires sur l'efficacité et la tolérance du ranélate de strontium à long terme (91).

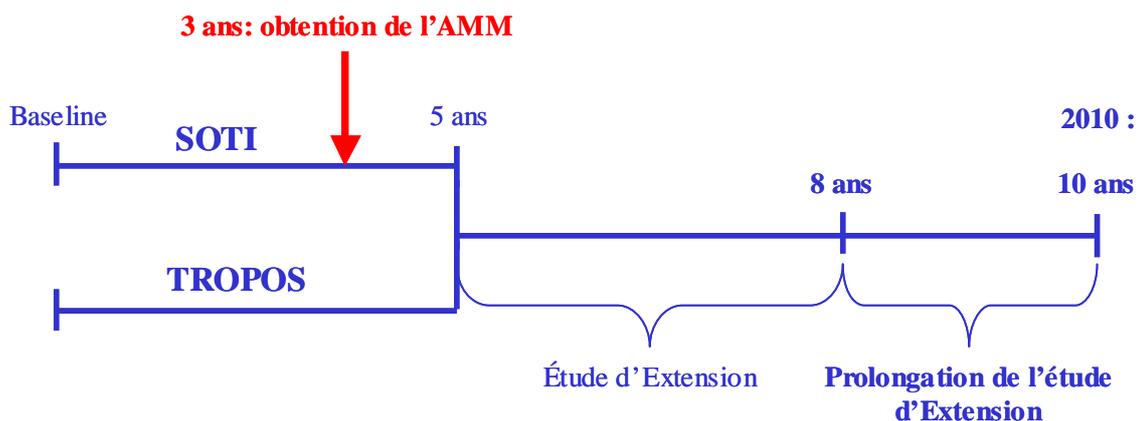


Figure 33. Exemple du plan de développement du ranélate de strontium et ses études pivot (études SOTI, TROPOS et Extension) (91)

Molécule	Etude Pivot	Nombre patientes incluses	Bras de traitement	Durée
Alendronate	FIT1	2027	1005 sous placebo 1022 sous alendronate 5 ou 10 mg/j	3 ans
	FIT2	4432	2218 sous placebo 2214 sous alendronate 5 ou 10 mg/j	4 ans
	FLEX	994	596 patientes sous alendronate 5 ou 10 mg/j 398 patientes sous placebo	5 ans
Risédrone	VERT-NA	2458	815 patientes sous placebo 811 patientes sous risédronate 2,5 mg/j 813 patientes sous risédronate 5 mg/j 19 patientes en déviation ou retrait de consentement	3 ans
	VERT-MN	1226	407 patientes sous placebo 407 patientes sous risédronate 2,5 mg/j 408 patientes sous risédronate 5 mg/j 4 patientes non traitées	3 ans
	Extension VERT-MN	265	130 patientes sous placebo 135 patientes sous risédronate 5 mg/j	4 ans
Ibandronate	BONE	2946	Patientes sous placebo Patientes sous ibandronate 2.5 mg/j	3 ans
Raloxifène	MORE 1	7705	2576 patientes sous placebo 2572 patientes sous raloxifène 120mg/j 2257 patientes sous raloxifène 60mg/j 300 patientes non traitées	4 ans
	CORE	4011	1286 patientes sous placebo 2725 patientes sous raloxifène 60mg/j	4 ans
Ranélate de strontium	SOTI	1649	821 patientes sous placebo 828 sous ranélate de strontium	3 ans
	TROPOS	5091	2537 sous placebo 2554 sous Strontium	4 ans
	Extension SOTI-TROPOS	2055	2055 sous ranélate de strontium	5 ans

Tableau IX. Comparaison générale des grandes études pivots réalisées dans l'ostéoporose postménopausique (47;50;53;57;60)

Etude pivot	Médicament	Critère de détection des fractures vertébrales incidentes
FIT	Alendronate	Radiomorphométrie (diminution d'une des hauteurs vertébrales d'au moins 20% et 4 mm par rapport à sa hauteur initiale) confirmée par ASQ.
VERT	Résidronate	Radiomorphométrie (diminution d'une des hauteurs vertébrales d'au moins 15% par rapport à sa hauteur initiale) confirmée par ASQ.
BONE	Ibandronate	Radiomorphométrie (diminution d'une des hauteurs vertébrales d'au moins 20% et 4 mm par rapport à sa hauteur initiale) confirmée par ASQ.
MORE	Raloxifène	Combinaison radiomorphométrie (diminution d'une des hauteurs vertébrales d'au moins 20% et 4 mm par rapport à sa hauteur initiale) et ASQ.
SOTI	Ranélate de strontium	Radiomorphométrie (diminution d'une des hauteurs vertébrales d'au moins 15% et 3 mm par rapport à sa hauteur initiale) confirmée par ASQ.

Tableau X. Méthodes d'évaluation de l'incidence des fractures vertébrales ostéoporotiques utilisées dans les principaux essais thérapeutiques (47;50;53;57;60)

Cependant, quelques réserves ont été émises quant à l'importance de la variation de la DMO dans ces différentes études pivot : cette variation n'est pas valable à l'échelon individuel sous traitement antirésorbeur (bisphosphonates et SERMs), moins de 30 % de l'efficacité de ces traitements étant expliquée par la modification de la DMO. Le seul traitement pour lequel une amélioration de la DMO est prédictive d'une efficacité antifracturaire est le ranélate de strontium mais l'augmentation de la DMO est directement liée à la présence de l'ion strontium en lieu et place du calcium : le poids moléculaire de l'ion strontium a une influence certaine sur l'augmentation de la DMO. De la même manière, l'expérience de l'utilisation des dérivés fluorés dans les années 80 et au début des années 90 était corrélée à une forte augmentation de la DMO mais parallèlement une augmentation de l'incidence des fractures corticales a été observée. En général, l'augmentation de la DMO prouve que les patientes sont compliantes et ont pris correctement leur traitement, cela permet de faire appel à des cohortes moins importantes que le décompte des événements fracturaires, mais la DMO est un critère probablement moins pertinent sur le fond (5;33).

3.2 Intérêt de la relecture centralisée* des données dans une étude clinique pivot de phase III

3.2.1 Finalité d'un essai clinique : démonstration de l'efficacité d'un traitement par analyse statistique

La finalité d'une étude pivot est d'évaluer l'efficacité réelle du traitement testé, à partir des résultats obtenus chez les patients participant à l'essai, et ce grâce à une analyse statistique. Le but d'une analyse statistique est de comprimer une liste de nombres difficiles à interpréter par une simple lecture pour en extraire des informations synthétiques et pertinentes.

3.2.1.1 Principe de l'analyse statistique

Après avoir collecté les résultats des patients dans une base de données, l'analyse des données la plus simple consiste à effectuer des statistiques descriptives :

- **valeurs minimum et maximum** pour chaque paramètre d'efficacité ou de sécurité et pour chaque visite (visite d'inclusion dans l'essai, visites de suivi ou visite de fin)
- **calcul de la moyenne, de la médiane et de l'écart-type** associé à chaque moyenne, pour chaque paramètre et à chaque visite : la moyenne donne une idée synthétique sur le groupe de données analysées et l'écart-type évalue l'homogénéité du groupe
- **changements exprimés en valeurs réelles et changements relatifs exprimés en pourcentage**, pour chaque paramètre, entre la valeur à *baseline* (valeur mesurée à la visite d'inclusion) et chaque valeur à *post-baseline* (valeurs mesurées lors des visites intermédiaires ou lors de la dernière visite de l'étude)

Une analyse quantitative des paramètres (Moyenne, Médiane, Ecart type, Minimum, Maximum) a plus de validité sur des données qui ont été centralisées.

Si le traitement et l'interprétation statistique des données ne peut se faire que lorsque celle-ci ont été collectées, réciproquement, c'est le statisticien qui définit en début d'étude les règles de collecte des données, pour que celles-ci puissent être correctement interprétées. L'analyse statistique se fonde sur plusieurs principes qui doivent être respectés si l'on veut garantir la fiabilité des résultats (92).

3.2.1.2 Choix du critère principal d'efficacité

Comme déjà dit auparavant, le choix du critère principal pour évaluer l'efficacité du traitement testé est primordial (cf paragraphe 3.1.4.1.3. « Critères d'évaluation de l'efficacité »).

3.2.1.3 Principe de comparaison

Dans le cadre du développement d'une nouvelle molécule antiostéoporotique, il faut pouvoir évaluer dans un premier temps si les résultats moyens observés sur un groupe de patients sont dus à l'effet réel du traitement testé et non à des facteurs extérieurs, à une évolution normale de la maladie (incidence des fractures dans le cas de l'ostéoporose) ou tout simplement au hasard. A supposer que la différence observée entre les deux groupes soit significative, il faut donc être sûr que cette différence est imputable uniquement au traitement. Pour maîtriser cette incertitude, un groupe test reçoit la molécule testée et un groupe comparateur reçoit un placebo. Les deux groupes étant en tous points comparables (même âge, même sexe, même stade de gravité de l'ostéoporose, etc.), la seule différence entre les deux est le traitement reçu grâce à la technique de randomisation des traitements (attribution aléatoire au patient de la molécule testée ou du comparateur), aux procédures en aveugle (ni le patient, ni l'investigateur ne savent dans quel bras de traitement le patient a été randomisé), et à la relecture centralisée des données (analyse et interprétation des examens des patients par une seule et même personne).

Dans un deuxième temps, une fois que l'efficacité de la molécule par rapport au placebo a été prouvée, le groupe placebo est remplacé par un groupe recevant un traitement de référence déjà commercialisé pour la même pathologie (alendronate généralement) : on évalue alors si le traitement testé a au moins la même efficacité que le traitement de référence (6).

3.2.1.4 Principe de significativité

Dans le cas d'un essai d'équivalence entre deux produits, le critère principal choisi pour évaluer l'efficacité doit être suffisamment sensible pour détecter une **différence significative** entre les deux groupes (produit testé /produit de référence) et valider la conclusion d'équivalence entre les deux traitements (6).

3.2.1.5 Maîtrise des biais

En statistique ou en épidémiologie, un biais est une démarche ou un procédé qui engendre des erreurs dans les résultats d'une étude (erreur dans la méthode utilisée, non-respect des règles du protocole, etc.). Il représente l'écart entre la vraie valeur d'une variable et sa valeur estimée. On distingue plusieurs types de biais parmi lesquels :

- les **biais de mesure** (techniques de mesures incorrectes)
- les **biais d'évaluation** (mesure du critère de jugement réalisée de manière différente dans les différents groupes de patients)
- les **biais d'interprétation** (erreur dans le mode d'analyse des résultats)

Ces biais peuvent perturber la validité de l'analyse statistique en favorisant ou en défavorisant de manière involontaire l'un des traitements comparés. Au niveau de la mesure de la densité osseuse sur un densitomètre par exemple, des erreurs dans la précision de la mesure peuvent survenir, responsables d'une dispersion statistique. Or, les essais cliniques regroupent souvent plusieurs centres investigateurs utilisant des appareils et des méthodes différentes, ce qui est source d'un grand nombre d'imprécisions dans les valeurs mesurées (7).

3.2.1.5.1 Biais de mesure liés au multicentrisme des études cliniques

En début d'étude, le statisticien détermine le nombre nécessaire de sujets à inclure dans l'essai clinique afin d'avoir assez de puissance pour prouver l'effet thérapeutique du traitement. Cependant il est quasiment impossible pour un seul centre investigateur d'assurer à lui seul dans des délais raisonnables le recrutement de l'effectif requis. La participation de plusieurs centres dans l'essai s'avère donc nécessaire (étude « multicentrique ») pour obtenir plus facilement le nombre de sujets requis et raccourcir ainsi les périodes d'inclusion. Le problème dans une étude sur l'ostéoporose est que chaque centre investigateur utilise son

propre appareil à DXA, lui-même manipulé par plusieurs techniciens, chacun utilisant sa propre méthode de travail, ce qui provoque indéniablement des **biais dans la mesure de la DMO** (6).

L'**erreur systématique** comprend des phénomènes comme l'erreur humaine de préparation de la mesure (mauvais positionnement du patient) ou bien la dérivation du densitomètre avec le temps, ce qui rend nécessaire un ré-étalonnage régulier. Ces phénomènes peuvent introduire une dispersion statistique, ou bien un décalage des résultats si l'erreur commise est toujours la même. On peut donc avoir une très faible dispersion statistique, et pourtant avoir un résultat faux.

Le résultat d'une mesure peut être utilisé ensuite pour des calculs ultérieurs comme test d'acceptation : par exemple, la mesure de la densité osseuse sert à calculer le T-score qui permet de poser ou non le diagnostic d'ostéoporose. Le risque d'une **erreur de mesure** est qu'elle se propage dans ces calculs ultérieurs. Il faut donc recueillir des données suffisamment sensibles, spécifiques et reproductibles (6;7;68).

Dans le cas de la densitométrie osseuse, si l'on mesure plusieurs fois la densité osseuse d'une même personne avec un densitomètre suffisamment précis, on obtiendra à chaque fois un résultat différent. Ceci est dû à des phénomènes perturbateurs aléatoires (variations de température, de tension d'alimentation électrique, vibrations, perturbations électromagnétiques des appareils environnants, etc.) d'où une légère variation des résultats dans le temps qui diminuent la précision de la mesure. Il ne faut donc considérer que la partie stable du résultat, ce qui nécessite de calibrer les appareils. Dans le cas de mesures physiques comme la densité osseuse, l'évaluation de la **dispersion statistique** se fait par des mesures de répétabilité et de reproductibilité, et éventuellement par des mesures croisées inter-laboratoires :

- La **répétabilité** est la capacité à reproduire une action par un même technicien, ou par une même machine. Dans le cas de mesures sur des appareils d'imagerie osseuse, le technicien effectue plusieurs fois la même mesure (sans re-régler l'appareil entre les mesures) et relève les résultats. Cela permet d'établir la stabilité dans le temps de l'appareil (vieillesse de l'appareil, etc.).

- La **reproductibilité** est le principe selon lequel on ne peut tirer de conclusions que d'un événement bien décrit, qui est apparu plusieurs fois, et provoqué par des personnes différentes. La reproductibilité permet de s'affranchir des effets aléatoires venant fausser les résultats ainsi que des erreurs de jugement ou de manipulations techniques. Les probabilités fournissent un modèle mathématique expliquant la variabilité des résultats. Pour cela, on mesure plusieurs fois le même paramètre : la différence avec la répétabilité est que l'on reprepare à chaque fois la mesure (mise en place de l'appareil, réglages, etc.), et que ceci est fait par différentes personnes ; ceci permet de prendre en compte la totalité de la chaîne de mesure et les erreurs humaines.
- Pour réaliser des **essais croisés inter-centres**, chacun des centres investigateurs mesure sur son propre appareil la densité un objet test, un fantôme qui représente l'exacte réplique de la région anatomique d'intérêt à mesurer in vivo (**Fig.34**) ayant une densité connue et l'on compare les résultats obtenus avec ce même fantôme sur les différents appareils. Ces essais permettent de déterminer les « effets centre » et de prendre ainsi en compte la diversité des appareils de mesure et les habitudes de travail et justifient la mise en place d'un étalonnage des appareils (les *cross-calibrations*). En effet, les résultats d'un essai clinique (données d'efficacité et de sécurité d'emploi) doivent être comparables entre eux, même s'ils sont issus de différents centres investigateurs. La standardisation concerne principalement les méthodes diagnostiques et d'évaluation des résultats. Il faut absolument uniformiser entre les centres les appareillages et les techniques, que ce soit pour les dosages biologiques ou les interprétations de clichés radiographiques qui serviront à l'évaluation du critère principal (6).



