

Évolution de la densité osseuse en pratique quotidienne : influence des médicaments

R Forestier*, D Briançon**, A Jaloux**,
F Senechal**, A Françon*

*Centre de recherche rhumatologique et thermal

**Centre hospitalier reine Hortense

Aix Les Bains

Introduction

- Les patients recrutés dans les essais thérapeutiques peuvent être assez différents de ceux rencontrés en pratique courante
 - Il est donc possible que l'effet réel de ces traitement soit également différent de leur effet potentiel, déterminé par les travaux expérimentaux.
- ⇒ Comparaison de l'évolution de la densité osseuse dans une population réelle avec les données de la littérature

Matériel et méthode

- Recrutement consécutif de tous les patients faisant une nouvelle mesure de densité osseuse (DO) pendant la période d'étude (juin 2005 à décembre 2006)
- Exclusion de tous les intervalles de mesure < 2 ans
- Mesure de DO sur appareil Hologic QDR 4500 mis en service en 1996
- Par deux techniciens expérimentés (1989)
- Selon la méthodologie recommandée par le fabricant

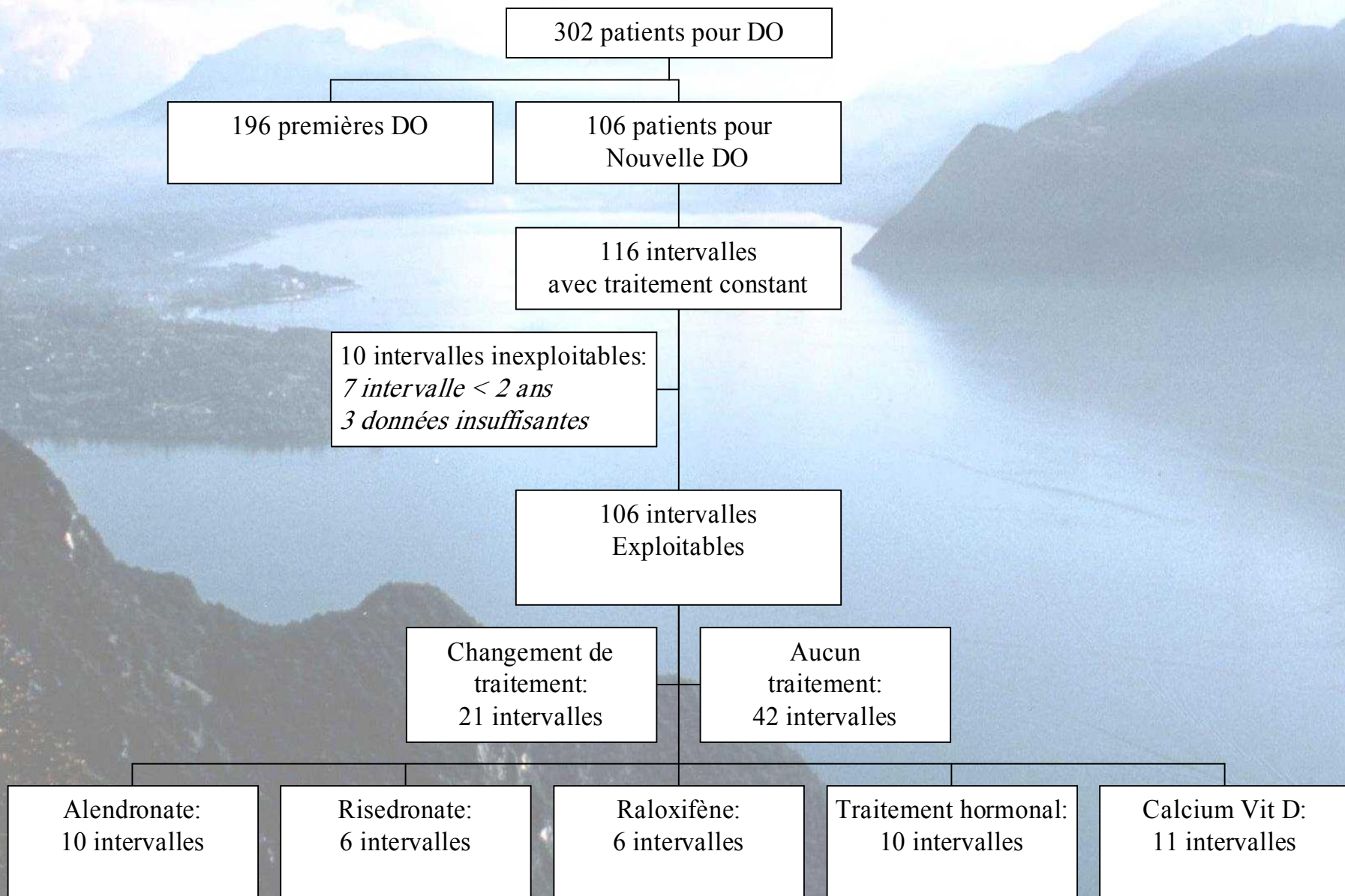
Matériel et méthode

- Données d'anamnèse sur fiche standardisée
 - Pathologie favorisante: hyperthyroïdie, maladie de Cushing, diabète, insuffisance rénale, hyperparathyroïdie, intoxication tabagique et alcoolique
 - Âge à la ménopause
 - Traitement fragilisants: corticoïdes, Levothyrox, inhibiteurs de l'aromatase, antiandrogènes, héparine
 - Atcd personnels de fracture
- Données cliniques
 - Age, poids, taille
- Analyse statistique: base de données Excel, logiciel Statistica
 - Comparaison des facteurs pronostique ANOVA Friedmann
 - Comparaison des DO: test U de Mann et Whitney

Résultats

- 302 patients mesurés
- 106 pour une nouvelle DO
- 42 patients sans traitement:
 - rachis lombaire: $-0,15\%/an$ $[-1,04 ; +0,74]$
 - au col fémoral : $-0,82\%/an$ $[-1,21 ; -0,44]$
 - fémur total : $-0,74\%/an$ $[-1,70 ; -0,41]$

