

Prévalence des fractures vertébrales au cours de la polyarthrite rhumatoïde



Pr M. DJENNANE¹, Dr G. CHABANE¹,
Dr A. HOUALI², Pr S. SALAH³,

1. Service de Rhumatologie du CHU de Tizi Ouzou,
2. Service Radiologie CHU de Tizi Ouzou,
3. Service d'Immunologie, Institut Pasteur d'Alger.

Résumé

Objectif : L'ostéoporose (OP) est une des complications chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans cette étude, nous avons étudié la morbidité des fractures vertébrales existantes et les facteurs de risque de fractures vertébrales (VF) chez les patients atteints de PR.

Méthodes : Cette étude comprenait 183 patients atteints de PR. Les données cliniques, l'évaluation radiographique de la fracture vertébrale (VFA) de T4 à L4 dans la colonne vertébrale thoracique et lombaire, la densité minérale osseuse (DMO), ont été analysées.

Résultats : Des fractures vertébrales ont été observées chez vingt-sept (27) patients, soit 15% des 183 patients atteints de PR. Douze (12) patients avaient au moins une fracture vertébrale (44,5%) et quinze (15) patients avaient au moins deux VF identifiées par VFA. La prévalence de l'ostéoporose est significativement plus élevée chez les patients atteints de VF que chez les

patients sans VF (61% contre 19%). Une analyse de régression multivariée a montré que la présence de la fracture vertébrale était associée de manière indépendante à une longue durée de la maladie, à une activité élevée de la maladie, à un taux de vitesse de sédimentation élevé (VS) et à une CRP élevée.

Conclusions : La PR est un facteur de risque de développement de l'OP et de FV, et ce risque augmente encore avec le faible IMC, la longue durée de la maladie et l'activité sévère de la maladie. Ces résultats peuvent suggérer des mesures préventives pour corriger la perte de poids des patients et traiter rapidement et fortement toute PR en ciblant la rémission afin de préserver les effets osseux délétères de cette dernière.

>>> Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, fracture vertébrale, évaluation de la fracture vertébrale, ostéoporose, densité minérale osseuse.

Abstract

Objectives : Osteoporosis (OP) is one of the complications in patients with rheumatoid arthritis (RA). In this study, we researched the morbidity of existing vertebral fractures (VF) and the risk factors for vertebral fractures in patients with RA.

Methods : This study included 183 patients with RA. Clinical data, radiographic assessment of vertebral fracture (VFA) from T4 to L4 in thoracic and lumbar spine, bone mineral density (BMD) were analyzed.

Results : Vertebral fractures were observed in twenty-seven (27) VF, or 15% of the 183 patients with RA were identified. Twelve (12) patients had at least one vertebral fracture (44.5%) and fifteen (15) patients had at least two or more VFs identified by VFA. The prevalence of osteoporosis is significantly higher in patients with VF compared with patients without VF (61% versus 19%). Multiple variant regression analysis showed that the presence of vertebral fracture was independently associated with long disease duration,

high disease activity, elevated sedimentation rate (SV) and high CRP.

Conclusions : RA is a risk factor for OP and VF development and this risk increases further with low BMI, long duration of disease and severe disease activity. These results may suggest preventive measures to

correct patients' weight loss and treat fast and strongly any PR by targeting remission in order to preserve bone effects

>>> Keywords : Rheumatoid arthritis, vertebral fracture, vertebral fracture assessment, Osteoporosis, Bone mineral density

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, affecte 0.5 à 1% de la population générale mondiale⁽¹⁾. C'est une maladie auto-immune qui se manifeste sous forme d'arthrites symétriques, progressives et érosives⁽²⁾. L'ostéoporose et les fractures vertébrales sont des complications bien connues de la PR. Les fractures vertébrales (FV) sont le type le plus commun de fractures par fragilité. Elles sont associées à des douleurs chroniques au dos, une perte de la taille, une cyphose, une invalidité et parfois au décès⁽³⁾. Plusieurs travaux ont montré que le risque de fractures vertébrales et des hanches est plus élevé chez les patients atteints de PR⁽⁴⁾. La cause de l'ostéoporose est multifactorielle : l'inflammation, l'immobilisation et l'utilisation des corticoïdes contribuent à la baisse de la densité osseuse⁽⁵⁾.

D'autres facteurs de risque liés à l'ostéoporose ont été incriminés à savoir l'indice de masse corporelle (IMC), le statut ménopausique, l'inactivité physique ainsi qu'une faible densité osseuse⁽⁵⁾.