Figure 34. Fantôme standard international ayant une densité connue (79)

Même si les écarts entre centres sont rattrapables par des contrôles de qualité*, il est toujours préférable de centraliser les mesures et dosages de paramètres essentiels ou critiques pour le succès de l'essai (6).

3.2.1.5.2 Biais d'évaluation liés à la lecture ouverte

Si la personne responsable de l'analyse des données d'imagerie osseuse connaît la nature du traitement attribué au patient, ou les antécédents de fracture de celui-ci, elle risque, par auto-persuasion, de modifier inconsciemment son comportement dans un sens ou dans l'autre selon le bras de traitement auquel le patient appartient ou selon l'historique médical du patient. C'est pour cette raison que la lecture du critère de jugement (même si ce dernier est objectif, ou prétendu tel, comme la mesure de la hauteur de chaque vertèbre pour la DMO) doit absolument se faire en aveugle dans la mesure du possible, par une tierce personne ignorant la nature du traitement reçu et toute information médicale concernant le patient, afin d'assurer l'égalité des conditions de mesure, et ceci à plus forte raison lorsque le double aveugle n'est pas sûrement réalisé (survenue d'un effet indésirable caractéristique d'un des deux traitements, etc.) (6).

Des protocoles spécifiques sont donc à mettre en place pour éviter ces biais de mesure ou de jugement, qu'ils soient accidentels ou répétitifs.

3.2.2 Solution pour limiter les biais : la relecture centralisée des données

L'idéal étant donc de réduire au maximum les facteurs externes qui peuvent influencer la précision des données, la relecture centralisée des données dans l'expérimentation clinique offre un bon compromis pour éviter une trop grande hétérogénéité dans les résultats (7). Les agences réglementaires recommandent d'ailleurs le recours à la relecture centralisée des données d'efficacité et de sécurité, primordiale pour limiter les biais.

3.2.2.1 Définitions

Il faut distinguer la nuance qui existe entre centralisation et relecture centralisée des examens :

- La **relecture centralisée** est une activité sous-traitée par le promoteur à un « relecteur central », spécialiste dans son activité, qui évalue ou réévalue (dans le cas où le technicien du centre investigateur a déjà fait sa propre évaluation) et interprète des

documents sources tels que les examens de DMO ou les contrôles de qualité, afin de garantir une homogénéité et une qualité optimale des méthodes de lecture pour l'ensemble des données.

- La **centralisation** est l'ensemble du processus de mise en place de la relecture centralisée qui englobe la réalisation, l'analyse et/ou l'interprétations des données sources dans un processus global qui va de la procédure d'étalonnage des densitomètres (la *cross-calibration*) et de contrôle de qualité mis en place dans les centres pour une qualité constante tout au long de l'étude, jusqu'à la relecture des examens de DMO brutes et des contrôles de qualité (*Quality Controls* ou QC) et au calcul de facteurs de correction, visant à standardiser les méthodes de travail pour améliorer la qualité des mesures dans les centres.

3.2.2.2 Principe de la relecture centralisée des données dans une étude multicentrique

La relecture centralisée de la mesure du critère principal dans un essai clinique s'avère nécessaire surtout en cas de grande variabilité dans les mesures (appareils de marque commerciale différente, absence de procédures standardisées pour l'utilisation de l'appareil, etc.) ou en cas d'une lecture délicate ou qui nécessite un matériel sophistiqué et peu répandu comme c'est le cas dans l'imagerie osseuse (DXA, histomorphométrie). En pratique, dans le cadre d'essais multicentriques, le centralisateur fournit des procédures standardisées aux techniciens de chaque centre et veille à les former afin de standardiser au mieux les techniques de chacun. Dans le cadre de l'imagerie osseuse, il faut en outre étalonner les appareils avec un fantôme ESP (*European Spine Phantom*) (6;33).

3.2.3 Guidelines concernant la centralisation des données

La Conférence Internationale d'Harmonisation a émis des recommandations (communément appelées ICH 1, ICH 2, etc). pour que tout essai clinique soit conduit dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (harmonisation des pratiques professionnelles, traçabilité de toutes les étapes réalisées, exigences administratives, etc.). Le site de lecture centrale est considéré comme un centre investigateur, il a donc théoriquement les mêmes obligations que

celui-ci (acceptation d'un audit par le promoteur, constitution d'un classeur centralisateur réunissant tous les documents relatifs à l'étude : protocoles, procédures, contrats, etc.) (68). Différentes directives ICH évoquent la centralisation des données ou tout du moins la standardisation des données :

- **ICH E6 – Bonnes Pratiques Cliniques - Chapitre 5.23. essai multicentrique – Paragraphe 5.23.4 :** « Tous les investigateurs ont reçu les instructions du protocole, en accord avec les standards de l'uniformisation de l'évaluation des résultats cliniques et biologiques » (68)
- **ICH E9 - Principes statistiques des essais cliniques - Chapitre 3.2. essai multicentrique :** « Les procédures doivent être standardisées autant que possible. Les variations du critère d'évaluation peuvent être réduites par des réunions investigateurs, la formation au préalable du personnel des centres, et par un monitoring consciencieux durant l'étude » (93).
- **ICH E3 - Contenu du rapport d'étude clinique – Chapitre 9.5.1. Variables d'efficacité et de sécurité :** « Toute technique utilisée pour standardiser ou comparer les résultats de laboratoire ou les autres mesures cliniques (par exemple les radiographies, les examens d'hémostase, etc.) doit être décrite. Cela est particulièrement important pour les études multicentriques. Si une personne autre que l'investigateur était responsable de l'évaluation des résultats cliniques (que ce soit le promoteur ou un centralisateur externe qui relit les radios pour déterminer si le patient a eu une fracture vertébrale, etc.), cette personne ou ce groupe de personnes doivent être identifiés. Les procédures, incluant les moyens mis en œuvre pour maintenir l'aveugle, ainsi que la mesure et la relecture centralisées, doivent être entièrement décrites. (...) S'il y a eu des changements dans le personnel réalisant les mesures critiques, cela doit être rapporté avec les dates de changement. » (8)

3.2.4 Inconvénients liés à la centralisation des données

Une procédure de centralisation des données engendre une logistique complexe : il faut établir un cahier des charges, un contrat et définir un budget avec l'équipe de centralisation, rédiger un protocole de centralisation qui détaille l'ensemble de la procédure (depuis la réalisation des

examens dans le centre investigateur et le transfert des examens au centralisateur jusqu'à l'analyse des examens et la saisie des données), un protocole analytique qui détaille l'analyse et l'interprétation des examens, un protocole de transfert pour transférer les bases de données contenant les résultats au promoteur, un manuel opérateur à destination des techniciens pour standardiser les méthodes de travail entre les centres investigateurs, etc. La centralisation permet d'avoir accès à des équipements de pointe car les relecteurs sont experts dans leur domaine et parfois ne travaillent que pour les essais cliniques, en utilisant des procédures et des techniques très standardisées qui garantissent des résultats fiables et comparables entre eux.

3.2.5 Procédure suivie en cas de non centralisation de données

Au vu du coût et de la logistique qu'entraîne un processus de centralisation, on ne centralise pas systématiquement un critère secondaire qui n'est pas primordial dans l'évaluation de l'efficacité ou de la sécurité des molécules étudiées lors d'un essai clinique. La DMO peut ne pas être centralisée par exemple dans le cas d'une étude plutôt ciblée sur l'étude la microarchitecture de l'os ou sur les biopsies osseuses. Les dosages biologiques de sécurité ne sont également pas systématiquement centralisés si la sécurité d'emploi de la molécule testée est bien établie. Il faut cependant justifier lors de la rédaction du rapport d'étude clinique pourquoi ce critère n'a pas nécessité une analyse centralisée en fournissant des références parmi les directives, les publications ou les données cliniques existantes et documenter ensuite la fiabilité, la précision et la pertinence de ces données non centralisées.

Il est tout à fait possible de concevoir une étude clinique sans relecture centralisée avec une analyse locale de la DMO : on peut tout de même améliorer la qualité des mesures dans les centres en mettant en place des *cross-calibrations* locales de l'appareil à DXA et des procédures de QC journaliers et mensuels propres à chaque centre. Les procédures de contrôle de qualité des densitomètres avec suivi par un centre de contrôle sont d'ailleurs obligatoires en France depuis 2005 (94), même pour une utilisation en routine purement clinique de ces appareils, pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des appareils à DXA (8;93;95).

3.3 Description du processus de relecture centralisée des examens d'imagerie osseuse : exemples avec la technique de DXA

3.3.1 Processus général de relecture centralisée

Comme la formation et l'expérience des techniciens effectuant les examens d'imagerie osseuse (DXA, pQCT, IRM) chez les patients d'un essai multicentrique varient, l'acquisition, la lecture et l'analyse centralisées des images sont indispensables pour garantir que les images en question sont obtenues conformément au protocole de l'étude et pour établir l'uniformité de l'acquisition et de l'analyse des images entre les différents sites de l'étude. Les données brutes des mesures d'imagerie de chaque patiente sont donc envoyées à une équipe de relecture centralisée qui les analysera (96).

L'équipe de relecture centrale assure les tâches suivantes :

- étalonnage du matériel d'imagerie osseuse dans chaque centre investigateur
- rédaction d'un manuel opératoire destiné aux techniciens utilisant ces appareils d'imagerie pour standardiser la méthode d'acquisition des scanners (images obtenues par DXA)
- analyse des contrôles de qualité (*Quality Controls* ou QC) et des scanners selon un protocole rédigé par l'équipe de relecture centrale
- transfert des données d'imagerie analysées, des facteurs de correction et des facteurs de calibration des appareils utilisés au promoteur
- archivage des données pendant une durée de 15 ans après la fin de l'étude

L'équipe responsable de la relecture centrale de l'analyse des examens d'imagerie osseuse est composée au minimum d'un médecin, d'un technicien et d'un data manager. Le médecin est spécialisé en radiologie, c'est-à-dire tout ce qui touche aux techniques d'imagerie (DXA, pQCT, IRM, radiographie, etc.) : il est le garant de l'interprétation clinique des données mesurées (valeurs aberrantes, causes pathologiques expliquant certaines mesures anormales, etc.). Le technicien est responsable de la réalisation des étalonnages des appareils impliqués dans l'étude, du suivi des contrôles de qualité (QC), du calcul de différents paramètres à partir

des images obtenues et de l'analyse des résultats. Afin de standardiser au mieux les techniques de travail et les méthodes de lecture, il vaut mieux n'avoir qu'un technicien qui analyse tous les résultats de la même manière. Le technicien qui réalise les examens sur le patient n'appartient pas à l'équipe du centralisateur mais c'est un technicien du centre investigateur. Si plusieurs lecteurs de l'équipe de relecture centrale sont autorisés à analyser les données, une analyse de reproductibilité inter-lecteurs est nécessaire pour vérifier que les méthodes d'analyse utilisées sont bien les mêmes et que les résultats sont similaires quel que soit le lecteur. Néanmoins, même s'il n'y a qu'un seul lecteur, une analyse de reproductibilité intra-lecteur doit également être effectuée. Quant au data manager, il conçoit la base de données dans laquelle il insère ensuite toutes les mesures brutes, les paramètres calculés et les résultats des QC. Il est responsable ensuite du transfert sécurisé de cette base de données au promoteur qui réalise une analyse statistique de ces résultats en fin d'étude.

3.3.2 Exemple de la relecture centralisée des scanners de DXA pour mesurer la densité minérale osseuse

La mesure de l'évolution de la DMO par la technique de DXA est l'objectif primaire des grandes études pivot des médicaments antiostéoporotiques (48;50;57;60). C'est pourquoi la précision de l'instrumentation est très importante, spécialement pour les données d'une étude multicentrique. Les *guidelines* recommandent à ce sujet d'avoir recours à un centralisateur garant d'une méthodologie rigoureuse (à cause de la grande variabilité qu'il existe d'un densitomètre à l'autre) et de la qualité des données du critère principal (lecture, analyse et interprétation centralisées, réalisées par une seule équipe) (33;96).

3.3.2.1 Première étape : Etalonnage des appareils de mesure

Il faut s'assurer des qualités intrinsèques du critère mesuré à savoir l'exactitude (la mesure indique la valeur vraie de la grandeur mesurée) et la précision (la variabilité de la mesure reste faible au cours des répétitions) (6).

3.3.2.1.1 Principe

Les densitomètres sont commercialisés sous plusieurs marques : il existe des ostéodensitomètres de marque HOLOGIC[®] (modèles QDR 1000, QDR 2000, QDR 4500, DELPHI, Discovery, etc.) et des modèles de marque LUNAR[®]. Chaque centre investigateur utilise le modèle de son choix mais lorsqu'il participe à une étude clinique, dans le but d'uniformiser les mesures de la densité minérale osseuse obtenues avec ces ostéodensitomètres, un étalonnage croisé (*cross-calibration*) de l'ensemble des appareils de ces centres investigateurs est indispensable préalablement à tout examen effectué chez un patient. Cette *cross-calibration* permet de calculer des facteurs de calibration propres à chaque appareil, qui autorisent la comparaison des mesures issues de différents appareils en les ramenant à une mesure théorique qui aurait été faite avec un unique appareil. En effet, les facteurs de calibration rétablissent les valeurs mesurées (DMO, CMO et surface osseuse) sur les différents appareils à une mesure équivalente obtenue sur un densitomètre de référence. On détermine en début d'étude un appareil qui est alors considéré comme l'appareil de référence pendant toute la durée de l'étude. Pour faciliter la logistique du processus de *cross-calibration*, il est préférable de choisir l'appareil à DXA que possède le site de lecture centrale.

Pendant une étude clinique, chaque densitomètre fait l'objet de plusieurs *cross-calibrations* :

- une ***cross-calibration initiale***, au début de l'étude, avant que le premier patient du centre investigateur ne réalise son premier examen de DXA
- une ***cross-calibration finale***, à la fin de l'étude, après que le dernier patient du centre investigateur a réalisé son dernier examen de DXA, pour mesurer la dérivation de l'appareil dans le temps
- une ***cross-calibration intermédiaire*** supplémentaire après chaque intervention sur l'appareil (réparation suite à un dysfonctionnement sévère de l'appareil, installation d'un logiciel, déplacement de l'appareil)

L'étalonnage du densitomètre se fait à l'aide d'un fantôme, plus facile à manipuler qu'un patient : il est inutile de le repositionner entre deux mesures puisqu'il ne bouge pas donc on observe moins d'éparpillement des valeurs.

3.3.2.1.2 Le fantôme anthropomorphique ESP

Les fantômes anthropomorphiques utilisés pour la technique de DXA sont reconnus universellement car l'interaction entre les rayons X et la densité de l'os est bien établie. Le corps du fantôme est constitué d'une résine contenant 4 vertèbres lombaires anthropomorphiques (L1 à L4) (**Fig.35**). Il a une forme cubique avec un côté de 20 cm environ. Les insertions mimant les vertèbres contiennent différentes quantités d'hydroxyapatite de masse connue et bien définie, afin de couvrir toute la gamme physiologique des densités osseuses corticales et trabéculaires, de tous les âges et pour les deux sexes. Le fantôme a une densité plus lourde du côté opposé aux crêtes vertébrales car il mime le tronc de l'organisme qui est plus lourd sur la face avant à cause des organes vitaux présents.