Recrutement des patients



Caractéristiques des patients

| Facteur pronostique \ Traitement | Alendr o-nate | Risedro- nate | Ralo- xifène | Trait hormon al | Calcium vit D | Changt | Aucun |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| n | 10 | 6 | 6 | 10 | 11 | 21 | 42 |
| Ratio homme femmes | 1/9 | 2/4 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/20 | 1/41 |
| age | 65 +/- 6,7 | 69 +/--9 | 68 +/- 9,9 | 61 +/- 5,2 | 64 +/- 8,5 | 63 +/--7 | 62 +/- 7,7 |
| BMI | 25 +/- 6,5 | 26,4 +/- 1,1 | 23 +/- 3,2 | 23 +/- 1,7 | 23 +/--2 | 25 +/- 3,8 | 24 +/--4 |
| age à la ménopause | 52 +/--3 | 48 +/--9 | 49 +/--7 | 47 +/--7 | 47 +/--16 | 52 +/--12 | 50 +/--5 |
| pathologie fragilisante | 1/10 | 1/6 | 1/6 | 0/10 | 2/11 | 2/21 | 4/42 |
| traitement fragilisant | 0/10 | 0/6 | 0/6 | 3/10 | 0/11 | 4/21 | 3/42 |
| fracture | 5/10 | 1/6 | 1/6 | 4/10 | 1/11 | 3/21 | 12/42 |
| Intervalle de mesure (années) | 3,9 +/- 1,4 | 4,34 +/- 1,8 | 4,3 +/- 0,8 | 4,6 +/- 1,4 | 4,01 +/- 1,9 | 4,6 +/- 1,8 | 4,3 +/- 1,5 |

Évolution de la DO des différents groupes

| TT actif | Site de mesure | Variation DO sousTT actif (en %/an) | P* | N TT actif |
|--------------------------------|----------------|--|-------|---------------|
| Risedronate | Rachis | +1,44 [-1,51 ;+4,40] | 0,04* | 4 |
| Alendronate | Rachis | +0,85 [-0,41 ;+2,10] | 0,03* | 10 |
| | Col fémoral | +0,25 [-0,68 ;+1,19] | 0,03* | 10 |
| | Fémur total | +0,99 [-0,70 ;+2,68] | 0,00* | 10 |
| Raloxifène | Fémur total | +0,33 [-0,60 ;+1,27] | 0,02* | 6 |
| TT Hormonal | Fémur total | -0,07 [-0,58 ;+0,44] | 0,04* | 10 |
| Calcium + vitamine D | Rachis | +0,02 [-1,23 ;+1,26] | 0,27 | 9 |
| | Col fémoral | -0,04 [-1,29 ;+1,20] | 0,23 | 11 |
| | Fémur total | -2,80 [-9,05 ;+3,46] | 0,27 | 11 |
| Changement de traitement | Rachis | +0,59 [-1,93 ;+3,11] | 0,75 | 19 |
| | Col fémoral | -0,86 [-1,55 ;-0,17] | 0,51 | 21 |
| | Fémur total | -0,41 [-1,01 ;+0,18] | 0,31 | 28 |