La Vertébral Fracture Assessment (VFA) est une nouvelle méthode permettant l'évaluation et le diagnostic des fractures vertébrales⁽⁶⁾. C'est un outil pratique important pour la détection de ces déformations vertébrales. Malgré la prévalence élevée de l'ostéoporose et des fractures vertébrales dans la PR, ceci contraste avec le peu d'études dans la littérature portant sur l'évaluation des FV par la VFA⁽⁷⁾.

L'objectif de ce travail est d'estimer la prévalence des fractures vertébrales au cours de la polyarthrite rhumatoïde en utilisant la VFA.

Objectifs :

Objectif principal : Estimer la prévalence des fractures vertébrales au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Objectifs secondaires : Identifier les facteurs de risque des fractures vertébrales.

Patients et Méthodes :

Population d'étude :

C'est une étude prospective transversale ayant concerné une cohorte de patients atteints de PR recrutés au niveau de l'hôpital universitaire de Tizi Ouzou. Ont été inclus les patients âgés de 40 ans et plus, remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987. N'ont pas été inclus les patients chez qui les données étaient manquantes ou bien les résultats de la VFA étaient ininterprétables.

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

Protocole de l'étude :

Les données démographiques des patients ont été colligées telles que l'âge, la taille, le poids, l'IMC, la notion de tabagisme. De même que les caractéristiques cliniques de la maladie ont été recueillies telles que la durée de la maladie, l'activité de la maladie par la mesure du DAS 28, la qualité de vie par le questionnaire HAQ, les manifestations extra-articulaires, le bilan immunologique comportant le facteur rhumatoïde et les ACPA, la CRP et la vitesse de sédimentation (VS). Les facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypercholestérolémie, le tabagisme, la diabète sucré, l'hypertension artérielle et la prise de médicaments ont été également recensés. Pour les besoins de l'étude, nous avons défini l'utilisation des corticoïdes comme tout sujet ayant pris une dose journalière ≥ 5 mg pendant plus de 3 mois.

Évaluation des fractures vertébrales :

L'analyse de la morphologie vertébrale de T4 à L4 a été réalisée avec la VFA sur des images de profil obtenues avec l'appareil d'absorptiométrie biphotonique en positionnant le patient en décubitus latéral (*Hologic Discovery*). Une analyse qualitative et semi quantitative a été réalisée selon la classification de Genant⁽⁸⁾. Selon cette méthode, les fractures sont classées en trois types en fonction des déformations (cunéiforme, biconcave ou en galette), et en trois degrés selon l'importance de la réduction d'une hauteur (antérieure, moyenne, postérieure)

de la vertèbre considérée par rapport à sa hauteur postérieure ou à la hauteur postérieure d'une vertèbre adjacente en cas de galette. Le degré 1 correspond à une réduction de hauteur de 20 à 25%, le degré 2 de 25 à 40%, et le degré 3 de plus de 40%.

Mesure de la densitométrie osseuse : BMD

La mesure se fait au niveau de la colonne lombaire de L1-L4 en antéro-postérieur et au niveau fémoral par un technicien formé au niveau de l'unité d'ostéodensitométrie osseuse. La DMO a été réalisée avec un appareil Hologic, QDR 2000. La définition de l'ostéoporose est basée sur la classification de l'organisation mondiale de la santé en normal quand le T-score > -1, ostéopénie si T score est compris entre -1 et -2,5 et ostéoporose si t score ≤ -2,5.

Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SPSS (statistical package for social sciences)

L'analyse descriptive

- Estimation de la moyenne, de l'écart type, de la médiane (valeur minimale et maximale), pour les variables quantitatives
- Estimation des pourcentages pour les variables qualitatives

- « Comparaison des fréquences entre les patients a été faite avec le test de chi-carré » ?

L'Analyse des facteurs de risques potentiels

- Comparaison des fréquences a été faite avec le test de chi-carré

- L'association entre les FV et les facteurs de risques potentiels a été obtenue par le calcul des Odds-ratios

- Un seuil de significativité de p=0,05 a été défini pour chaque test

Résultats :

Caractéristiques de patients :

Cent quatre-vingt trois (183) patients répondent aux critères d'inclusion de l'étude. La majorité des patients atteints de PR sont des femmes (68%), la durée moyenne de la maladie est de 12 ans et 75% sont séropositives. Dans notre population, 93% sont traités avec des produits non biologiques DMARD, 42% avec des agents biologiques et 45% avec glucocorticoïdes.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude sont présentées dans le tableau 1.