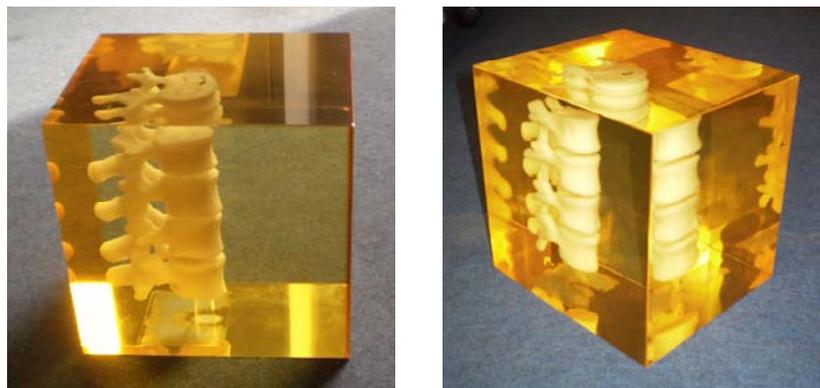


Figure 35. Vue de latérale droite et vue globale de l'European Spine Phantom (ESP) (79)

Le fantôme utilisé pour calibrer au niveau international tous les appareils à DXA des centres investigateurs d'une même étude est un ESP, un **European Spine Phantom**, reconnu sur l'ensemble du continent européen, et complètement externe au centre investigateur. C'est à partir des valeurs obtenues avec cet ESP que seront calculés les facteurs de calibration. Pour optimiser le planning des *cross-calibrations* (surtout en début et en fin d'étude où il faut étalonner dans un laps de temps assez court tous les appareils à DXA participant à l'étude), le centralisateur peut posséder plusieurs ESP identifiés par des numéros différents pour étalonner tous les appareils. Il doit juste déterminer en début d'étude quel fantôme parmi les ESP qu'il possède sera son fantôme de référence. Il faut également que ce soit toujours le même ESP qui soit utilisé pour toutes les *cross-calibrations* réalisées sur un même densitomètre.

3.3.2.1.3 Les facteurs bruts de calibration

Les valeurs obtenues avec les différents ESP du centralisateur doivent ensuite être mises en relation avec les valeurs de l'ESP de référence. Pendant la *cross-calibration* d'un appareil d'un centre investigateur, une série de 20 mesures avec l'ESP est effectuée par un technicien de l'équipe du centralisateur ainsi qu'une série de 10 mesures avec un fantôme LSP (***Local Spine Phantom***), fourni par le fabricant à l'achat de l'appareil. En parallèle, une série de mesure est également réalisée sur l'appareil de référence. Chaque procédure de *cross-calibration* permet d'obtenir une valeur moyenne de la DMO du fantôme ESP. Le rapport de ces moyennes permettra de déterminer un **facteur brut de calibration** de chaque appareil. Il est stipulé que pour les fantômes ESP, aucune variation n'affecte ces fantômes, ni n'altère leurs paramètres pendant toute la période d'observation (97).

3.3.2.2 Deuxième étape : Standardisation des méthodes de travail des techniciens manipulant le densitomètre par DXA

Pour s'assurer que les techniciens des centres investigateurs réalisent les mesures en conformité avec le protocole de l'étude, c'est-à-dire selon une méthode standardisée afin de limiter les biais, l'équipe du site de lecture centrale leur rédige un manuel opératoire. Ce manuel opératoire contient plusieurs informations :

- un aperçu des éléments techniques du protocole d'étude affectant les procédures de DXA, notamment l'éligibilité des patientes pour leur sélection dans l'essai : en effet, certaines pathologies peuvent interférer dans la mesure de la DMO (scoliose sévère ou cyphose par exemple gênant le positionnement du patient) ou fausser celle-ci en l'augmentant artificiellement (hypercalcification due à une ancienne fracture, etc.)
- le bon positionnement des patientes sur l'appareil
- la procédure d'acquisition de l'image de la colonne ou de la hanche, le fonctionnement du logiciel
- l'analyse des images obtenues pour vérifier qu'elles seront exploitables par le centralisateur (absence de mouvement de la patiente)
- les Contrôles de Qualité (QC) réguliers du matériel de DXA : acquisition d'images avec le fantôme local du rachis (Local Spine Phantom)
- la procédure de transfert des données au centralisateur

- la procédure d'archivage des examens dans le centre investigateur conformément à la réglementation en vigueur (71).

De plus, le centralisateur propose également des formations à l'intention de tous les techniciens des centres investigateurs impliqués dans l'essai pour que ces derniers respectent ses critères de qualité. Pour les premiers patients sélectionnés dans l'étude, chaque technicien de chaque centre investigateur doit immédiatement envoyer les images réalisées afin que le centralisateur vérifie que la méthode de travail du technicien est conforme à ses exigences de qualité.

3.3.2.3 Troisième étape : Contrôles de Qualité

3.3.2.3.1 Principe

Le site de lecture centrale doit justifier le fait qu'on analyse de manière centralisée les données provenant des centres investigateurs et garantir l'exactitude des mesures en validant les performances des densitomètres (c'est-à-dire l'absence d'une dérivation progressive des mesures dans le temps). La stabilité et les dysfonctionnements de l'appareil peuvent être contrôlés en réalisant des contrôles de qualité journaliers, hebdomadaires et mensuels, les QC (*Quality Controls*).

Pour cela, on utilise comme pour la *cross-calibration* un fantôme anthropomorphique, mais c'est un fantôme local (« Local Spine Phantom » ou LSP), fourni par le fabricant à l'achat de l'appareil, rattaché à un seul centre investigateur et non reconnu universellement comme l'ESP. On s'attend à ce que les fluctuations qui affectent les mesures in vivo chez le patient affectent de la même manière les mesures faites avec le fantôme, et que donc dans le cadre d'un programme de contrôle de qualité, les variations des résultats in vivo pourront être prédites par les mesures faites avec le fantôme. La grande sensibilité des mesures obtenues avec un fantôme permet une détection précoce du moindre dysfonctionnement bien avant une panne de l'appareil, car il enregistre la moindre variation indétectable sur des valeurs obtenues in vivo chez le patient. Cela permet soit une réparation immédiate du système, soit une correction a posteriori des données du patient en appliquant les facteurs de correction

calculés à partir des QC. Cette procédure garantit que les données du patient reflètent uniquement l'efficacité du traitement et non les dysfonctionnements de l'appareil (97-99).

3.3.2.3.2 Méthode de réalisation des QC

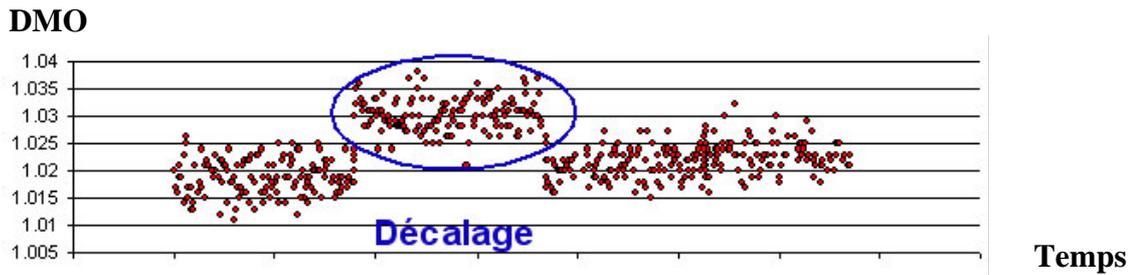
On distingue les QC journaliers qui suivent les règles de Shewhart - acquisition quotidienne d'images avec le fantôme par le centre investigateur - des QC mensuels qui suivent une procédure CUSUM (*Cumulative Sum Chart*) – c'est-à-dire un graphique de l'ensemble des QC journaliers pour détecter des déviations de l'appareil (100).

Chaque jour, avant de commencer les examens des patientes, le technicien du site d'étude passe le fantôme local LSP dans l'appareil à DXA et fait des acquisitions de scanners une dizaine de fois d'affilée. Il est stipulé que pour les fantômes LSP fournis avec les ostéodensitomètres, aucune variation n'affecte ces fantômes, ni n'altère leurs paramètres pendant toute la période d'observation. A chaque scanner, la masse du fantôme mesuré affiche une valeur différente (variations de quelques grammes). Le centre calcule alors le pourcentage de variation le jour en question : ce sont les règles de Shewhart (33;101;102).

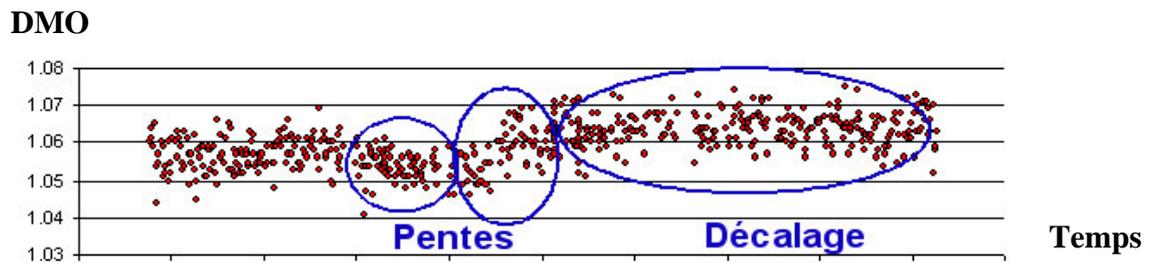
Chaque centre investigateur doit expédier mensuellement à l'équipe du centralisateur les examens de QC journaliers de son centre afin que celle-ci réalise les QC mensuels grâce à un processus statistique CUSUM (le Cumulative Sum Chart, un graphique qui cumule toutes les valeurs journalières de QC du mois écoulé et présente l'avantage d'avoir une bonne sensibilité contrairement aux règles de Shewhart, et de fournir une estimation assez précise de la date à laquelle le dysfonctionnement du densitomètre a commencé). L'envoi comprend :

- un support numérique contenant les scanners acquis avec le fantôme local LSP chaque jour du mois écoulé
- les graphiques de QC du mois écoulé (surface de l'os en fonction du temps, Contenu Minéral Osseux (CMO) en fonction du temps et DMO en fonction du temps) pour faciliter la détection d'anomalies discrètes

Le site de lecture centrale répond ensuite à chaque centre investigateur en indiquant les éventuels problèmes de l'appareil détectés grâce aux graphiques de QC (un « shift » - **Graph.III**, c'est-à-dire un déplacement progressif insidieux des valeurs ou un « drift » - **Graph.IV**, c'est-à-dire un éparpillement des valeurs de manière non linéaire).



Graphique III. Exemple d'un « *shift* » de l'appareil à DXA



Graphique IV. Exemple d'un « *drift* » de l'appareil à DXA

Le centralisateur doit également informer le centre investigateur des mesures à prendre pour corriger ces problèmes (réparation de l'appareil, etc.). En cas de dysfonctionnement majeur, l'investigateur doit éventuellement ajourner les examens de patients prévus sur cet appareil jusqu'à sa réparation.

3.3.2.4 Quatrième étape : Acquisition des images de DXA chez la patiente

Les examens de DXA effectués chez la patiente sont réalisés dans le centre investigateur par un technicien travaillant dans ce centre, aux visites prévues selon le protocole. Les *guidelines* préconisent une acquisition de DXA par an étant donné que l'ostéoporose est une maladie d'évolution lente et que par conséquent, les essais cliniques dans ce domaine durent en général plusieurs années (33).

Pour pouvoir tirer des conclusions des résultats de l'étude, il faut absolument avoir, dans la mesure du possible pour chaque patient :

- **une valeur interprétable de *baseline***, c'est-à-dire obtenue en début d'étude quand la patiente n'est pas encore sous traitement pour mesurer le niveau basal physiologique de la densité osseuse
- **une valeur *post-baseline***, c'est-à-dire obtenue sous traitement en cours d'étude ou, dans l'idéal, en fin d'étude, pour mesurer l'effet apporté par le médicament sur la DMO (en fin d'étude, lors de l'acquisition du dernier scanner de *post-baseline*, il faut absolument poursuivre le traitement jusqu'à la réalisation de l'examen de DXA pour être sûr que la valeur de DMO obtenue est due au traitement)

Lors de chaque visite durant laquelle un examen de DXA est prévu, plusieurs images sont acquises en fonction des exigences du protocole. En général, une vue de face du rachis, des vertèbres lombaires L1 à L4, et une vue de face de la hanche (hanche totale et col fémoral) sont réalisées (**Fig.36**). En ce qui concerne la hanche, pour avoir des données comparables, il faut s'assurer que c'est bien la même hanche qui est mesurée tout au long de l'étude. Pour l'acquisition de l'image du rachis et de la hanche, le technicien du centre investigateur doit contrôler que la patiente est correctement positionnée en décubitus, genoux fléchis pour le rachis, hanches en rotation interne pour les hanches, sans risque de mouvement involontaire, qu'aucun objet métallique n'interférera avec l'acquisition (port d'une ceinture, scintigraphie récente), que le logiciel du densitomètre est programmé pour une acquisition en mode « lent » qui est indispensable pour obtenir une image de bonne qualité. Immédiatement après l'obtention de l'image, le technicien doit vérifier sa qualité. Selon ce que le protocole autorise, une deuxième acquisition de la hanche ou de la colonne vertébrale peut être faite si le technicien estime que la première image obtenue n'est pas d'une qualité suffisante pour être analysée: on parle du "retest" (**Fig.37**).