Évolution DO pour Risedronate

| <u>Comparaison à</u> | n | Suivi | Lombaire [IC 95%] (en %/an) | Effet TT | fémur total (en %/an) | Effet TT |
|--|----------|--------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|
| Ca + vit D Cranney 2002 (méta-analyse) | 1613 | 2 à 3 ans | +2,49 [0,91] | + 2,74 | 2,12 [0,79] | 2,70 |
| <i>absence de traitement</i> | <i>6</i> | <i>3,9 ans</i> | <i>+1,44 [5,91]</i> | <i>+ 0,24</i> | <i>-0,24 [2,37]</i> | <i>-0,10</i> |

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et coll. II meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:508-16.

Évolution DO pour Alendronate

| <u>Comparaison à</u> | n | Suivi | lombaire [IC 95%] (en %/an) | Effet TT | Évolution DMO col fémur (en %/an) | Effet TT |
|---|-----------|----------------|-----------------------------------|-------------|--|-------------|
| Ca vitamine D Cranney 2002 (méta-analyse) | 2138 | 1,5 à 3 ans | +1,51 [0,28] | 5,39 | 0,92 [0,28] | 3,29 |
| <i>Vs absence de traitement</i> | 10 | 4,34 ans | +0,85 [5,90] | 0,14 | 0,25 [1,87] | 0,13 |

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et coll. III meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:17-23.

Raloxifène

| <u>Comparaison à</u> | n | Suivi | Lombaire | Effet TT | Fémur total | Effet TT |
|---------------------------------|------|-----------|-----------------|----------|----------------|----------|
| Cranney 2002 (méta-analyse) | 6053 | 2 à 3 ans | +0,84 [0,21] | 4,00 | 0,70 [0,28] | 2,50 |
| <i>Vs absence de traitement</i> | 6 | 4,3 ans | +1,81 [10,3] | 0,18 | 0,33 [1,87] | 0,18 |

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J et coll. IV meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:524-8.

Traitement hormonal

| <u>Molécule</u> : Méta-analyse <i>Données personnelles</i> | suivi | Évolution DMO lombaire [IC 95%] (en %/an) | Effet TT | Évolution DMO col fémur (en %/an) | Effet TT |
|--|----------------|---|--------------|--|--------------|
| Wells 2002 (méta-analyse) | 2 ans | +3,49 [1,46] | 2,40 | 2,04 [0,77] | 2,65 |
| <i>Vs absence de traitement</i> | <i>4,6 ans</i> | <i>-0,42 [2,15]</i> | <i>-0,20</i> | <i>-0,33 [1,08]</i> | <i>-0,31</i> |

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et coll. V. meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23:529-39.

Commentaires

- Évolution favorable de la DO sous traitement actif versus absence de traitement (sauf pour Ca Vitamine D)
- Amplitude de la variation plus faible que dans la littérature
- Dispersion des résultats plus importante
- Témoin d'une efficacité anti-fracturaire moindre et/ou moins constante ?

Limites méthodologiques

- Petits effectifs: surestime la dispersion
- Absence de randomisation: groupe non comparables
- Ne préjuge pas des patients non remesurés (mais probablement moins observants)
- Durée de suivi plus longue: DO varie plus les deux première années.
- Interrogatoire rétrospectif: sous estime les facteurs de risque
- Observance et respect des modalités de prise?
- Liaison entre DO et risque de fracture?
- Dérive à long terme de l'appareil ?

Conclusion

- L'effet réel des traitement anti-fracturaires semble moins important que leur effet potentiel
- Des études, à plus grande échelle, multicentriques, sont souhaitables pour le mesurer