Caractéristiques		Min	Max
Âge, moyenne (SD), ans	50,2 (4,5)	30	68
Taille, moyenne (SD), cm	150 (4.7)	140	161
Poids, moyenne (SD), Kg	67.5 (9.9)	47	101
BMI, moyenne (SD), Kg/m ²	27.3 (3.6)	17	49,2
Diabète, n(%)	27(15)	–	–
Hypertension, n(%)	45 (25)	–	–
Hypercholestérolémie, n (%)	75 (41)	–	–
Durée de la maladie, moyenne (SD), ans	10,3(6,4)	3	25
Dose moyenne de Corticoïdes, mg	7,5(1,2)	4	15
CRP, moyenne (SD), mg	12,8(12,5)	3	65
DAS 28, moyenne (SD)	4,2(0,4)	2,4	6,8
VS, moyenne (SD)	29,5(11,2)	8	63
HAQ, moyenne (SD)	1,1(0,7)	0	2,7
FR positif, n (%)	115 (75%)		
ACPA +, n (%)	69 (45%)		
T-score rachis lombaire, moyenne (SD)	-1,68(1,2)	-4.00	1.40
T-score col fémoral, moyenne (SD)	-1,15(0,8)	-3,60	1,10
OP, tout sites, n (%)	74(43%)		

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de la population d'étude

Prévalence des fractures vertébrales

Vingt sept (27) FV soit 15% des 183 patients atteints de PR ont été identifiées. Douze (12) patients avaient au moins une fracture vertébrale (44,5 %) et quinze (15) patients avaient au moins deux ou plusieurs FV identifiées par la VFA. Les caractéristiques de la population d'étude selon la présence ou l'absence de la fracture vertébrale sont décrites dans le tableau 2. La majorité des patients avec FV sont des femmes (55,5%) avec un âge moyen de 49,2 ans. La prévalence de l'ostéoporose est significativement plus élevée chez les patients présentant une FV par rapport aux patients sans FV (61% versus 19%). L'ostéopénie est retrouvée chez 40% des patients avec FV (Tableau 2). Selon la classification de Genant, 45% des patients ont une FV de grade 1 et 55% ont une FV de grades 2 et 3. (Figure 1). À noter



Figure 1 : FV grade 1

que Les fractures vertébrales étaient les plus fréquentes dans la colonne thoracique moyenne et de la jonction thoraco-lombaire.

Facteurs de risque des fractures vertébrales :

Les fractures vertébrales ont été plus fréquemment observées chez les femmes, chez les patients qui avaient une maladie active, une durée de la maladie la plus longue, ceux qui avaient une consommation moyenne en glucocorticoïdes plus importante par rapport aux patients qui ne présentaient pas de FV. On note également que globalement l'utilisation des DMARDS était similaire dans les deux groupes de patients. Enfin, les patients avec FV sont plus âgés que ceux qui ne présentent pas de FV. Les caractéristiques de la population d'étude selon la présence ou l'absence de la fracture vertébrale sont résumées dans le tableau 2.

L'analyse de régression multi variée a montré que la présence de la fracture vertébrale était indépendamment associée à la durée longue de la maladie, à l'activité élevée de la maladie, une vitesse de sédimentation (VS) élevée et à une CRP élevée. Les autres paramètres tels que les glucocorticoïdes et les DMARDS ne sortent pas de façon indépendante. (Tableau 3)

Caractéristiques	Patients avec FV n = 27	Patients sans FV n= 156	P
Age, moyenne (S.D), ans	52,2(4,8)	47,5 (5,2)	0,034
Femmes, n (%)	15 (55,5)	109 (70)	0,038
IMC, moyenne(SD), kg/m ²	22,1(2,8)	26,4(3,7)	0,037
Durée moyenne de la maladie, ans	9,2(6,1)	6,1 (6,4)	0,043
Diabète, n (%)	5(18)	29 (19)	0,348
Hypertension, n (%)	9 (33)	35 (22,5)	0,247
Hypercholestérolémie, n (%)	13 (48)	41 (26)	0,021
Dose moyenne de Corticoïdes, mg	9,3(1,1)	5,85 (0,9)	<0,001
CRP, moyenne(SD), mg	18,5(13,7)	16,4(12,6)	0,31
DAS28, moyen(SD)	4,8(0,8)	3,2(0,6)	0,024
DMARDS, n (%)	25(95)	149(96)	0.817
HAQ, moyen (SD)	1,38(0,7)	1,29(0,6)	0,35
Anti-CCP positif, n (%)	37(57,81)	52(57,77)	0,73
FR positif, n (%)	43(27,92)	58(64,44)	0,2
OP, n (%)	16 (61)	29 (19)	<0,001
Ostéopénie, n (%)	10(40)	39 (25)	<0,001

Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'étude selon la présence ou l'absence de la fracture vertébrale

Variabes	OR (95% IC)	P- value
Durée de la maladie	2,08 (1,72 - 2,49)	<0,001
DAS 28	1,45 (1,25 - 2,08)	<0,001
VS	1, 24 (1, 12 - 2, 87)	0,051
CRP	1, 64 (1, 15 - 2, 98)	0,047

Tableau 3 : Analyse multi variée des facteurs de risque associés aux fractures vertébrales **

** Ajusté pour l'âge, le sexe, l'IMC, diabète sucré, le cholestérol et l'hypertension artérielle

Discussion

Dans notre étude, la VFA a permis d'identifier des déformations vertébrales chez 15% des patients présentant une PR asymptomatique et (55,5%) 15/27 ont eu des déformations vertébrales de grade 2 ou 3. Ce taux est assez différent de ceux retrouvés dans la littérature rapportant des prévalences plutôt élevées (6-9). Plusieurs disparités sont à relever dans ces études notamment la sévérité de la maladie, la dose moyenne de glucocorticoïdes administrée ainsi que les méthodes diagnostiques utilisées pour définir la FV. Néanmoins, une étude Irlandaise réalisée par Ausaf. M et al (10), a trouvé une prévalence de FV de l'ordre de 13%. Le résultat de cette dernière étude se rapproche plutôt de la notre et l'une des explications possibles réside dans la similitude des populations d'étude hétérogènes composées d'hommes et de femmes qui à priori ne présentent pas d'antécédents de FV. D'autres travaux réalisés dans la population générale retrouvent des résultats similaires à ceux de notre étude⁽¹¹⁻¹²⁾.

Bien que la radiographie standard de la colonne vertébrale soit considérée comme le gold-standard dans la détection des FV, la VFA offre certains avantages, notamment la faible irradiation (3 micro-Sieverts au lieu de 600 pour un rachis dorsolombaire de profil), sa mesure simultanée lors de la réalisation de la densitométrie osseuse, son moindre coût et sa valeur prédictive négative élevée de 95.5% entre D7 et L4⁽¹³⁾. La VFA a également certains inconvénients notamment une lisibilité insuffisante de l'image, particulièrement au rachis dorsal supérieur (D4-D7) et une sensibilité insuffisante (50%) pour les FV de grade 1⁽¹⁴⁾. (Voir fig. 1)

Des études ont montré que l'ostéoporose et l'incidence des fractures ostéoporotiques sont plus élevées chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Les effets systémiques de l'inflammation rhumatoïde, l'immobilisation, la perte de poids et les problèmes nutritionnels contribuent amplement au développement de l'ostéoporose⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Dans notre étude, 40% des patients atteints de PR avec FV avaient une ostéopénie qui autrement n'auraient pas été identifiés comme étant à risque de fracture élevée. Il est bien connu que chez les femmes ménopausées, les fractures vertébrales survenaient chez des patientes sans ostéoporose densitométrique⁽¹⁹⁾. Ceci devrait nous inciter à rechercher de manière systématique les FV devant toute PR asymptomatique et ce quel que soit son statut densitométrique.

Les facteurs de risque liés à la fracture vertébrale retrouvés dans notre travail sont l'âge avancé et le sexe féminin, les autres facteurs sont retrouvés dans les deux groupes de patients avec ou sans FV.

Un autre facteur de risque attendu et qui ne ressort pas d'une façon indépendante comme étant lié à la FV est la corticothérapie. Ceci n'étant pas un consensus car de nombreux travaux n'ont pas trouvé de lien entre la corticothérapie, même à faible dose, et le risque osseux. Bien que de nombreuses études aient montré une baisse de la DMO chez les patients présentant une PR, traités par des doses de corticoïdes de plus de 5 mg par jour de prednisolone (20-21), d'autres par contre ont échoué à démontrer cet effet même avec des doses allant jusqu'à 7,5 mg par jour⁽²²⁻²³⁾.