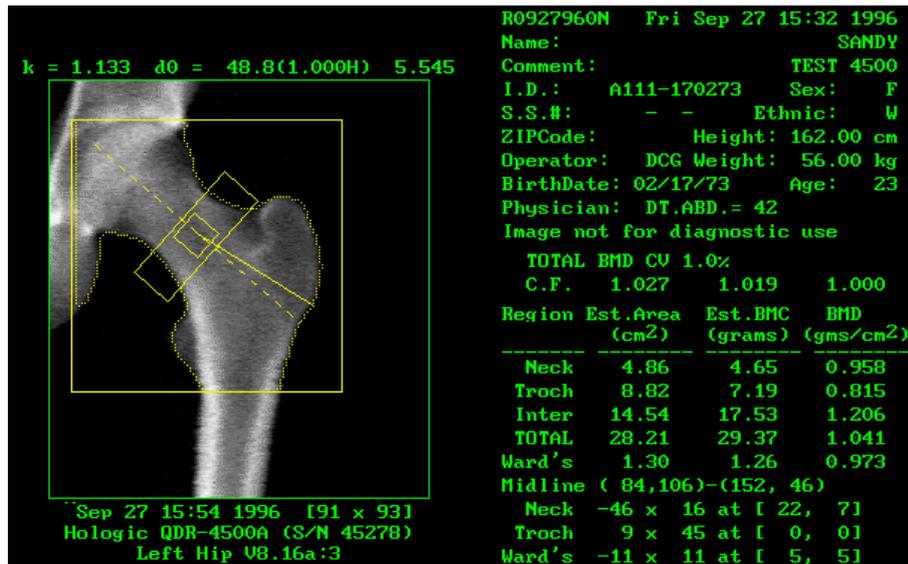


Figure 36. Scanner de la hanche (col fémoral, grand trochanter, petit trochanter) obtenu par DXA (79)

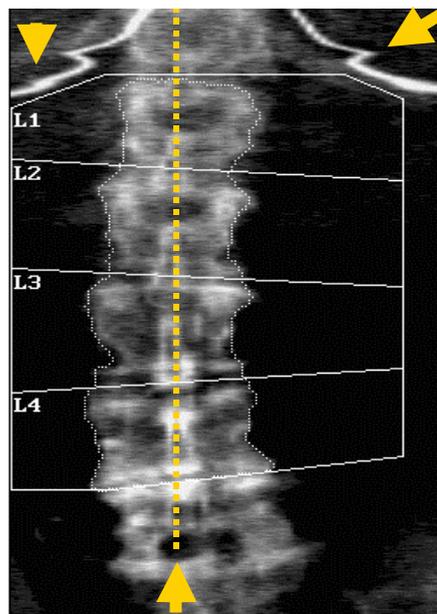


Figure 37. Mauvaise acquisition du scanner du rachis (artefacts* dus au mouvement et vertèbres L1 à L4 mal alignées) autorisant d'effectuer un retest (79)

Aucune acquisition clinique ne doit être effectuée si les procédures des graphiques de QC ont identifié un dysfonctionnement, car elles démontrent que les valeurs mesurées peuvent être inexactes et par conséquent sans intérêt pour l'analyse statistique. De la même manière, aucune acquisition d'image ne doit avoir lieu si le technicien ou un réparateur a fait une intervention sur l'appareil de DXA (matériel ou logiciel) et sans l'accord préalable du centralisateur. L'intervention de ce technicien peut exiger une nouvelle *cross-calibration* par le centralisateur justifiant l'arrêt transitoire de l'acquisition d'images.

Chaque centre investigateur doit expédier régulièrement les examens de DXA de patientes réalisés dans son centre au centralisateur, correctement identifiés (numéro d'étude, numéro de centre, numéro de patient, numéro de la visite, site scanné de la hanche droite ou hanche gauche ou des vertèbres) sur un support de stockage numérique (fréquence définie dans le cahier des charges en début d'étude).

3.3.2.5 Cinquième étape : Relecture des données

3.3.2.5.1 Principe

Afin de minimiser les biais dans l'analyse statistique et d'avoir une meilleure reproductibilité des résultats, l'analyse des scanners de DXA est, dans la mesure du possible, toujours réalisée par le même technicien, membre de l'équipe du site de lecture centrale. Si l'équipe comporte plusieurs techniciens "lecteurs", il faut valider la reproductibilité de leurs résultats respectifs : pour cela, chaque technicien lit séparément les mêmes examens puis on regarde ensuite la différence en pourcentage des valeurs calculées de la DMO, s'ils détectent les mêmes anomalies anthropomorphiques, etc. De plus, d'une manière générale, la lecture de tout critère principal d'efficacité, même si ce dernier est objectif, doit absolument se faire en aveugle chaque fois que c'est possible, par une personne ignorant la nature des traitements reçus par le patient, pour assurer l'égalité des conditions de mesure : ceci à plus forte raison lorsque le double aveugle peut être facilement levé par certains critères évalués (DMO augmentée par le poids moléculaire élevé du strontium, microarchitecture caractéristique d'un os « gelé » par les bisphosphonates, etc.) (6;103).

3.3.2.5.2 Processus d'analyse des examens de DXA pour calculer la DMO

Chaque image reçue par le centralisateur est identifiée et sa capacité à être évaluée est déterminée : vérification que la hanche scannée est bien la même que la hanche de référence déterminée à *baseline*, que la vitesse d'acquisition du scanner était en mode lent pour une image de meilleure qualité, etc. Si des images supplémentaires ont été réalisées par le centre investigateur, c'est toujours l'image ayant la meilleure qualité qui est prise en compte.

3.3.2.5.2.1 Reconnaissance des contours de l'os et détermination de la région d'intérêt

Pour chaque image reçue, le technicien de l'équipe du site de lecture centrale trace les contours de chaque vertèbre (car les vertèbres peuvent être déformées par de l'arthrose notamment) et ceux de la hanche afin de déterminer la « région d'intérêt » (la ROI, *Region Of Interest*). Pour le rachis, la ROI comprend les vertèbres lombaires L₂ à L₄ qui seront toutes les trois utilisées dans l'analyse standard. La forme de la ROI sera aussi simple que possible et suivra, dans la mesure du possible, la morphologie exacte des vertèbres (43). Pour l'analyse standard de la hanche, la ROI comprend l'épiphyse fémorale, incluant la tête du fémur et le petit trochanter (**Fig.38**). Même si le logiciel d'analyse des examens est également équipé d'une reconnaissance automatique pour une aide supplémentaire destinée à réduire la variabilité induite par l'utilisateur, c'est toujours le même technicien qui est en charge de cette étape pour limiter les biais.

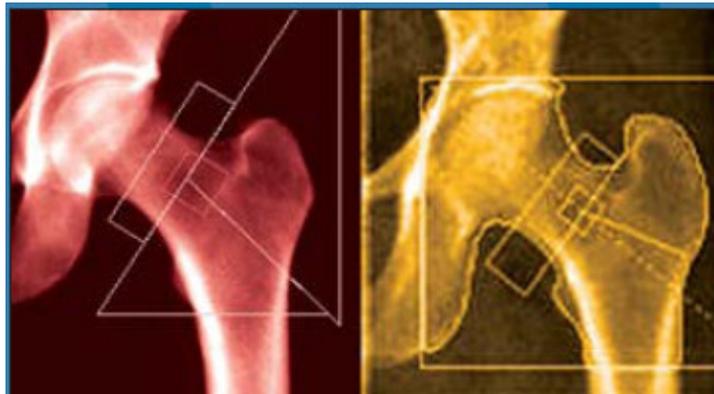


Figure 38. Reconnaissance des contours de la hanche et détermination de la ROI (43)

Dans le cas où la masse osseuse est fortement diminuée, des lacunes peuvent apparaître dans la zone la moins dense, où la reconnaissance automatique des bords osseux peut être partielle. L'analyse doit être répétée sur une région d'intérêt de plus grande taille, de façon à ce qu'avec une définition plus claire du seuil osseux, le logiciel puisse remplir automatiquement les lacunes et/ou reconnaître le rebord osseux. Dans le cas où des structures identifiées dans les parties molles auraient la même densité que l'os, il convient de les effacer manuellement, en vérifiant qu'il ne s'agit pas d'artefacts générés par un objet qui doit être éliminé du champ d'examen.

Dans le cas où un artéfact ne peut pas être effacé, deux solutions sont possibles :

- Les images des vertèbres ou de la hanche peuvent être analysées, mais les données ne sont pas évaluables : un grade spécifique sera attribué par défaut (cf chapitre suivant 3.3.2.5.2.2. « Evaluation de la qualité des images ») et ces données seront exclues de l'analyse finale du promoteur.
- Les images des vertèbres ou de la hanche ne peuvent pas être analysées (suite à une erreur d'acquisition ou un problème survenant durant le transfert) et les données sont donc considérées comme manquantes : un autre grade spécifique, signifiant l'absence de données, sera attribué.

3.3.2.5.2.2 *Evaluation de la qualité des images*

Différents grades sont attribués à chaque image du rachis et de la hanche selon leur qualité.

Ces grades sont les suivants :

- **1^{er} grade** : vertèbres ou col fémoral bien délimités, limites clairement identifiées sans artéfacts décelables
- **2^{ème} grade** : vertèbres ou col du fémur bien délimités, limites identifiées et détection d'artéfacts mineurs (altérations localisées, foyer arthrosique)
- **3^{ème} grade** : vertèbres ou col du fémur mal délimités, limites identifiées avec artéfacts détectables (arthrose importante, objet métallique, etc.)
- **4^{ème} grade** : détection d'artéfacts diffus, région d'intérêt insuffisante, vertèbres coupées, très mauvais positionnement, artéfact mobile, mode d'acquisition inapproprié
- **5^{ème} grade** : images manquantes

Dans un souci de qualité des données, les examens du quatrième grade peuvent être exclus de l'analyse finale. En ce qui concerne l'évaluation de la qualité de l'image du rachis, le technicien peut exclure une ou plusieurs vertèbres de l'analyse en cas de problèmes techniques (artéfacts, présence d'un corps étranger, etc.). Cette décision d'exclusion est basée sur la qualité technique de l'image et doit être systématiquement explicitée puis validée par le médecin de l'équipe de relecture (96).

Par conséquent, pour le rachis, après une cotation qualitative individuelle de chaque vertèbre citée précédemment, on applique une cotation globale des vertèbres prenant en compte la cotation qualitative individuelle des vertèbres, la présence d'artéfacts et la qualité de l'examen :

- **1er grade** : examen de très bonne qualité
- **2ème grade** : examen de bonne qualité (bon centrage, parties molles suffisantes, présence de toute les vertèbres requises, mais présence de quelques réactions arthrosiques ou de problèmes de statique)
- **3ème grade** : examen dont l'acquisition est correcte, mais dont les structures présentent des anomalies ; les problèmes de statique ou de densité sont suffisamment graves pour induire des difficultés de définition des limites intervertébrales
- **4ème grade** : examen de mauvaise qualité avec de graves problèmes de statique, un très mauvais positionnement, des artéfacts mobiles, un mode d'acquisition inapproprié ou une région d'intérêt insuffisante
- **5ème grade** : image manquante

Chaque mois, le site de lecture centrale répond à chaque centre investigateur en indiquant :

- les images de DXA évaluables
- les images de DXA non évaluables et la raison de cette impossibilité à évaluer (données illisibles, données erronées, vitesse d'acquisition du scanner trop rapide, mouvement du patient pendant l'acquisition) ; le centralisateur devra s'assurer lors des envois suivants d'examens que les raisons de non-évaluation ont été corrigées

3.3.2.5.3 Calcul de la DMO

Le logiciel calcule ensuite à partir de la ROI la surface osseuse et le Contenu Minéral Osseux (CMO), ce qui lui permet de calculer la Densité Minérale Osseuse (DMO), le critère principal.

$$\text{DMO (g/cm}^2\text{)} = \text{CMO (g)} / \text{surface osseuse (cm}^2\text{)}$$

Le technicien choisit uniquement le mode « Comparaison des examens » dans le logiciel d'analyse des examens de DXA car cela permet une analyse rétrospective des mesures de chaque patiente portant sur la même région du rachis et de la hanche que la *baseline* mesurée à la visite initiale.

La validation médicale de l'analyse des examens est faite par le médecin de l'équipe de relecture centrale qui contrôle toutes les données avant qu'elles soient saisies dans la base de données. Une impression de l'analyse de l'image de chaque patiente sera archivée.

3.3.2.6 Sixième étape : Calcul et utilisation des facteurs de correction et de calibration

3.3.2.6.1 Facteurs de correction longitudinaux

3.3.2.6.1.1 *Principe*

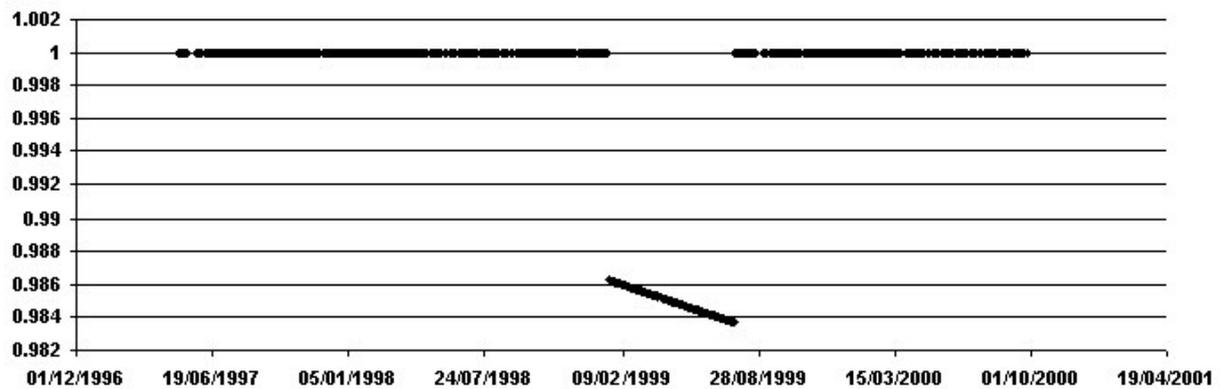
Les facteurs de correction longitudinaux sont utilisés pour corriger les écarts de mesure d'un appareil de DXA au fil du temps : en effet, au cours de l'étude, la stabilité des appareils peut varier plus ou moins. Pour corriger ces éventuels écarts, le site de lecture centrale utilise les QC (données issues du fantôme LSP) réalisés quotidiennement dans chaque centre investigateur sur chaque densitomètre et envoyés ensuite au centralisateur en appliquant la même procédure (règles de Shewhart et procédure CUSUM) mais sur une période trimestrielle alors que le centre investigateur analyse les QC mensuellement. Cela permet au centralisateur de déterminer un **facteur de correction longitudinal** qui sert à restaurer les valeurs par rapport à une période de référence.

3.3.2.6.1.2 *Calcul des facteurs de correction longitudinale*

A la fin de l'étude, on détermine pour chaque appareil grâce à l'analyse du contrôle de qualité (méthode CUSUM) et à l'analyse par régression linéaire :

- une période de référence stable
- toutes les périodes jugées « déviantes » (**Graph.V**) et pour lesquelles on calcule un facteur de correction à partir des données moyennes de la période de référence et de l'équation de la droite de régression obtenue avec les données de la période à corriger

DMO (g/cm²)



Date

Graphique V. Exemple du découpage en périodes de stabilité /instabilité d'un appareil à DXA

Les périodes suivantes sont corrigées :

- périodes présentant un **décalage** avec la période de référence c'est-à-dire un « **shift** » : un déplacement des valeurs de DMO dans le temps
- périodes présentant un « **drift** » c'est-à-dire une **dérive** (pente) ou un éparpillement des valeurs de DMO dans le temps

L'équation de la droite de régression linéaire est la suivante :

$$DMO = a_{DMO} \times Date + b_{DMO}$$

a_{DMO} : pente de la droite de regression linaire

b_{DMO} : ordonnée à l'origine de la droite de régression linéaire

Le facteur de correction se déduit ensuite de l'équation de cette droite :

$$F_{\text{correction DMO}}(Date) = \frac{\text{Moyenne période de référence de DMO}}{a_{DMO} \times Date + b_{DMO}}$$

Un facteur de correction est toujours obtenu pour une date donnée et un appareil donné : ils sont donc calculés pour chaque date incluse dans la période de l'étude et à laquelle des examens ont été réalisés.

En l'absence de tout écart de l'appareil dans le temps, un facteur de correction égal à 1 est appliqué aux mesures de la DMO. En cas de détection d'un écart, une réévaluation du graphique de QC est réalisée et un facteur de correction est appliqué à la période d'écart afin

de corriger l'écart. Le centralisateur recalcule la DMO du patient en appliquant le facteur de correction correspondant au jour où il a effectué son examen de DXA, et au coefficient de variation de l'appareil ce jour-là.

$$\text{Valeur corrigée DMO} = \text{Valeur brute DMO} \times \text{F correction DMO (date de l'examen)}$$

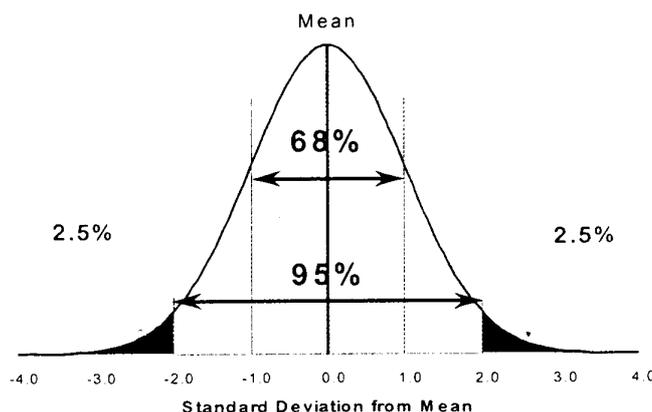
3.3.2.6.2 Facteurs de calibration

3.3.2.6.2.1 *Principe*

Les facteurs de calibration rapportent les valeurs de DMO mesurées sur les différents densitomètres à une mesure équivalente au densitomètre de référence, qui est généralement celui localisé chez le centralisateur, afin de corriger les fluctuations inter-instrument. Ils sont calculés pour chaque appareil de chaque centre investigateur et après chaque période d'instabilité (déplacement de l'appareil, réparation d'une panne, mise à jour ou changement du logiciel d'utilisation) (33;102).

3.3.2.6.2.2 *Calcul des facteurs de conversion inter-fantômes ESP*

Toutes les *cross-calibrations* réalisées par un technicien de l'équipe du centralisateur peuvent être utilisées pour le calcul du facteur de calibration. Tout d'abord, le centralisateur vérifie que chaque appareil impliqué dans la procédure de *cross-calibration* a une courbe stable de QC au cours de la période de l'étude. Suivant les résultats du QC, il peut être nécessaire d'appliquer une correction aux valeurs de l'ESP obtenues pendant la *cross-calibration*, avant de regrouper les données de *cross-calibration*. Le relecteur central recherche alors une éventuelle valeur aberrante parmi les données de l'ESP. La définition d'une valeur aberrante repose sur une distribution de Gauss (**Graph.VI**) (104).



Graph. VI. Distribution gaussienne

L'analyse révèle qu'une distribution gaussienne réunit 68,3% de l'ensemble des résultats dans un intervalle de ± 1 déviation standard (DS), 95,4% de l'ensemble des résultats dans un intervalle de ± 2 DS et 99,7% dans un intervalle de ± 3 DS. Comme le centralisateur recherche des « valeurs aberrantes très sévères », le seuil est fixé à l'intervalle de ± 3 DS. En conséquence, toutes les valeurs extérieures à l'intervalle défini par la moyenne des 20 données ESP obtenues à la même visite de *cross-calibration*, soit ± 3 DS (soit 99,7% des valeurs) seront considérées comme aberrantes, puis éliminées de la *cross-calibration*. Cette définition est complètement indépendante de la technologie utilisée et ne prend pas en compte la précision de la mesure (92).

Chaque procédure de *cross-calibration* permet d'obtenir une valeur moyenne de la DMO du fantôme ESP. Comme il y a plusieurs *cross-calibrations* sur le même appareil (initiale, finale, et éventuellement intermédiaire), la règle suivante a été appliquée :

- Si la différence entre deux *cross-calibrations* est comprise dans l'intervalle de $\pm X\%$ (valeur définie par le centralisateur), seule la *cross-calibration* initiale sera prise en compte car il n'est pas possible de conclure que cette différence est liée à l'erreur de mesure ou à une différence réelle.
- Si la différence entre deux *cross-calibrations* est extérieure à $\pm X\%$, la moyenne de la *cross-calibration* sera déterminée et sera prise en compte pour le calcul des facteurs de calibration.

Les valeurs des *cross-calibrations* obtenues avec les ESP autres que le fantôme ESP de référence doivent être comparables aux valeurs mesurées avec l'ESP de référence. La conversion inter-fantômes ESP est effectuée à partir de 100 images obtenues en début d'étude avec chaque fantôme sur l'appareil de référence installé chez le centralisateur. Il existe autant de facteurs de conversion inter-fantômes ESP que le nombre d'ESP utilisés autre que l'ESP de référence :

- un facteur convertissant les valeurs de la surface osseuse obtenues avec chaque ESP autre que l'ESP référent
- un facteur convertissant les valeurs de CMO obtenues avec chaque ESP autre que l'ESP référent
- un facteur convertissant les valeurs de DMO obtenues avec chaque ESP autre que l'ESP référent

A titre d'exemple, les facteurs de correction utilisant l'appareil QDR 4500 S/N 45278 (qui est l'appareil de référence pour l'étude d'Extension SOTI-TROPOS) sont présentés ci-dessous pour l'ESP 138. Dans cette étude, trois fantômes ESP sont utilisés : le fantôme ESP 140 qui est le fantôme de référence pour cette étude, le fantôme ESP 138 et le fantôme ESP 142. Par exemple, pour comparer une valeur mesurée avec l'ESP 138 à l'équivalent ESP 140, cette valeur doit être multipliée par le facteur de conversion de l'ESP 138, $F_{ESP\ 138}$ (91;105).

Une série de 100 images a été obtenue avec l'ESP 140 sur l'appareil de référence HOLOGIC QDR 4500 S/N 45278 avant le début des études. Les valeurs moyennes étaient les suivantes :

$$\text{Aire}_{ref} = 30,492 \text{ cm}^2$$

$$\text{CMO}_{ref} = 31,011 \text{ g}$$

$$\text{DMO}_{ref} = 1,017 \text{ g/cm}^2$$

Puis une série de 100 images a été obtenue avec l'ESP 138 sur l'appareil de référence HOLOGIC QDR 4500 S/N 45278 avant le début des études. Les valeurs moyennes étaient les suivantes :

$$\text{Aire}_{138} = 30,225 \text{ cm}^2$$

$$\text{CMO}_{138} = 30,955 \text{ g}$$

$$\text{DMO}_{138} = 1,024 \text{ g/cm}^2$$

Les facteurs de calibration de la surface osseuse, du CMO et de la DMO du fantôme 138 se calculent donc de la manière suivante :

$$F_{Aire\ ESP\ 138} = \frac{Moyenne\ Aire\ ESP\ 140}{Moyenne\ Aire\ ESP\ 138} = \frac{30,492}{30,225} = 1,008$$

$$F_{CMO\ ESP\ 138} = \frac{Moyenne\ CMO\ ESP\ 140}{Moyenne\ CMO\ ESP\ 138} = \frac{31,011}{30,955} = 1,002$$

$$F_{DMO\ ESP\ 138} = \frac{Moyenne\ DMO\ ESP\ 140}{Moyenne\ DMO\ ESP\ 138} = \frac{1,017}{1,024} = 0,993$$

D'où :

Aire corrigée équivalent ESP 140 = Aire mesurée avec l'ESP 138 x $F_{Aire\ ESP\ 138}$

CMO corrigé équivalent ESP 140 = CMO mesuré avec l'ESP 138 x $F_{CMO\ ESP\ 138}$

DMO corrigée équivalent ESP 140 = DMO mesurée avec l'ESP 138 x $F_{DMO\ ESP\ 138}$

3.3.2.6.2.3 Calcul définitif de la DMO corrigée

Le calcul de la valeur définitive de la DMO calibrée et corrigée est effectué au moyen de la formule suivante (Z étant la valeur définitive) :

$$Z \text{ (DMO en g/cm}^2\text{)} = (\Sigma \text{ CMO} / \Sigma \text{ Aire}) * (\text{F calibration calculé} \times \text{F correction})$$

3.3.2.7 Septième étape : Récupération des données en fin d'étude

Les valeurs sont saisies dans une base de données dédiée spécialement à l'étude (**Tab.XI**). Il faut réaliser un contrôle extrêmement strict des valeurs saisies dans la base pour l'analyse des résultats : toute retranscription est une source potentielle d'erreur, il faut donc limiter leur nombre. Par contre, une double saisie par deux personnes différentes est recommandée pour vérifier les erreurs saisies par l'une des deux. De plus, le site de lecture centrale doit valider tout son système informatique spécifique de l'étude (base de données, tableaux, écrans d'entrée de données, programmes de validation des données*, etc.) afin de satisfaire aux exigences réglementaires relatives à la qualité des systèmes informatiques dans un essai clinique(6;68).

PROT_ID	STUD_ID	COUN_ID	CENT_ID	PATID_ID	PATIDENT	VISIT	EXAMNB	DEXAM	MEXAM	YEXAM	QUAL2
CL3XX911012	012	056	0103	00011	012056010300011	INCL	1	01	02	2003	05
CL3XX911012	012	056	0103	00011	012056010300011	M072	1	02	02	2004	05
CL3XX911012	012	056	0103	00011	012056010300011	M084	1	01	02	2005	05
CL3XX911012	012	056	0103	00011	012056010300011	M084	2	01	02	2005	05

Légende :

PROT_ID : numéro identifiant le protocole (phase – code du produit – numéro d'étude)

STUD_ID : numéro identifiant l'étude

COUN_ID : numéro identifiant le pays du patient

CENT_ID : numéro identifiant le centre du patient

PATID_ID : numéro identifiant patient

PATIDENT ID : numéro complet d'identification du patient (reprenant les numéros d'étude, de pays, de centre)

VISIT : numéro de visite (INCL : inclusion, M072 : 72^{ème} mois après l'inclusion, etc.)

EXAMNB : nombre d'examens réalisés à chaque visite

DEXAM, MEXAM, YEXAM : date de réalisation de l'examen (DEXAM pour le jour, MEXAM pour le mois et DEXAM pour l'année)

QUAL2 : qualité de l'examen évaluée par le centralisateur

Tableau XI. Exemple d'une base de données évaluant la qualité des examens de DMO d'un patient (issu de la base de données d'un centralisateur d'examens de DXA)

En fin d'étude, les valeurs du CMO, de la surface osseuse et de la DMO de chaque patiente pour chaque visite, ainsi que les facteurs de correction longitudinaux, les facteurs de calibration et les facteurs de correction inter-fantômes ESP sont transférés au Département du data management du promoteur suivant la façon décrite dans le protocole de transfert signé par les deux parties, et après avoir recherché les valeurs aberrantes. Les données de DMO calculées sont considérées comme définitives une fois que le centralisateur a fourni un certificat de gel de base au promoteur. Plus personne ne peut alors modifier les données sans justification valable.

L'analyse statistique de l'évolution de la DMO est réalisée par le Département Statistiques du promoteur. Lorsqu'une fracture vertébrale est détectée au cours de l'étude car elle est apparente sur l'examen de DXA, cette vertèbre est exclue de l'analyse pour le calcul de la DMO car cela fausserait les résultats à cause de l'hypercalcification provoquée par la réparation de l'os.

Un rapport est rédigé en fin d'étude par le centralisateur et remis au promoteur pour le rapport d'étude clinique soumis aux autorités réglementaires. Ce rapport comporte entre autres le but de l'étude, la méthode d'analyse de la DMO qui est souvent le critère principal d'efficacité, les prestations assurées par le centralisateur durant l'étude (nombre de *cross-calibrations*,

nombre d'images de LSP analysées, nombre d'enregistrements de patientes et résultats des images des patientes de l'étude, nombre de visites évaluées et analyse de l'activité par site d'étude), un rapport de QC incluant les résultats de l'analyse CUSUM, ainsi que leurs facteurs de correction respectifs, etc.

Selon la législation en vigueur, un centralisateur doit archiver pendant 15 ans tous les documents d'une étude donnée, dont les données brutes des résultats de l'analyse (support électronique ou papier), ainsi que la documentation informatique, les programmes (toutes les versions utilisées) et les données informatisées.

CONCLUSION

Le tissu osseux est un tissu parmi les plus complexes, avec deux composantes en équilibre : une activité de résorption osseuse, qui dégrade l'os ancien abîmé, et une activité de formation osseuse qui remplace l'espace laissé vide par un os neuf de bonne qualité. Un excès de résorption osseuse dû au vieillissement conduit à l'ostéoporose, une maladie caractérisée par une détérioration de la microarchitecture de l'os, conduisant à terme à des fractures principalement des vertèbres, du radius, du tibia ainsi que la redoutable fracture de la hanche qui est associée à une très forte morbidité et mortalité. La femme ménopausée est la première touchée car le tarissement des sécrétions d'œstrogènes à la ménopause lève la protection que celles-ci exerçaient contre la résorption ostéoclastique. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'ostéoporose est en passe de devenir l'une des maladies les plus fréquentes parmi les populations âgées.

Le diagnostic de l'ostéoporose est désormais bien établi avec le calcul du T-score du patient à partir de sa densité minérale osseuse mesurée au niveau du rachis et de la hanche par absorptiométrie biphotonique aux rayons X et de nombreux traitements sont actuellement disponibles : molécules antirésorptives (les bisphosphonates, la calcitonine), molécule ostéoformatrice (le teriparatide), molécules atypiques (les SERMs) et apparition plus récente de molécule à double action (le ranélate de strontium). L'efficacité de toutes ces molécules a été prouvée grâce à de grands essais cliniques que sont FIT et FLEX pour l'alendronate, VERT pour le risédronate, MORE et CORE pour le raloxifène, ou encore SOTI et TROPOS pour le ranélate de strontium.

L'essai clinique présente, pour le « médicament-candidat » la méthodologie la plus performante pour apporter des preuves fiables quant à l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un médicament, à une époque où la réglementation devient de plus en plus exigeante pour mettre sur le marché de nouvelles molécules. Les résultats doivent être reproductibles c'est-à-dire que si l'essai est réalisé à nouveau exactement dans les mêmes conditions, les mêmes résultats doivent être théoriquement obtenus. Seule une qualité optimale des données peut garantir des résultats reproductibles. En effet, des expérimentations de valeur inégale entraînent une non-reproductibilité des résultats. Cependant, un essai clinique est une entreprise difficile, astreignante, coûteuse et rarement renouvelable dans la pratique, il ne doit donc pas être bâclé : la qualité de la réalisation de l'essai est le fondement même de sa crédibilité(6). Cette qualité dépend essentiellement de la rigueur de la méthodologie et de la fiabilité de l'information recueillie.

Dans ce contexte, il arrive fréquemment lors de la mise en place d'un essai clinique que le laboratoire promoteur de l'essai mette en place une centralisation des données, c'est-à-dire qu'il sous-traite à des spécialistes la mesure, l'analyse ou l'interprétation de certaines données (critères d'efficacité, bilans sanguins, etc.), ceci afin de standardiser les méthodes de travail des centres investigateurs et de garantir la fiabilité des données recueillies. En effet, le critère principal d'efficacité mesuré constitue une donnée majeure d'un essai car c'est sur les résultats de ce critère que sont fondées toutes les conclusions sur l'efficacité de la molécule testée : l'analyse des données d'efficacité doit donc faire preuve d'une grande rigueur et éviter d'être biaisée.