Bien que l'analyse multi variée ne l'ait pas montré, la possibilité que les DMARDS aient pu influencer le statut osseux des patients n'est pas exclue.

Une étude a rapporté que le score HAQ est significativement associé à l'OP et présente une augmentation du risque de FV chez les patients atteints de PR (24). Un autre travail a montré qu'un score HAQ élevé est prédictif d'une baisse de la DMO chez les malades atteints de PR. Ceci peut retentir sur l'activité physique avec un risque de chutes, principales causes de FV chez les femmes atteintes de PR⁽²⁵⁾.

En conclusion, la PR est un facteur de risque de développement de l'OP et des FV et ce risque augmente

davantage avec l'IMC bas, la durée longue de la maladie et l'activité sévère de la maladie. Ces résultats peuvent suggérer des mesures préventives, à savoir corriger les pertes de poids des patients et traiter vite et fort toute PR en visant la rémission afin de préserver l'os des effets inflammatoires de la maladie. Des études longitudinales sont utiles pour confirmer ces résultats.

Références :

- Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6.
- Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16: 559-71.
- Wen L, Kang JH, Yim YR, et al. Risk factors for treatment failure in osteoporotic patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016; 26:194-9.
- Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J et al. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18:170-6.
- Duyvendak M, Naunton M, van Roon EN, Bruyn GA, Brouwers JR. Systematic review of trends in prophylaxis of corticosteroid-induced osteoporosis: the need for standard audit guidelines. *Osteoporos Int* 2008;19:1379-94.
- El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJ Med* 2008; 101:605-17.
- Ghazi M, Kolta S, Briot K et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012; 23:581-7.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
- Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005; 16:35-42.
- Ausaf Mohamed et al: The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with arthritis rheumatoid. *Rheumatology* 2014;53:821-827
- Schousboe JT, DeBold CR, Bowles C et al. Prevalence of vertebral compression fracture deformity by X-ray absorptiometry of lateral thoracic and lumbar spines in a population referred for bone densitometry. *J Clin Densitom* 2002;5:239-46.
- Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G et al. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1349-55.
- Rea JA, Li J, Blake GM et al. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 2000; 11:660-8.
- Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(45):e5262.
- Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, et al. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18:170-6.
- van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3104-12
- Heidari B, Hassanjani Roushan MR. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med* 2012; 3:445-6.
- Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl 55):S62-7
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL et al. Risk factors a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-40.
- Laan R FJ M, van Riel P L C M, van de Putte L B A. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 826-32.
- Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in post-menopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 852-7.
- Sambrook P N, Cohen M L, Eisman J A, Pocock N A, Champion G D, Yeates M G. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 535-8.
- Leboff M S, Wade J P, Mackowiak S, Fuleihan G E, Zangari M, Liang M H. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 339-44.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582-9.
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46:1720-8.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DROMAX 70 mg, comprimé. COMPOSITION QUALITATIVE

ET QUANTITATIVE: Acide Alendronate : 70,00 mg. Sous forme d'alendronate monosodique trihydraté : 91,36 mg pour un comprimé. Excipients à effets notoires: Chaque comprimé contient 120,080 mg de lactose anhydre. **Liste des excipients :** Cellulose microcristalline. Lactose anhydre. Croscarmellose sodique. Stéarate de magnésium. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé. **POSLOGIE CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. DROMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. **Posologie et mode d'administration :** La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine. *Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate:* DROMAX doit être pris au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate. *Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens.* DROMAX doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml). Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de DROMAX en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées. Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins trente minutes après la prise du comprimé. Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de DROMAX. DROMAX ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever. Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. **Utilisation chez les patientes âgées:** Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées. **Utilisation en cas d'insuffisance rénale:** Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/mn. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/mn. **Utilisation chez l'enfant (moins de 18 ans):** L'alendronate a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogénèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant. La molécule n'a pas été étudiée dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes. **Durée du traitement :** La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de DROMAX® 70 mg comprimé, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement. **Contre-indications :** Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie. · Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes. · Hypersensibilité à l'alendronate ou à l'un des excipients. · Hypocalcémie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'alendronate peut provoquer localement des effets irritants sur la muqueuse œso-gastro-intestinale supérieure. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodénal ou saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie. Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas. Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner des instructions aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales. Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par elle. Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration. Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des larges études cliniques, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant de complications. Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale. **LES FACTEURS DE RISQUE SUIVANTS DOIVENT ETRE PRIS EN COMPTE LORS DE L'EVALUATION DE LA PATIENTE A RISQUE DE DEVELOPPER UNE OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE :** la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zoledronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées, · cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, tabagisme, · antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés. **UN EXAMEN DENTAIRE AVEC DES SOINS DENTAIRES PREVENTIFS APPROPRIES DOIT ETRE ENVISAGE AVANT UN TRAITEMENT ORAL PAR BISPHOSPHONATES CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE DENTITION EN MAUVAIS ETAT.** Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate

réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers, et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement. Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants. Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, les symptômes ont réapparu lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate. Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de DROMAX 70 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. L'alendronate ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 35 ml/mn. Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération. L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate. De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par DROMAX. En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium). Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes. Fractures atypiques du fémur : Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certaines patientes présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique. **Excipients :** Ce médicament contient du lactose. Les patientes ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale. Aucune autre interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé. En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate. Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans interaction indésirable clinique patente. **Grossesse et allaitement : Grossesse :** L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryon-fœtal, ou le développement post-natal. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie. **Allaitement :** Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé chez la femme qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec DROMAX peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à DROMAX peuvent varier. **Effets indésirables :** Dans une étude clinique d'une durée d'1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec alendronate 70 mg (n=519) et l'alendronate 10 mg/jour (n=370) ont été similaires. Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg: n=196, placebo: n=397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires. Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ≥ 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez ≥ 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans :

	Etude sur 1 an		Etude sur 3 ans	
	alendronate 70 mg (n = 519) %	alendronate 10 mg/jour (n = 370) %	alendronate 10 mg/jour (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastro-intestinaux:				
douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3
nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8
dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
Musculo-squelettiques:				
douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5
crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiques:				
céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation: [Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rares ($\leq 1/10000$ incluant les cas isolés)]. **Affections du système immunitaire** Rare: réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Rare: hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé. **Affections du système nerveux** Fréquent: céphalées, étourdissements¹. Peu fréquent: dysgueusie¹. **Affections oculaires** Peu fréquent: inflammation de l'œil (uvéite, sclérite, épisclérite). **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquent: vertige¹. **Affections gastro-intestinales** Fréquent: douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien, dysphagie, ballonnement abdominal, régurgitation acide. Peu fréquent: nausée, vomissements, gastrite, œsophagite¹, érosions œsophagiennes, méléna¹. Rare: sténose œsophagienne, ulcérations oropharyngées, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent: alopecie¹, prurit¹. Peu fréquent: rash, érythème. Rare: rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique¹. **Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os** Très fréquent: douleurs ostéoarticulaires ou musculaires parfois sévères¹. Fréquent: gonflement des articulations¹. Rare: ostéonécroses de la mâchoire¹⁸, fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent: asthénie¹, œdème périphérique¹. Peu fréquent: symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement¹. ¹La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo. ¹⁸Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés. Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare): fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates). **Surdosage**: Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des événements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale. On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES: Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: bisphosphonate, pour le traitement des maladies osseuses.** Code ATC: M05BA04. Le principe actif de DROMAX, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études pré cliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale. **Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique: L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écart-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.** L'équivalence thérapeutique de DROMAX 70 mg (n= 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n=370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à 1 an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 %: 4,8 %-5,4 %) dans le groupe DROMAX 70 mg et de 5,4 % (IC 95 %: 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 %

et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette. Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n=994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n=6 459). Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue. L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires): FIT 1: Une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %). FIT 2: Une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %). **Effets biologiques**: Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement. **Propriétés pharmacocinétiques: Absorption** Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité absolue de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée. La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou de jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %. Chez le sujet sain, l'administration de 20 mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %). **Distribution**: Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 l. chez l'homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %. **Métabolisme**: Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal. **Excrétion**: Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C14, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/mn, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/mn. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme. **Caractéristiques des patients**: Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale. **Données de sécurité préclinique**: Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu. **DONNEES PHARMACEUTIQUES: Incompatibilités: Durée de conservation**: 2 ans. **Précautions particulières de conservation**: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C: **Nature et contenu de l'emballage extérieur**: 04 comprimés dans un blister introduit dans un étui (PVC /PVDC /Aluminium imprimé). **CONDITIONS DE DELIVRANCE**: Liste I. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 13/05/2014. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: 263/21/05/15 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie.

DROMAX[®] 70 mg

Acide alendronique

RECONSTRUISSONS
ENSEMBLE LEUR CAPITAL
OSSEUX