En effet, un des risques principaux d'une étude multicentrique est les différences existant entre les centres au niveau de leur techniques de travail (appareillage, technique de réalisation des examens, méthode d'analyse et d'interprétation des données obtenues). Situé au cœur des essais cliniques, le processus de centralisation des données obéit donc à des règles strictes et doit être réalisé avec soin afin de ne pas risquer d'engendrer des erreurs ou des déviations au protocole qui pourraient fausser les résultats de l'étude.

A travers l'exemple des différentes études pivot de phase III dans le domaine de l'ostéoporose que sont FIT, FLEX, VERT, MORE, CORE, SOTI ou encore TROPOS, nous avons vu que le rôle du centralisateur des examens de DXA pour calculer la densité minérale osseuse (critère principal d'efficacité de toute étude pivot sur l'ostéoporose) ne se limite pas à une simple lecture des données. Il est le garant de l'authenticité, de la fiabilité et de la pertinence des résultats transmis au promoteur, grâce à tout un processus de contrôle de qualité sur les appareils à DXA : étalonnage, suivi des dysfonctionnements et des dérivations de l'appareil au cours du temps. La relecture centralisée des données permet de garantir la fiabilité des résultats de ces grandes études, d'apporter la preuve de l'efficacité des traitements en montrant une augmentation significative de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres ou de la hanche.

Par ailleurs, l'utilisation de ce procédé peut considérablement faciliter et améliorer le suivi d'une étude clinique, contribuant ainsi à une simplification du management de la récupération des examens sur des études de très grande ampleur. En effet, le centralisateur peut alimenter directement les bases de données du promoteur en intégrant ses propres données par des transferts sécurisés via Internet. Avec le développement simultané actuel d'autres processus

centralisant les nombreuses informations (cahier d'observation électronique, saisie électronique des données grâce aux transferts de bases de données, centralisation des prélèvements sanguins pour différents dosages, suivi des unités thérapeutiques et suivi du recrutement grâce aux systèmes à réponse vocale interactive), la récupération des données en fin d'étude est plus facile, les phases finales de revue de données sont plus courtes et le gel de base a lieu plus précocement. La généralisation de l'utilisation de tels outils améliore ainsi la qualité de l'essai et permet un dépôt des dossiers d'enregistrement aux autorités réglementaires plus rapide.

La mise en place de la centralisation de certaines données dans une étude engendre certes un coût et une charge de travail non négligeables, à prendre en compte. Le recours à la centralisation est généralement réservé aux études internationales multicentriques pour limiter les biais engendrés par des différences d'appareillage et de manipulation dans chaque centre. Cependant, dans le cas d'une étude pivot qui servira de référence pendant des années, tout au long du développement ultérieur de la molécule, bien au-delà de sa mise sur le marché, la fiabilité des résultats issus de données analysées centralement compense largement ce coût en fournissant une valeur ajoutée non négligeable à la validité de l'analyse statistique finale. Si la relecture centralisée des données n'est pas un processus indispensable dans un essai clinique, il est évident qu'elle est une aide précieuse à la qualité du travail accompli.

ANNEXES

ANNEXE 1

**Exemple d'un formulaire de contrôle de qualité mensuel d'un appareil à DXA (*QC plot*),
fourni par le centre investigateur au relecteur central au cours d'une étude clinique :
aucune alerte détectée**

QXXXXX

QXXXXX

SERVIER study: EXT (CL3-12911-012)

Rapport Analyse QC

1/1
FQC-4

Apparatus: 47781

Centre: Txxxxxxx / BUDAPEST 313

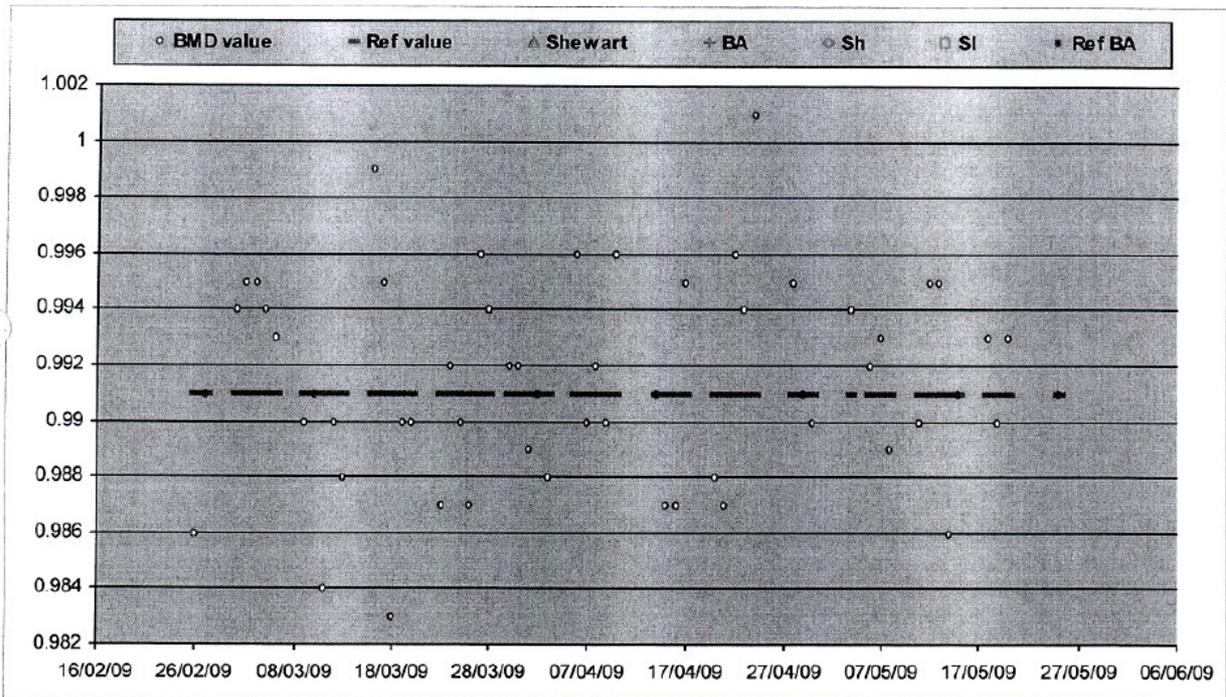
Analyse des QC Plot du:

26/02/2009 au 25/05/2009

Période de référence B&A choisie:

au

Nb de sd pour B&A Analyse: 1



Liste des Alertes

ANNEXE 2

**Exemple d'un formulaire de contrôle de qualité mensuel d'un appareil à DXA (*QC plot*),
fourni par le centre investigateur au relecteur central au cours d'une étude clinique :
plusieurs alertes détectées d'éparpillement des valeurs (*drift*)**

Qxxxxx

Qxxxxx

SERVIER study: EXT (CL3-12911-012)

Rapport Analyse qc

1/1
FQC-4

Apparatus: 2566/45706

Centre: BRUXELLES

102

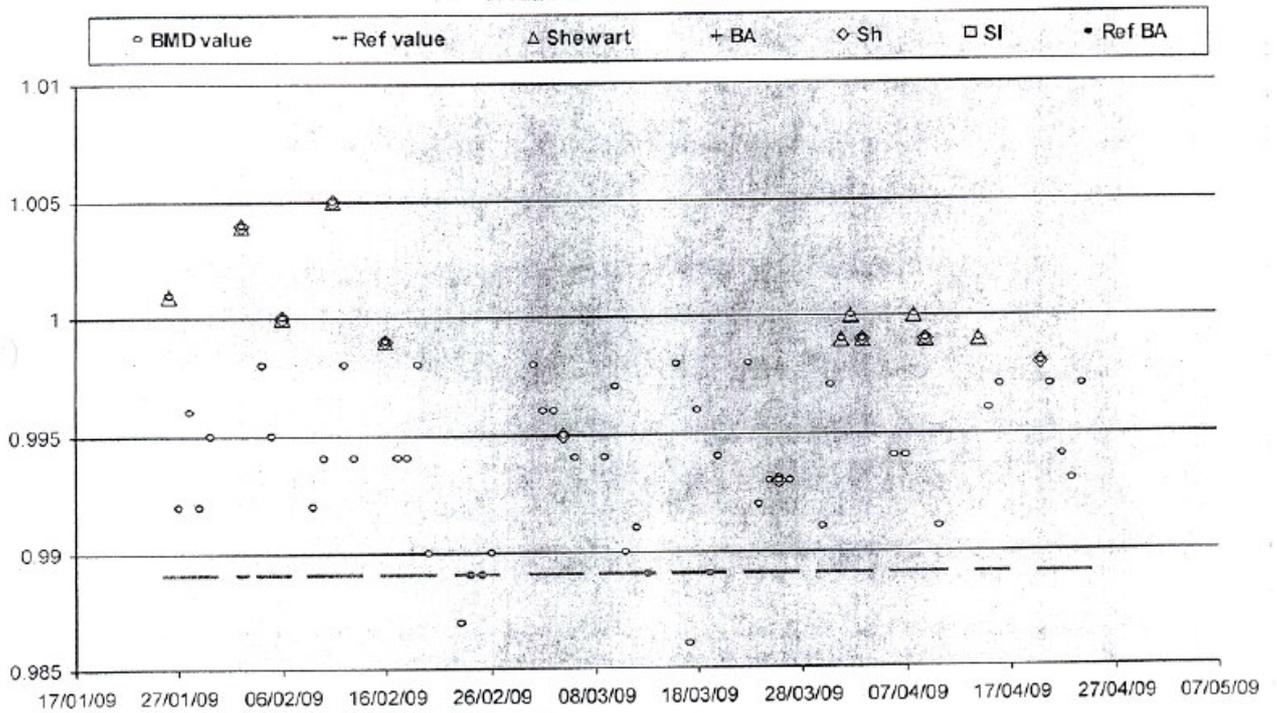
Analyse des QC Plot du:

26/01/2009 au 25/04/2009

Période de référence B&A choisie:

au

Nb de sd pour B&A Analyse: 1



Liste des Alertes

Date	BMD	Référence	Alertes CUSUM Sh	Alertes CUSUM SI	Alertes Shewart	Alertes B&A	Date début d'alerte
27/10/2008	0.999	0.989			Alerte		
04/11/2008	1.001	0.989	Alerte				
11/11/2008	0.998	0.989	Alerte				
15/12/2008	0.994	0.989	Alerte				
15/12/2008	1	0.989	Alerte		Alerte		
28/12/2008	0.995	0.989	Alerte				
06/01/2009	1.003	0.989	Alerte				
07/01/2009	0.999	0.989			Alerte		
13/01/2009	1.004	0.989	Alerte		Alerte		
21/01/2009	0.997	0.989	Alerte				
10			8	0	4	0	

ANNEXE 3

Exemple d'un formulaire d'actions correctives effectuées sur un appareil à DXA (*repair report form*), envoyé par le relecteur central au centre investigateur au cours d'une étude clinique suite à l'observation sur les contrôles de qualité d'une dérivation de l'appareil à DXA

Qxxxxx

SERVIER study: EXT (CL3-12911-012)

REPAIR REPORT FORM G 2

FROM: Qxxxxx

TO: LOCAL MONITOR AND CENTRAL MONITOR

- Fill this form.
- Keep a copy of this completed form i. Qxxxxx...I file for the study
- Send by fax to local monitor and central monitor:
 - . the original of this completed form
 - . a cross-calibration form (G.1) if necessary

Centre no:	103	Name of principal investigator:	Prof. Kxxxxxxx
Name of technician in charge of DXA:	Mmes R. Dxxxxxxx / K.Txxxx / H.Mxxx		
DXA Address:	Departement of Internal Medicine / Endocrinology and Rheumatology Universitair Ziekenhuis		
Tel:	00 32 93 32 21 36	Fax:	00 32 92 40 38 17
Local monitor's name:	Mrs Kxxxx Dxxxxx		
Tel:	00 32 25 29 43 11	Fax:	00 32 25 29 43 89
Type of DXA apparatus:	QDR4500C		
ID number of apparatus S/N No:	47731		
Software version:	V8.26a:5		
Spine phantom ID number (daily QC):	4109		

NATURE OF MALFUNCTION/PROBLEM	DATE OF DETECTION	SOLUTION
QC shift, preventive maintenance	31 oct 08	System verification, recalibration

CONSEQUENCES:

HARDWARE CHANGES: (specify):

SOFTWARE CHANGES: (specify):

Cross-calibration factor modified:

(specify): Area: 1.029

BMC: 1.013

BMD: 1

Cross-calibration visit planned/performed:

(specify):

DXA measurements can be performed again:

Recommendations

Date: 07/10/09 Name: C. Pxxxxx

Signature: [Signature]

Upon receipt, this form must be sent by QUALIM to the local monitor and the central monitor.

Dispatch date: 07/10/09 Name: C. Pxxxxx

Signature: [Signature]

ANNEXE 4

Exemple d'un formulaire de *cross-calibration* interventionnelle effectuée sur un appareil à DXA, envoyé par le relecteur central au centre investigateur suite à la réparation de l'appareil an cours de l'étude clinique

QXXXXX

QXXXXX

SERVIER study: EXT (CL3-12911-012)

CROSS -CALIBRATION FORM G 1

FROM: QXXXXX

TO: LOCAL MONITOR AND CENTRAL MONITOR

-Fill one form per apparatus used in this study.

-Keep a copy of this completed form Qxxxx | file for the study

-Send this completed form by fax to local monitor and central monitor within 2 weeks (3 weeks maximum) after the cross-calibration visit.

Centre no:	409	Name of principal investigator:	Dr. N. Sxxxxxx
Name of technician in charge of DXA:	Mrs Jxxx Bxxx		
DXA Adress:	North London Clinical Studies Centre Mount Vernon Hospital		
Tel:	00 44 19 23 83 42 30	Fax:	00 44 19 23 83 42 31
Local monitor's name:	Sxxxx Txxxxx		
Tel:	00 44 19 23 83 42 30	Fax:	00 44 17 53664 408
Scan mode (for the entire duration of the study):		Array Beam	
Type of DXA apparatus:	Discovery	Software version:	Apex 2.3
ID number of apparatus S/N No:	1099/70742	Spine phantom ID number (daily QC):	9857
Area value:	52.37	BMC value:	52.62
		BMD value:	1.005

CROSS-CALIBRATION	mArea	SD Area	mBMC	SD BMC	mBMD	SD BMD
Spine Phantom (10x)	52.80	0.145	52.96	0.160	1.007	0.0031
QC plot Précalibré	52.518		52.619		1.002	
6 months QC plot	52.408		52.558		1.003	
ESP (20x) N° 138	30.59	0.222	30.57	0.219	0.999	0.0043

TRAINING	fulfilled	Commentaries
QC	<input type="checkbox"/>	on-going cross-cal
Acquisition	<input type="checkbox"/>	on-going cross-cal
Analysis	<input type="checkbox"/>	on-going cross-cal

	O.D. no	Filename	Date (dd/mm/yy)
Before Analysis	CD-RW	X-cal centre 409	12.05.2009
Analysed	Serveur Qualim	012/409/CC	13.05.2009

Center adequate for the DXA:

Recommendations/improvements/Upgrade:

Date of arrival: 12-mai-09 Date of departure: 12-mai-09 Name: Oxxx Pxxx L. Signature: 

Upon receipt, this form must be sent by QUALIM to the local monitor and the central monitor.

Dispatch date: []/[]/[] QUALIM Name: Signature:

GLOSSAIRE

Agence Réglementaire : Autorité chargée de l'évaluation de la qualité et de la sécurité des essais cliniques, sur la base des données scientifiques (pharmaceutiques, cliniques et non-cliniques) présentées par le promoteur, et par la conduite d'inspections (également appelée autorité compétente ou autorité administrative).

Artéfact : Phénomène indésirable parasite dont l'apparition, liée à la méthode utilisée lors d'une expérience, provoque une erreur d'analyse (par exemple, dans le cas d'un examen de DXA, un mouvement de la patiente durant l'acquisition peut créer un artefact sur l'image obtenue).

Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) : Autorisation accordée par les Autorités Réglementaires à un titulaire responsable de la commercialisation, après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique.

Baseline : Valeur initiale mesurée pour un paramètre donné au début d'une étude clinique et en l'absence de traitement, qui sera utilisée pour comparer avec des valeurs mesurées ultérieurement afin d'évaluer l'efficacité ou non de ce paramètre.

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) - *Good Clinical Practice (GCP)* : Normes pour la conception, la mise en oeuvre, la conduite, le suivi, l'audit, l'enregistrement, l'analyse et le rapport d'une étude clinique, qui garantissent la crédibilité et la précision des données et les résultats consignés, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes participant à l'étude et la préservation de leur anonymat.

Centre : Lieu où les activités d'une étude clinique sont réalisées.

Centre analytique : Sous-traitant en charge du dosage d'un principe actif et/ou de ses métabolites (éléments d'essai) selon une méthode validée, à partir d'échantillons biologiques (spécimen) prélevés sur des participants dans le cadre d'une étude clinique. La centralisation garantit une homogénéité et la qualité optimale des conditions de dosage.

Contract Research Organization - *Contract Research Organization (CRO)* : Personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur délègue la réalisation d'une ou plusieurs tâches dans l'étude.

Contrôle de qualité - *Quality control (QC)* : Ensemble de procédures d'échantillonnage et de contrôles basées sur une théorie statistique et une analyse assurant une qualité adéquate du produit ou de la mesure.

Critère de substitution - *Surrogate endpoint* : Critère fournissant une mesure indirecte de l'effet du traitement dans les cas où la mesure directe de l'effet clinique n'est pas possible ou pas pratique, et dont la valeur prédictive a été établie (par exemple mesure de la densité minérale osseuse et fracture ostéoporotique).

Critère d'évaluation (ou de jugement) principal : Critère répondant à l'objectif principal du protocole, et cliniquement pertinent. Ce critère et son expression principale sont utilisés pour justifier l'estimation du nombre de participants nécessaire. Les autres critères sont appelés secondaires.

Data Management - *Gestion des données* : Activités liées à la gestion des données des études à savoir la création de la base, la saisie, la validation et le contrôle de qualité des données ainsi que l'archivage.

Déclaration d'Helsinki : Déclaration qui établit les principes éthiques applicables aux recherches biomédicales sur des sujets humains.

Essai clinique : Toute investigation portant sur des sujets humains, destinée à déceler ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments à l'étude, et/ou à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs produits à l'étude, et/ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments à l'étude, dans le but de s'assurer de l'innocuité et/ou de l'efficacité de ce/ces médicaments. Les expressions "essai clinique" et "étude clinique" sont synonymes.

Etude multicentrique : Etude clinique conduite selon un protocole unique sur plusieurs sites et, par conséquent, réalisée par plusieurs investigateurs.

Etude pivot : Etude d'importance primordiale car servant de référence tout au long du développement ultérieur de la molécule, réalisée dans le cadre de la phase II ou de la phase III. Etude contrôlée prouvant ou confirmant l'activité et l'estimation de la relation dose-effet.

Événement indésirable (EI) - *Adverse event (AE)* : Toute manifestation médicale défavorable et non voulue, chez une personne participant à une étude clinique, qu'il y ait ou non une relation de causalité avec le produit testé et/ou les procédures expérimentales. Un événement indésirable peut ainsi être :

- tout signe défavorable et non voulu, ce qui inclut un résultat anormal d'examen (biologique, radiologique, électrocardiogramme, etc.) jugé cliniquement significatif par l'investigateur
- tout symptôme ou toute maladie
- toute aggravation en cours d'étude d'un symptôme ou d'une maladie existant à l'entrée du participant dans l'étude (augmentation de la fréquence et/ou de l'intensité)

Guidelines – *Lignes directrices* : Textes émis par les Autorités réglementaires compétentes (EMA, FDA, etc.) pour aider le promoteur à satisfaire aux exigences réglementaires pour soumettre un dossier de demande d'AMM. Les guidelines n'ont en général pas un caractère obligatoire.

Investigateur : Personne responsable de la conduite d'une étude clinique sur un site.

Laboratoire centralisé – *Central lab* : Sous-traitant en charge du dosage de paramètres biologiques dans le cadre d'une étude clinique. La centralisation permet de garantir une homogénéité optimale de mesure pour tous les échantillons.

Participant : Tout être humain (patient ou volontaire sain) prenant part à une étude clinique.

Plan d'analyse statistique (PAS) : Cahier des charges contenant une description détaillée de l'analyse statistique énoncée dans le protocole. Finalisé avant la levée de l'aveugle, il décrit l'exhaustivité des objectifs et des méthodes statistiques utilisées pour les atteindre, en particulier l'approche analytique de chaque critère, le modèle statistique et les populations (ensembles de sujets).

Produit de comparaison : Produit administré dans une étude clinique et par rapport auquel est évalué le produit testé. Il peut s'agir de placebo ou d'un produit actif.

Produit de référence : Traitement de même(s) indication(s) que le produit testé.

Produit testé : Principe actif sous une forme pharmaceutique donnée, testé dans une étude clinique, y compris les produits bénéficiant d'une AMM mais utilisés ou formulés (présentation, conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée, ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.

Promoteur - Sponsor : Personne, groupe coopératif, entreprise ou établissement qui assume la responsabilité de la conception, du lancement, de la réalisation, de la gestion et/ou du financement d'une étude clinique.

Protocole d'étude clinique : Document qui décrit les objectifs, le plan, la méthodologie, l'analyse statistique et l'organisation d'une étude.

Relecture centralisée - Centralised reading : Relecture d'examens par une CRO sur la base de documents source tels que les ECG ou les radiographies par exemple afin de garantir une homogénéité optimale de mesure pour l'ensemble des données.

Sous-traitance – Subcontracting : Opération par laquelle une entreprise dite "le donneur d'ordre" confie à une autre entreprise, le sous-traitant, le soin d'exécuter pour elle, et selon un cahier des charges préétabli, une partie de ses activités.

Le donneur d'ordre est responsable des activités sous-traitées.

Validation des données : Procédures comprenant des vérifications de présence, format, cohérence des données présentes dans la base de données.

Les définitions sont extraites de « ICH Topic E6 - Guideline for Good Clinical Practice », et de « ICH Topic E9 - Statistical principles for Clinical Trials ».

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX, GRAPHIQUES ET

ANNEXES

FIGURES

Figure 1.	Schéma d'un os long : le fémur	p 32
Figure 2.	Schéma d'une vertèbre : vue latérale gauche et vue supérieure	p 33
Figure 3.	Schéma d'un ostéone	p 34
Figure 4.	Schéma du tissu osseux lamellaire Schéma de la structure en plaques et en piliers de l'os trabéculaire	p 34
Figure 5.	Schéma de la structure en plaques et en piliers de l'os trabéculaire	p 35
Figure 6.	Schéma d'un protéoglycane lié à une molécule d'acide hyaluronique (GAG non sulfaté)	p 39
Figure 7.	Origine des cellules de la lignée ostéoblastique	p 41
Figure 8.	Principales voies de différenciation ostéoblastique	p 42
Figure 9.	Les cellules responsables de la formation osseuse	p 43
Figure 10.	Les cellules responsables de la résorption osseuse	p 44
Figure 11.	Les déterminants de la fragilité osseuse et le rôle central du remodelage osseux	p 45
Figure 12.	Cycle du remodelage osseux	p 46
Figure 13.	Progression du bourgeon ostéoclastique dans le tunnel de résorption	p 46
Figure 14.	Le concept RANK /RANK-L /OPG	p 49
Figure 15.	Homéostasies respectives du calcium et du phosphore	p 52
Figure 16.	Bilan des hormones et des organes impliqués dans le métabolisme phosphocalcique	p 53
Figure 17.	Synthèse et métabolisme de la vitamine D	p 56
Figure 18.	Exemples de la détérioration de la microarchitecture des travées osseuses chez un patient ostéoporotique	p 62
Figure 19.	Physiopathologie des ostéoporoses	p 65
Figure 20.	Modifications alimentaires et hormonales liées à l'âge conduisant à une perte osseuse	p 68
Figure 21.	Exemple d'une page de calcul remplie de l'outil FRAX	p 72
Figure 22.	Travées osseuses normales et ostéoporotiques	p 73
Figure 23.	Evaluation morphométrique quantitative	p 77
Figure 24.	Echelle de gradation semiquantitative de Genant	p 78
Figure 25.	Acquisition d'un scanner de la colonne vertébrale par un densitomètre	p 80
Figure 26.	Acquisition d'un scanner de la hanche par un densitomètre	p 80
Figure 27.	Schéma récapitulatif de la dualité du mécanisme d'action du ranélate de strontium	p 92
Figure 28.	Déroulement d'un essai clinique de phase III pour le patient	p 98
Figure 29.	Coupe transversale de tissu osseux	p 110
Figure 30.	Image d'un os en 3D reconstituée à partir de la mesure des paramètres de structure (épaisseur, densité, périmètre, etc.) (appareil Scanco©)	p 112

Figure 31.	Coupe transversale d'un tibia (os porteur) en 2D servant par la suite à calculer les paramètres de résistance osseuse (appareil Stratec®)	p 112
Figure 32.	Evaluation morphométrique de chaque vertèbre (de T4 à L4) selon la gradation semi-quantitative de Genant	p 114
Figure 33.	Exemple du plan de développement du ranélate de strontium et ses études pivot (études SOTI, TROPOS et Extension)	p 120
Figure 34.	Fantôme standard international ayant une densité connue	p 127
Figure 35.	Vue latérale droite et vue globale de l'European Spine Phantom (ESP)	p 135
Figure 36.	Scanner de la hanche (col fémoral, grand trochanter, petit trochanter) obtenu par DXA	p 141
Figure 37.	Mauvaise acquisition du scanner du rachis (artefacts dus au mouvement et vertèbres L1 à L4 mal alignées) autorisant d'effectuer un retest	p 141
Figure 38.	Reconnaissance des contours de la hanche et détermination de la ROI	p 143

TABLEAUX

Tableau I.	Marqueurs biochimiques du remodelage osseux	p 50
Tableau II.	Tableau récapitulatif des différents types d'ostéoporose	p 67
Tableau III.	Résumé des caractéristiques des différentes méthodes d'évaluation des fractures vertébrales ostéoporotiques	p 79
Tableau IV.	Catégories diagnostiques de l'ostéoporose	p 82
Tableau V.	Forme galénique, posologie et effets indésirables des molécules actuellement disponibles en 2009 dans le traitement de l'ostéoporose	p 89
Tableau VI.	Efficacité antifracturaire des molécules utilisées le plus fréquemment actuellement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	p 90
Tableau VII.	Objectifs, population et méthodologie des essais précliniques et cliniques	p 95
Tableau VIII.	Définition et rôle des différents acteurs d'un essai clinique de phase III	p 97
Tableau IX.	Comparaison générale des grandes études pivots réalisées dans l'ostéoporose postménopausique	p 121
Tableau X.	Méthodes d'évaluation de l'incidence des fractures vertébrales ostéoporotiques utilisées dans les principaux essais thérapeutiques	p 122
Tableau XI.	Exemple d'une base de données évaluant la qualité des examens de DMO d'un patient (issu de la base de données d'un centralisateur d'examens de DXA)	p 152

GRAPHIQUES

Graphique I.	Incidence des fractures ostéoporotiques chez les femmes en fonction de leur âge	p 74
Graphique II.	Exemple de l'évolution des marqueurs sériques de formation (b-ALP) et de résorption (s-CTX) dans une population traitée par ranélate de strontium (traitement à action à la fois ostéoformatrice et antirésorptrice) versus placebo	p 109
Graphique III.	Exemple d'un « <i>shift</i> » de l'appareil à DXA	p 139
Graphique IV.	Exemple d'un « <i>drift</i> » de l'appareil à DXA	p 139
Graphique V.	Exemple du découpage en périodes de stabilité /instabilité d'un appareil à DXA	p 147
Graphique VI.	Distribution gaussienne	p 149

ANNEXES

Annexe 1.	Exemple d'un formulaire de contrôle de qualité mensuel d'un appareil à DXA (<i>QC plot</i>), fourni par le centre investigateur au relecteur central au cours d'une étude clinique : aucune alerte détectée	p 159
Annexe 2.	Exemple d'un formulaire de contrôle de qualité mensuel d'un appareil à DXA (<i>QC plot</i>), fourni par le centre investigateur au relecteur central au cours d'une étude clinique : plusieurs alertes détectées d'éparpillement des valeurs (<i>drift</i>)	p 161
Annexe 3.	Exemple d'un formulaire d'actions correctives effectuées sur un appareil à DXA (<i>repair report form</i>), envoyé par le relecteur central au centre investigateur au cours d'une étude clinique suite à l'observation sur les contrôles de qualité d'une dérivation de l'appareil à DXA	p 163
Annexe 4.	Exemple d'un formulaire de <i>cross-calibration</i> interventionnelle effectuée sur un appareil à DXA, envoyé par le relecteur central au centre investigateur suite à la réparation de l'appareil an cours de l'étude clinique	p 165

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Dadoune JP, Hadjiisky P, Siffroi JP, Vendrely E. Histologie. 2ème ed. Paris: Médecine Sciences Flammarion; 2000.
- (2) André JM, Catala M, Morère JJ, Escudier E, Katsanis G, Poirier J. Histologie : les tissus (PCEM1). Université Paris VI: Service d'Histologie-Embryologie, Site Pitié-Salpêtrière; 2008.
- (3) World Health Organization (WHO). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Genève; 1998.
- (4) Meunier PJ, Brantus JF, Chapurlat R, Chevrel G, Fontanges E, Vignot E. L'ostéoporose. 3ème ed. Paris: Masson; 2005.
- (5) Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008 Apr;19(4):399-428.
- (6) Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques Théorie, Pratique et Clinique. 3^{ème} édition ed. Paris: Editions Médecine-Sciences Flammarion; 1999.
- (7) Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. Méthodologie des essais cliniques des médicaments. 3^{ème} édition ed. Paris: Editions Karger; 1993.
- (8) ICH E3, EMEA, CPMP. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95; 1998.
- (9) Pebret F. Anatomie-Physiologie-pharmacologie générale. 6ème édition revue et augmentée ed. Paris: Heures de France; 2003.
- (10) Laboratoires Servier, page consultée en août 2009. Servier Medical Art [En ligne]. Adresse URL : <http://www.servier.com/Smart/SlideKit.aspx?id=730>; 2009.
- (11) Kuntz D, et al. Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Science; 1996.
- (12) Epstein S, Leroith D. Diabetes and fragility fractures - a burgeoning epidemic? *Bone* 2008 Jul;43(1):3-6.
- (13) Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility. *Curr Osteoporos Rep* 2007 Jun;5(2):62-6.
- (14) Prost C, Heller M, Fraitag S. De l'histologie moléculaire à la pathologie [En ligne]. INTER-MEDE 2009 Available from: URL: <http://www.histo-moleculaire.com/siteconj/pages/p030e.htm>
- (15) De Vernejoul MC, Marie P. Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: 2008.
- (16) Marie P, Debiais F, Cohen-Solal M, De Vernejoul MC. New factors controlling bone remodeling. *Joint Bone Spine* 2000;67(3):150-6.

- (17) Ducy P, Starbuck M, Priemel M, Shen J, Pinero G, Geoffroy V, et al. A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev* 1999 Apr 15;13(8):1025-36.
- (18) Cohen-Solal M, De Vernejoul MC. [Genetics of osteoporosis]. *Rev Med Interne* 2004 Dec;25 Suppl 5:S526-S530.
- (19) Turner CH, Pavalko FM. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci* 1998;3(6):346-55.
- (20) Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008 Apr;29(2):155-92.
- (21) Rizzoli R. Atlas of postmenopausal osteoporosis First Edition. Science Press, UK; 2004.
- (22) Gil-Henn H, Destaing O, Sims NA, Aoki K, Alles N, Neff L, et al. Defective microtubule-dependent podosome organization in osteoclasts leads to increased bone density in *Pyk2(-/-)* mice. *J Cell Biol* 2007 Sep 10;178(6):1053-64.
- (23) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May 15;423(6937):337-42.
- (24) Hurtel. The Calcium-Sensing Receptor is Involved in Strontium Ranelate-Induced Osteoclast Apoptosis: New Insights Into The Related Signalling Pathways. *Journal of Biological Chemistry (JBC)* . 2008.
Ref Type: Generic
- (25) Schmidt RF. Physiologie. Traduction de la 2ème édition allemande ed. Paris: De Boeck Université; 1999.
- (26) Constanzo LS. Physiologie. Traduction de l'américain ed. Paris: Pradel; 1995.
- (27) Université de Rouen de Médecine-Pharmacie, (page consultée en août 2009). Le métabolisme phosphocalcique [En ligne]. Enseignements 2009 Available from: URL: www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1169828699724&LANGUE=0
- (28) Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991 Apr;71(2):371-411.
- (29) Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Dec;51(6):1359-64.
- (30) Wang PS, Tsai SC, Hwang GS, Wang SW, Lu CC, Chen JJ, et al. Calcitonin inhibits testosterone and luteinizing hormone secretion through a mechanism involving an increase in cAMP production in rats. *J Bone Miner Res* 1994 Oct;9(10):1583-90.

- (31) Couchourel D, Leclerc M, Filep J, Brunette MG. Testosterone enhances calcium reabsorption by the kidney. *Mol Cell Endocrinol* 2004 Jul 30;222(1-2):71-81.
- (32) Cofer (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie). Précis de rhumatologie. 2005.
- (33) European Agency for the Evaluation of Medicinal products (EMEA), Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 rev 2; 2007. p. 1-10.
- (34) Dorosz P. DOROSZ Le guide pratique des médicaments. 26ème ed. Paris: Maloine; 2006.
- (35) Reeve J, Walton J, Russell LJ, Lunt M, Wolman R, Abraham R, et al. Determinants of the first decade of bone loss after menopause at spine, hip and radius. *QJM* 1999 May;92(5):261-73.
- (36) European Agency for the Evaluation of Medicinal products (EMEA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on postmenopausal osteoporosis women. CPMP/EWP/552/95 rev 1; 1997.
- (37) NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994 Dec 28;272(24):1942-8.
- (38) Fontana A, Delmas PD. L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques. *Médecine/Sciences* , 1-9. 2001. Ref Type: Magazine Article
- (39) OMS FRAX (page consultée en juin 2009). Outil d'Evaluation des Risques de Fractures [En ligne]. Adresse URL : http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_FR.htm; 2008.
- (40) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008 Apr;19(4):385-97.
- (41) Cooper C, Melton LJ, III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992 Aug;3(6):224-9.
- (42) Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14 Suppl 3:S43-S55.
- (43) Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008 Jan;11(1):6-21.
- (44) Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997 Nov;12(11):1761-8.

- (45) International Osteoporosis Foundation [En ligne]. (page consultée en août 2009) 2009 Available from: URL: www.iofbonehealth.org/
- (46) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
- (47) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
- (48) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 Dec 23;280(24):2077-82.
- (49) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
- (50) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
- (51) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.
- (52) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:nihpa40967.
- (53) Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, III, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004 Oct;15(10):792-8.
- (54) Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000 Sep;109(4):267-76.
- (55) Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin - A Drug of the Past or for the Future? : Physiologic Inhibition of Bone Resorption while Sustaining Osteoclast Numbers Improves Bone Quality. *BioDrugs* 2008;22(3):137-44.
- (56) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in

- postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 May 10;344(19):1434-41.
- (57) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 Jan 29;350(5):459-68.
- (58) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May;90(5):2816-22.
- (59) Rogers A, Glover SJ, Eastell R. A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Trial to Determine the Individual Response in Bone Turnover Markers to Lasofoxifene Therapy. *Bone* 2009 Aug 6.
- (60) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug;87(8):3609-17.
- (61) Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005 Sep;20(9):1514-24.
- (62) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
- (63) Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S10-S14.
- (64) Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008 Jan;42(1):129-38.
- (65) Ammann P. Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int* 2005 Jan;16 Suppl 1:S11-S15.
- (66) Code de Nuremberg. Dans Bayle F. Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la deuxième guerre mondiale. Neustadt : Commission des crimes de guerre, 1950. 1947.
- (67) Déclaration d'Helsinki. Amendée par la 29ème Assemblée générale. Tokyo, 1975. 1964.
- (68) ICH E6, EMEA, CPMP. Note for guidance on good clinical practice. CPMP/ICH/135/95; 1997.
- (69) ICH E8, EMEA, CPMP. General Considerations for Clinical Trials. CPMP/ICH/291/95; 1997.

- (70) Colloque, Huriet C, Syndicat national de l'Industrie Pharmaceutique, Associations de patients. Patients et essais cliniques. Paris: Editions John Libbey Eurotext; 1998.
- (71) Code de la Santé Publique. Article L1121-1 relatif aux recherches biomédicales. 2008.
- (72) Provensol T, Morcet N, Rolland Y, Duvauferrier R. Bbazses de la radiologie interventionnelle ostéo-articulaire [En ligne]. Hôpital Sud-Rennes (page consultée en août 2009) 2009Available from: URL: <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/OSTEO-ARTICULAIRE/16OSTEO.html>
- (73) Chavassieux P, Meunier P. Histologie et cytologie de l'os normal. 2009.
- (74) Gasser JA, Ingold P, Grosios K, Laib A, Hammerle S, Koller B. Noninvasive monitoring of changes in structural cancellous bone parameters with a novel prototype micro-CT. J Bone Miner Metab 2005;23 Suppl:90-6.
- (75) Ashby RL, Ward KA, Roberts SA, Edwards L, Mughal MZ, Adams JE. A reference database for the Stratec XCT-2000 peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner in healthy children and young adults aged 6-19 years. Osteoporos Int 2009 Aug;20(8):1337-46.
- (76) Scanco Medical Company. Bone microarchitecture by peripheral Quantitative Computed Tomography [En ligne]. (page consultée en août 2009) 2009Available from: URL: <http://www.scanco.ch/cgi-bin/scanco.pl?menu=images&site=images>
- (77) Stratec Company. peripheric Quantitative Computed Tomography [En ligne]. (page consultée en août 2009) 2009Available from: URL: <http://www.stratec-med.com/en/home.php>
- (78) Casez P, Uebelhart B, Gaspoz JM, Ferrari S, Louis-Simonet M, Rizzoli R. Targeted education improves the very low recognition of vertebral fractures and osteoporosis management by general internists. Osteoporos Int 2006;17(7):965-70.
- (79) HOLOGIC Company. Bone densitometry [En ligne]. (page consultée en août 2009) 2009Available from: URL: <http://www.hologic.com/osteoporosis-assessment/discovery2/>
- (80) Mann TS, McGregor AH, Patel R. The Correlation between Phalangeal Quantitative Ultrasonography and Dual Energy X-ray Absorptiometry in Women with Premature Ovarian Failure. McGill J Med 2008 Jul;11(2):132-40.
- (81) Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson BA, Landin-Wilhelmsen K. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. Eur J Radiol 2009 Jan 7.
- (82) Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. J Bone Miner Res 2001 Aug;16(8):1520-31.

- (83) Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10(2):150-60.
- (84) de Oliveira FN, Arthuso M, da SR, Pedro AO, Neto AM, Costa-Paiva L. Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: correlation between QUALEFFO 41 and SF-36. *Maturitas* 2009 Jan 20;62(1):85-90.
- (85) ICH E2C, EMEA, CPMP. Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update reports for Marketed Drugs. CPMP/ICH/288/95; 1998.
- (86) Laboratory tests during clinical trials. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1989;195:16-8.
- (87) Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Reviewer Guidance. Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review. 2005.
- (88) ICH E14, EMEA, CPMP. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
- (89) ICH E2A, EMEA, CPMP. Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95; 1998.
- (90) ICH E1A, EMEA, CPMP. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drug Intended for Long-term Treatment of Non-Life Threatening Conditions. CPMP/ICH/375/95; 1998.
- (91) Reginster JY, Bruyère OSA, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogaeler JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. In press 2009.
- (92) Colton T. *Statistics in Medicine*. 1975. Little Brown; Boston.
- (93) ICH E9, EMEA, CPMP. Statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96; 1998.
- (94) AFSSAPS. *Traitement de l'ostéoporose post ménopausique*. 2006.
- (95) Chuang-Stein C. Laboratory data in clinical trials: a statistician's perspective. *Control Clin Trials* 1998 Apr;19(2):167-77.
- (96) Wahner HW, Looker A, Dunn WL, Walters LC, Hauser MF, Novak C. Quality control of bone densitometry in a national health survey (NHANES III) using three mobile examination centers. *J Bone Miner Res* 1994 Jun;9(6):951-60.
- (97) Hans D, Alekxandrova I, Njeh C, Le-Floch C, Conicella G, Laugier P, et al. Appropriateness of internal digital phantoms for monitoring the stability of the UBIS 5000 quantitative ultrasound device in clinical trials. *Osteoporos Int* 2005 Apr;16(4):435-45.

- (98) Lu Y, Mathur AK, Blunt BA, Gluer CC, Will AS, Fuerst TP, et al. Dual X-ray absorptiometry quality control: comparison of visual examination and process-control charts. *J Bone Miner Res* 1996 May;11(5):626-37.
- (99) Fang Z, Smith JA, Kleppinger A, Reisine ST, Emerson D, Kulldorff M. Retrospective evaluation and adjustment of dual energy X-ray absorptiometry measurements for bone mineral density research studies. *J Clin Densitom* 2002;5(4):421-33.
- (100) Pearson D, Cawte SA. Long-term quality control of DXA: a comparison of Shewhart rules and Cusum charts. *Osteoporos Int* 1997;7(4):338-43.
- (101) Orwoll ES, Oviatt SK, Biddle JA. Precision of dual-energy x-ray absorptiometry: development of quality control rules and their application in longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 1993 Jun;8(6):693-9.
- (102) Oleginski TP, Newman ED, Hummel JL, Hummer M. Development and evaluation of a vertebral fracture assessment program using IVA and its integration with mobile DXA. *J Clin Densitom* 2006 Jan;9(1):72-7.
- (103) Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel JP. *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*. Paris: 2004.
- (104) Altman DG, Bland JM. Statistics notes: the normal distribution. *BMJ* 1995 Feb 4;310(6975):298.
- (105) Lu Y, Mathur AK, Blunt BA, Gluer CC, Will AS, Fuerst TP, et al. Dual X-ray absorptiometry quality control: comparison of visual examination and process-control charts. *J Bone Miner Res* 1996 May;11(5):626-37.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 8 Septembre 2009

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Bénédicte DUPONT</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>« L'ostéoporose : Intérêt de la centralisation des données d'imagerie osseuse dans un essai clinique de phase III »</p> <p><u>Jury :</u></p> <p><i>Président :</i> Mme. Béatrice FAIVRE, Pharmacien, MCU-HDR, Faculté de Pharmacie, NANCY</p> <p><i>Juges :</i> Mme Hélène RAULT, Pharmacien, Chef de Projet Clinique à la Division Thérapeutique Rhumatologie, Laboratoires Servier, PARIS</p> <p>Pr George WERYHA, Médecin Rhumatologue, CHU Brabois, NANCY-VANDOEUVRE</p> <p>Dr Jean-Louis PAUL, Médecin Rhumatologue, METZ</p>	<p style="text-align: center;">Vu,</p> <p style="text-align: center;">Nancy, le 24 juin 2009</p> <p style="text-align: center;">La Présidente du Jury et Directrice de Thèse</p> <p style="text-align: center;">Mme. Béatrice FAIVRE, Pharmacien, MCU-HDR</p> 
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé,</p> <p style="text-align: center;">Nancy, le 27 juillet 2009</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1</p>  <p style="text-align: center;">Chantal FINANCÉ FACULTE de PHARMACIE</p>	<p style="text-align: center;">Vu,</p> <p style="text-align: center;">Nancy, le 6.07.09.</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p style="text-align: center;">Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,</p>  <p style="text-align: center;">CÉCILE BARANSON</p> <p>N° d'enregistrement : 3327</p>

N° d'identification :

TITRE

L'ostéoporose : Intérêt de la relecture centralisée des données d'imagerie osseuse dans un essai clinique multicentrique

Thèse soutenue le 8 septembre 2009

Par Bénédicte DUPONT

RESUME :

L'os est un tissu solide, en remodelage permanent. L'ostéoporose est une maladie de l'os caractérisée par une faible masse osseuse et par une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une fragilité osseuse accrue et par conséquent, à une augmentation du risque de fracture. Il existe depuis plusieurs années des traitements disponibles. Ces molécules ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché suite à des études cliniques pivot qui ont chacune prouvé l'efficacité de ces traitements et leur innocuité. Le principal critère d'efficacité de ces essais cliniques était l'évolution de la densité minérale osseuse, qui se calcule par absorptiométrie biphotonique aux rayons X. Cette technique, d'une grande variabilité, impose d'avoir recours à une équipe de relecture centralisée des données, ceci afin d'étalonner les appareils d'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA), de standardiser les méthodes de lecture et d'éviter ainsi des biais d'interprétation qui fausseraient l'analyse statistique finale de l'étude.

Ce mémoire présente le tissu particulier qu'est l'os et les pathologies qui lui associées, dont l'ostéoporose, avant d'aborder le schéma d'une étude clinique pivot dans le domaine de l'ostéoporose. Le processus de relecture centralisée des données d'imagerie osseuse est présenté ensuite avec comme exemple la mesure de la densité minérale osseuse.

MOTS CLES : Tissu osseux, Remodelage osseux, Ostéoporose
Imagerie osseuse
Essai clinique, Critères d'efficacité, Lecture centralisée

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
MME B. FAIVRE	Laboratoire d'Hématologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène /Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle