

Protocole d'essai clinique

Libellé

Effet d'un biphosphonate oral sur les symptômes osseux de la dysplasie fibreuse des os : PROFIDYS

Critères d'inclusion

- Essai 1 : patients atteints de dysplasie fibreuse ayant une douleur osseuse cotée au moins de 3 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10
- Essai 2 : patients ayant une dysplasie fibreuse, avec au moins une lésion ostéolytique, sans douleur osseuse

Critères d'exclusion

- Patients de moins de 8 ans, car les conditions de sécurité de l'utilisation des bisphosphonates avant cet âge ne sont pas établies.
- Patients ayant d'autres maladies ou recevant des traitements pouvant retentir sur le tissu osseux ou son métabolisme.
- Patient ayant une affection maligne ou toute maladie pouvant réduire leur espérance de vie à moins de 3 ans.
- Patient ayant des antécédents d'atteinte sévère du tractus digestif supérieur (par exemple œsophagite et ulcère gastro-duodéal), qui pourrait interférer avec l'observance du traitement.
- Insuffisance rénale (définie sur une clairance de la créatinine, calculée par la formule de Cowcroft, inférieure à 25 ml/mn).
- Insuffisance hépatique sévère, qui pourrait modifier le taux de phosphatases alcalines, telle que hépatite, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, cirrhose hépatique.
- Antécédents d'iritis ou d'uvéite
- Rachitisme ou ostéomalacie non traités
- Allergie connue aux bisphosphonates
- Utilisation antérieure de bisphosphonates ou de fluor
- Grossesse et allaitement
- Toute anomalie biologique considérée par le médecin investigateur comme pouvant retentir de façon significative sur l'interprétation de l'essai

Nom du (des) médicament(s) ou du (des) produits concerné(s) par l'essai

– ACTONEL ® (risédronate, comprimé à 35 mg)

Date de début de l'essai

- Décembre 2006

Durée prévue

- 6 ans

Nombre d'inclusions prévu

- 150 patients

Phase de l'essai

- Phase III

- **Essai multicentrique international**

EFFET D'UN BISPHOSPHONATE ORAL SUR LES SYMPTÔMES OSSEUX DE LA DYSPLASIE FIBREUSE DES OS

Essai " PROFIDYS "

1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI

1.1. Introduction.

La dysplasie fibreuse des os (DFO) est une maladie osseuse congénitale rare, caractérisée par la présence au sein du tissu osseux de lésions constituées d'une matrice immature d'aspect fibreux¹. La DFO représente environ 2,5 % des maladies osseuses et environ 7 % des " tumeurs ou pseudo-tumeurs " bénignes des os. Elle est asymptomatique chez de nombreux patients ce qui rend difficile une estimation précise de sa prévalence. La présence d'une prolifération focale de tissu d'aspect fibreux dans les espaces osseux médullaires conduit à des lésions fragilisantes, d'aspect radiologique ostéolytique. La matrice osseuse dysplasique est très irrégulièrement minéralisée et le processus d'ossification métaplasique se fait de façon anarchique, conduisant à la présence d'îlots osseux convolutés, décrits " en caractère chinois ".

La dysplasie fibreuse des os touche principalement les adolescents et les jeunes adultes, mais ne disparaît pas une fois qu'elle touche un individu, et peut donc être observée à l'âge adulte. Elle peut affecter une pièce osseuse unique (DFO monostotique) ou plusieurs os (DFO polyostotique). Lorsqu'elle est symptomatique, la DFO est responsable de douleurs osseuses, d'intensité variable. Des déformations osseuses, de différentes variétés en fonction des sites osseux atteints, ont été décrites : *coxa vara* ou déformation en " bâton de berger " de l'extrémité supérieure du fémur, *genu varum* ou *valgum*, incurvation brachiale ou antébrachiale, bosse calvariale ou occipitale d'une atteinte de la voûte du crâne, *leontiasis ossea* en cas d'atteinte du massif facial. L'atteinte de pièces osseuses adjacentes à des structures neurologiques (orbites, base du crâne, rachis) peut être responsable de symptômes ou complications neurologiques. Chez certains patients, l'atteinte osseuse est associée à des lésions cutanées à type d'hyperpigmentation brunâtre (taches " café au lait "), à des désordres endocriniens (hyperthyroïdie, hyperplasie surrénalienne, tumeurs hypophysaires...) ou métaboliques (rachitisme hypophosphatémique), et parfois à des anomalies non endocriniennes (lésions musculaires à type de myxome). La triade DFO polyostotique, puberté précoce et tâche café au lait est caractéristique du syndrome de McCune Albright² (SMA).

Les constatations radiologiques sont variées³, mais certains aspects sont caractéristiques de la dysplasie fibreuse : plage ostéolytique arrondie ou ovale s'étendant du centre des espaces médullaires vers les corticales, amincissant les corticales adjacentes, avec souvent un liseré d'ostéocondensation périphérique à la lésion. La texture de la lésion est souvent hétérogène, principalement radio-transparente mais avec à certains endroits une condensation osseuse dite " en verre dépoli " très évocatrice du diagnostic. Il n'y a pas de réaction périostée ni atteinte des parties molles. L'atteinte du crâne rappelle souvent les aspects rencontrés au cours de la maladie de Paget, et le diagnostic différentiel peut être difficile. D'autres situations diagnostiques difficiles peuvent justifier une biopsie osseuse afin de confirmer le diagnostic de DFO.

Les progrès récents dans la compréhension physiopathologique de la DFO et du SMA comportent la découverte de mutations somatiques du gène de la sous unité α de la protéine G_s ^{4,5}, avec pour conséquence fonctionnelle une production constitutionnellement activée d'AMP cyclique dans divers tissus, dont les cellules osseuses. Le gène muté coexiste avec le gène normal, constituant une mosaïque, qui paraît être indispensable pour la viabilité des " cellules mutées " et détermine l'expression et la sévérité de la maladie dans divers tissus. Les lésions osseuses contiennent de nombreux pré-ostéoblastes, mal différenciés, avec un excès de prolifération^{6,7}. Ils produisent une matrice anormale, mal et irrégulièrement minéralisée, et sécrètent des cytokines qui activent localement la différenciation et l'activité des ostéoclastes, responsables de l'expansion de la lésion dans les espaces trabéculaires et de

l'érosion du versant endostal des corticales adjacentes. Un modèle animal a été récemment décrit chez des souris immunodéficientes ayant reçu une transplantation de cellules ostéoprogénitrices exprimant une mosaïque du gène normal et muté de $G_s\alpha^8$, sans essai de traitement médicamenteux chez ces animaux, probablement du fait de leur espérance de vie réduite. Un diabète phosphaté est constaté chez certains patients. Il peut être responsable d'une hypophosphatémie, avec une ostéomalacie chez certains patients.

L'approche thérapeutique conventionnelle au cours de la DFO est essentiellement symptomatique (traitements antalgiques) et orthopédique (prévention et prise en charge des complications, notamment des fractures). Des observations isolées de patients traités par des médicaments anti-ostéoclastiques de première génération (calcitonine, mithramycine, étidronate, tiludronate) sont plutôt décevantes⁹⁻¹¹. L'augmentation de la résorption osseuse due à la stimulation des ostéoclastes au sein de la lésion de DFO représente une base logique pour l'utilisation d'agents pharmacologiques à action anti-résorptive, plus particulièrement des bisphosphonates. Quelques publications récentes ont suggéré l'intérêt d'un bisphosphonate de seconde génération, le pamidronate¹²⁻¹⁸, qui diminuerait les douleurs de façon importante et augmenterait la densité minérale osseuse au sein des lésions, avec une diminution du remodelage osseux, évalué sur les marqueurs biochimiques plasmatiques et urinaires. Une reminéralisation progressive des zones ostéolytiques et un épaississement des corticales serait observé chez environ 50% des patients traités. Ces résultats ont été obtenus chez des adultes, des adolescents et des enfants. Dans une étude canadienne, néanmoins, aucun effet bénéfique du pamidronate n'a pu être démontré²⁴. Dans une autre étude ouverte, les patients ne répondant pas ou échappant au pamidronate, ont reçu du zolédronate intraveineux, mais sans succès²⁵.

Ces résultats ont été obtenus dans des études pilotes ouvertes et doivent être confirmés par un essai méthodologiquement rigoureux. Il est également nécessaire de définir précisément les indications du traitement, par exemple son utilité chez des patients asymptomatiques. Un essai testant la valeur de l'alendronate par rapport au placebo, chez environ 60 patients, est en cours aux Etats-Unis. Ses résultats ne sont pas encore connus.

De nombreux patients atteints de DFO ont un retentissement important des douleurs, voire des déformations, sur leur qualité de vie, de telle sorte qu'un traitement améliorant ces symptômes pourrait par là même améliorer de façon conséquente cette qualité de vie.

1.2. Objectifs de recherche.

Les objectifs principaux sont :

- **définir l'efficacité d'un bisphosphonate, le risédronate, associé à un supplément calcique et vitaminique D et associé à un supplément oral phosphaté chez les patients ayant un diabète phosphaté, sur les douleurs osseuses chez des patients ayant une dysplasie fibreuse des os.**
- **définir l'efficacité d'un bisphosphonate, le risédronate, sur l'évolution des lésions ostéolytiques chez les patients ayant une dysplasie fibreuse des os.**

Les objectifs secondaires sont :

- **définir la tolérance et la sécurité d'utilisation du risédronate, associé à un supplément calcique et vitaminique D chez les patients ayant une dysplasie fibreuse des os.**
- **définir l'efficacité du risédronate, associé à un supplément calcique et vitaminique D, sur la qualité de vie des patients ayant une dysplasie fibreuse des os.**

1.3. Justification de l'essai.

Bien que les données récentes concernant les bisphosphonates dans cette maladie soient encourageantes, elles sont issues d'études pilotes ouvertes ou d'une casuistique individuelle et comportent donc un certain nombre de biais méthodologiques, à l'origine d'incertitudes qui doivent être levées avant de recommander une large utilisation des bisphosphonates dans la prise en charge de la DFO¹⁹ :

- L'amélioration des douleurs n'a jamais été confirmée par un essai en double aveugle, contrôlé contre placebo. Cet aspect est particulièrement important car un effet placebo sur la douleur est observé chez 30 à 40% des patients dans les études contrôlées pour d'autres maladies osseuses bénignes, telle que la maladie de Paget.

- La réponse osseuse nécessite une évaluation rigoureuse et longitudinale, utilisant une approche radiologique conventionnelle, mais aussi des mesures quantitatives par ostéodensitométrie sur les zones atteintes. L'ostéodensitométrie corps entier offre l'opportunité d'une telle évaluation²⁰ avec des mesures précises et reproductibles et une irradiation limitée.
- Une analyse de l'effet du traitement chez les enfants et les adolescents est nécessaire : la prévention de la croissance des lésions de DFO et des déformations osseuses qui en sont la conséquence est un objectif important chez les enfants. La sécurité d'utilisation à long terme des bisphosphonates puissants sur le squelette en croissance est suggérée par quelques publications rapportant leur utilisation chez des enfants ou adolescents ayant des ostéopathies diffuses (ostéogenèse imparfaite²¹ ou ostéoporose juvénile²²), mais doit être évaluée chez des patients ayant une DFO, c'est-à-dire une lésion osseuse focale et un squelette par ailleurs normal.
- Les facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique n'ont pas été déterminés dans les séries de patients publiées^{13,23}. Une étude prospective, avec un groupe assez large de patients et une méthodologie rigoureuse, est nécessaire pour déterminer ces facteurs prédictifs qui pourraient aider le clinicien dans sa décision thérapeutique.
- La qualité de vie est souvent altérée chez les patients atteints de DFO, pour diverses raisons : douleurs, fractures, immobilisation, séjours hospitaliers, handicap fonctionnel, complications neurologiques... Une évaluation de la qualité de vie est nécessaire pour démontrer un bénéfice supplémentaire du traitement et mieux déterminer le profil des patients qui pourraient bénéficier le plus de ce traitement.

1.4. Etat des lieux et revue de la littérature.

Des publications récentes ont apporté des données intéressantes sur l'utilisation d'un bisphosphonate de seconde génération, le pamidronate¹²⁻¹⁸, avec une diminution marquée des douleurs osseuses, une augmentation spectaculaire de la densité minérale osseuse, une diminution significative du remodelage osseux et une condensation progressive des lésions ostéolytiques avec un épaississement cortical chez environ 50% des patients. Toutefois, ces résultats ont été constatés dans des études ouvertes avec moins de 60 patients.

Des essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, sont la meilleure approche méthodologique actuelle pour démontrer qu'une intervention pharmacologique est capable de réduire la douleur, alors que les effets observés dans les études ouvertes peuvent être la conséquence d'un effet placebo ou d'une régression à la moyenne. Ainsi, il est impossible de déterminer si la réduction appréciable de la douleur osseuse observée dans les études ouvertes utilisant les bisphosphonates chez les patients atteints de DFO est réellement due au traitement ou principalement la conséquence d'un effet placebo ou d'une régression à la moyenne.

La suggestion d'un effet des bisphosphonates sur un comblement des lésions ostéolytiques au cours de la DFO est plus convaincante car aucune amélioration spontanée de ces lésions n'a été décrite en dehors de tout traitement. Cependant, certains patients qui n'ont pas de douleur ou qui n'ont que de petites lésions pourraient ne pas avoir besoin d'un traitement. Ainsi, un essai randomisé incluant un grand nombre de patients avec des types variés de lésions osseuses est nécessaire pour mieux définir les indications du traitement.

1.5. Valeur ajoutée du bénéfice attendu.

Si le traitement de la DFO par le risédronate réduit effectivement les douleurs osseuses et améliore la qualité de vie, les patients devraient diminuer leur consommation médicamenteuse d'antalgiques et certains d'entre eux, les plus handicapés, pourraient être capables de reprendre leurs activités professionnelles ou réduire la durée de leurs arrêts de travail, avec des conséquences médico-économiques potentiellement favorables.

Le traitement pourrait par ailleurs induire une diminution du risque de fracture et donc du recours à des interventions orthopédiques préventives ou curatives, conduisant à une diminution des coûts et des complications secondaires à la chirurgie.

1.6. Utilisation des résultats de l'essai.

Le Comité de Pilotage du projet désignera un Comité de Publication dont le rôle sera d'assurer la diffusion des résultats de l'essai, qui seront présentés dans des congrès nationaux, européens et internationaux. Les résultats principaux seront publiés dans une revue internationale à comité de lecture. Ces résultats pourraient être la base de recommandations pour la prise en charge clinique et thérapeutique de la DFO, émanant de sociétés savantes nationales ou d'agences gouvernementales.

Les investigateurs devront soumettre leurs résumés et articles au Comité de Publication pour révision. Le Comité de Publication assurera cette révision dans un délai de 3 semaines et donnera sa décision avant toute soumission au Comité Scientifique d'un congrès ou au Comité Editorial d'une revue scientifique. Tous les investigateurs seront membres du Comité de Publication. Les premiers auteurs des publications seront choisis en fonction de leur participation à l'élaboration, au déroulement de l'étude et à l'analyse et à l'interprétation des résultats.

Si les résultats sont positifs, ils pourraient constituer la base d'une demande d'Autorisation de Mise sur Marché dans l'indication dysplasie fibreuse des os.

Des résultats seront publiés quelles que soient les données d'efficacité du traitement proposé.

1.7. Sécurité d'utilisation.

Les bisphosphonates sont en général bien tolérés. Les aminobisphosphonates, tels que le risédronate, peuvent être responsables de rares ulcérations œsophagiennes et d'exceptionnels effets secondaires, tels myalgies ou uvéite. Des ostéonécroses de la mandibule ont été décrites avec des produits administrés par voie intraveineuse à forte dose en oncologie. Moins de 10 observations ont été décrites avec le risédronate.

Le calcium et la vitamine D sont aussi bien tolérés. Toutefois, parmi les patients recevant un traitement vitaminique D comportant le calcitriol, une hypercalciurie pourrait être observée, rendant nécessaire une surveillance de ce paramètre.

La supplémentation orale phosphatée est souvent responsable de troubles intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée).

Aucun effet indésirable sévère n'est attendu. Un effet défavorable des bisphosphonates sur l'évolution de la DFO est très improbable d'après les données des études pilotes¹³⁻²³.

2. PROTOCOLE

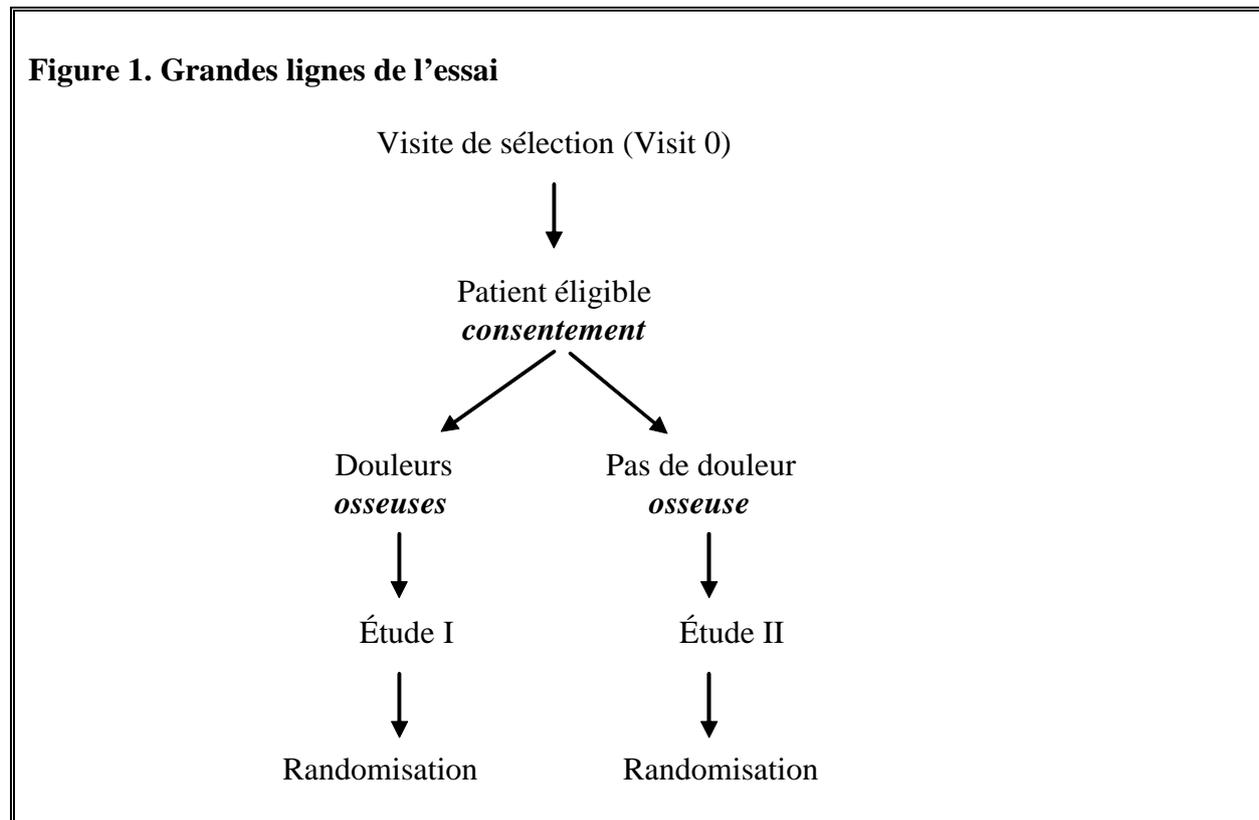
2.1. Résumé (un résumé long est disponible en annexe 4).

Des études ouvertes ont suggéré que les bisphosphonates pourraient soulager les douleurs osseuses et diminuer la surface des lésions ostéolytiques chez les patients atteints de dysplasie fibreuse des os (DFO). L'objectif de cet essai randomisé et contrôlé contre placebo est de tester l'hypothèse que le risédronate diminue les douleurs osseuses chez les patients atteints de DFO (étude I, durée un an), et diminue l'étendue des lésions ostéolytiques (étude II, durée 3 ans). Les patients recevront soit le risédronate, par prise quotidienne de 2 mois tous les 6 mois, soit un placebo. Tous les patients recevront par ailleurs un supplément calcique et vitaminique D. Les patients ayant un diabète phosphaté recevront également un supplément oral phosphaté.

2.2. Méthodologie de l'essai.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, pour tester l'efficacité du risédronate sur les symptômes osseux de la dysplasie fibreuse des os. L'essai sera divisé en 2 études

(Figure 1) : étude I et étude II. Les patients ayant des douleurs osseuses à l'inclusion (cotées au minimum à 3 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10) seront inclus dans la première étude (durée un an). Les patients asymptomatiques, c'est-à-dire sans douleur osseuse, mais ayant au moins une lésion ostéolytique à l'inclusion, seront inclus dans l'étude II (durée 3 ans). Ceci permettra l'évaluation des effets du risédronate chez les patients symptomatiques et chez les patients asymptomatiques, les derniers représentant probablement une proportion importante et mal évaluée de l'ensemble des patients atteints de la maladie. Ce schéma d'essai en deux études parallèles permettra de mieux définir les indications du traitement dans l'ensemble de la population de patients atteints de DFO. En effet, les patients asymptomatiques pourraient aussi bénéficier de ce type de traitement via une réduction de la prolifération osseuse consécutive à la diminution de surface de lésion ostéolytique.



La douleur osseuse sera évaluée sur chaque site osseux atteint, le critère d'évaluation de la douleur reposera sur le site osseux le plus douloureux. Les patients ayant une lésion osseuse douloureuse et d'autres lésions asymptomatiques seront inclus dans l'étude I.

Il est nécessaire de mener en parallèle les 2 études (étude I et étude II) en raison des différences importantes de présentation clinique de la maladie : certains patients ont des douleurs osseuses et, chez les patients n'ayant pas de douleur, le diagnostic est habituellement fortuit, sur des radiographies demandées pour une autre raison. Le pronostic de ces 2 types de patients pourrait être très différent. Il pourrait ainsi s'agir de 2 populations distinctes nécessitant donc une évaluation séparée.

2.3. Interventions thérapeutiques évaluées.

- Les patients seront tirés au sort pour recevoir soit le risédronate soit un placebo identique.
- Les patients adultes du groupe risédronate auront un traitement à la dose de 30 mg par jour, pendant un cycle de 2 mois, répété tous les 6 mois.
- Chez les enfants et les adolescents, la posologie du risédronate sera adaptée au poids corporel. Ainsi, les enfants de 8 à 12 ans recevront une dose de 10 mg par jour et les adolescents de 13 à 17 ans une dose de 20 mg par jour, pendant un cycle de 2 mois répété tous les 6 mois, en utilisant des comprimés de 5 mg permettant d'ajuster la dose.

- Tous les patients ayant un diabète phosphaté (détermination de ce diabète phosphaté : voir annexe V) recevront un supplément calcique (1 g par jour de calcium élément), un supplément phosphaté oral (1200 à 2400 mg par jour, posologie ajustée en fonction de l'effet sur la phosphatémie), et du calcitriol (0,5 à 1 µg/jour, posologie adaptée en fonction de la phosphatémie, mais aussi de la calcémie et de la calciurie). Ce traitement a pour seul but de prévenir un risque de trouble de minéralisation et une hyperparathyroïdie secondaire, quel que soit par ailleurs le traitement principal reçu. Environ 50% des patients du groupe placebo et du groupe risédronate devrait avoir un diabète phosphaté et recevoir ce type de traitement.
- Tous les patients n'ayant pas de diabète phosphaté recevront un supplément calcique (1 g par jour de calcium élément) et de vitamine D3 (800 UI par jour) pour prévenir une hyperparathyroïdie secondaire.

La durée de l'intervention thérapeutique sera différente dans les 2 études. Dans l'étude I (patients ayant des douleurs à l'inclusion), la durée sera de un an ; dans l'étude II (patients asymptomatiques à l'inclusion), la durée sera de trois ans.

Durant l'essai, certains patients pourraient être victimes de fractures de contrainte ou de fractures complètes, pouvant nécessiter le recours à une intervention chirurgicale. En cas de complication de ce type, les patients resteront inclus dans l'essai et traités, de telle sorte que l'essai reste aussi proche que possible des conditions habituelles de prise en charge de cette maladie. Cette précaution permettra également de préserver la rigueur de l'analyse en intention de traiter. De la même façon, les patients qui pourraient avoir recours à une intervention orthopédique préventive seraient également maintenus dans l'essai et le continueraient dans leur groupe de randomisation.

Certains patients inclus dans l'étude II pourraient avoir des douleurs osseuses après le début du traitement. Dans ce cas, ils resteraient inclus dans le même groupe de randomisation et ne seraient pas basculés dans l'étude I, là encore pour rester aussi près que possible des conditions de prise en charge habituelle et maintenir la rigueur de l'analyse en intention de traiter.

Les patients de l'étude I ayant des douleurs osseuses pourront utiliser par ailleurs des antalgiques, de quelque classe pharmacologique que ce soit et à dose appropriée pour soulager leurs douleurs.

Le bisphosphonate risédronate a été sélectionné en raison des similitudes de la dysplasie fibreuse des os avec la maladie de Paget osseuse. Le risédronate (30 mg par jour par cycle de 2 mois) a prouvé son efficacité pour le traitement de la maladie de Paget osseuse²⁷⁻²⁹ et a obtenu une AMM américaine et européenne depuis plusieurs années. Dans des études ouvertes, il a été suggéré que le pamidronate, un autre bisphosphonate, est efficace pour traiter la DFO. Dans ces études, le pamidronate a été donné à la même dose et selon la même séquence thérapeutique que celle qui est utilisée pour traiter la maladie de Paget des os. Nous pensons ainsi que l'analogie entre la maladie de Paget et la DFO est pertinente pour choisir ce médicament et ce schéma thérapeutique. L'avantage du risédronate par rapport au pamidronate réside dans sa voie d'administration orale. Le pamidronate, qui n'est disponible qu'en administration par perfusion intra-veineuse, nécessite par conséquent une hospitalisation de plusieurs jours, augmentant considérablement l'inconfort du patient et les coûts de traitement.

2.4. Groupes de traitement.

Les patients inclus dans chacune des 2 études (patients douloureux dans l'étude I et patients asymptomatiques dans l'étude II) seront tirés au sort pour recevoir soit le placebo, soit le risédronate, nécessitant ainsi 2 procédures séparées de tirage au sort. Les patients seront inclus après une visite initiale de sélection et le recueil de leur consentement éclairé. Ensuite seulement, ils seront tirés au sort au sein de chacune des 2 études.

Une procédure de randomisation stratifiée par blocs sera utilisée pour assurer une comparaison adéquate des groupes placebo et risédronate, un nombre identique de participants dans chaque groupe et pour réduire la variabilité. Les études ouvertes précédentes ont montré qu'il n'existe pas de variable prédictive de l'efficacité du traitement : il n'est donc pas nécessaire d'ajouter de procédure de stratification supplémentaire sur ces variables pronostiques. Le tirage au sort sera aussi stratifié sur les centres cliniques dans la mesure où ces centres pourraient être associés significativement avec certains facteurs pronostiques (certains centres recruteront plus de jeunes patients). Des blocs de 4 patients seront utilisés

pour éviter un déséquilibre du nombre de patients affectés à chaque groupe, de telle sorte que le nombre de patients de chaque groupe reste égal à tout moment.

Les initiales des patients qui auront signé leur consentement éclairé seront transmises par fax et enregistrées de façon centralisée au centre de coordination. Tous les patients seront enregistrés sur une fiche de randomisation et ensuite affectés par tirage au sort à un groupe thérapeutique. Le plan d'attribution sera généré par des numéros aléatoires, dans des blocs de 4 patients pour chaque centre. Ainsi, au sein de chaque bloc de 4 patients inclus dans un même centre, 2 de ces patients seront affectés au groupe placebo et 2 au groupe risédronate. Le pharmacien de chaque centre investigateur sera informé par lettre et préparera le lot de traitement approprié pour chaque patient. Les investigateurs seront informés du tirage au sort par fax et se verront attribuer un numéro pour chaque patient inclus dans l'essai. Ils recevront également une enveloppe scellée contenant le code de randomisation, enveloppe qui ne devra être ouverte qu'en cas d'effet indésirable grave, pour assurer dans ce cas les bonnes pratiques de prise en charge dans l'essai thérapeutique.

Une feuille d'inclusion sera conservée au centre de coordination, sur laquelle figureront les raisons de non-inclusion de certains patients sélectionnés et une feuille similaire sera conservée pour les patients qui auront été randomisés, afin de conserver au sein du centre de coordination les données descriptives initiales de chaque patient inclus. Les caractéristiques de base des patients inclus et non-inclus seront ensuite comparées pour définir avec plus de pertinence la généralisation des résultats de l'étude.

2.5. Protection contre les autres sources de biais : maintien de l'aveugle.

S'agissant d'un essai en double aveugle, le placebo et le médicament actif auront exactement le même aspect. Le risédronate a déjà été évalué dans plusieurs études randomisées en double aveugle, de telle sorte que la compagnie pharmaceutique qui fournira le médicament actif et son placebo est capable d'assurer une procédure de production garantissant un aspect strictement identique du médicament actif et de son placebo. Il ne peut pas y avoir de problème lié au goût dans la mesure où les bisphosphonates n'ont pas de goût spécifique. Les investigateurs resteront "aveugles" de toutes les données cliniques, biologiques, radiologiques et densitométriques qui pourraient les aider à déterminer le groupe d'affectation du patient, et ce pour les données d'inclusion et de suivi jusqu'à la fin de l'essai.

Procédure de rupture d'aveugle d'urgence : en cas d'urgence médicale qui nécessiterait de connaître le traitement reçu par le patient, il sera possible pour le médecin en charge de cette urgence d'appeler le centre de coordination pour être informé du groupe d'affectation du patient. Les patients posséderont un numéro de téléphone approprié pour cette éventualité.

Évaluation de qualité de la procédure d'aveugle : à la fin de l'étude, il sera demandé au patient de deviner à quel groupe ils étaient affectés.

2.6. Critères d'inclusion et d'exclusion.

2.6.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Étude I : patients atteints de dysplasie fibreuse des os, avec une douleur osseuse cotée à 3 ou + sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10.
- Étude II : patients ayant une dysplasie fibreuse des os, avec au moins une lésion ostéolytique, et sans douleur osseuse.

Le diagnostic de dysplasie fibreuse sera affirmé par un expert clinique (un des investigateurs cliniques), sur les données cliniques, radiologiques et parfois histologiques disponibles. Une scintigraphie osseuse sera effectuée pour chaque patient sélectionné, dans le but d'établir un état d'extension (nombre de sites osseux atteints) de la maladie.

2.6.2. Critères d'exclusion

Pour les 2 études I et II, les critères d'exclusion suivants seront appliqués :

- Patients de moins de 8 ans, car les conditions de sécurité de l'utilisation des bisphosphonates avant cet âge ne sont pas établies.
- Patients ayant d'autres maladies ou recevant des traitements pouvant retentir sur le tissu osseux ou son métabolisme.
- Patient ayant une affection maligne ou toute maladie pouvant réduire leur espérance de vie à moins de 3 ans.
- Patient ayant des antécédents d'atteinte sévère du tractus digestif supérieur (par exemple œsophagite et ulcère gastro-duodéal), qui pourrait interférer avec l'observance du traitement.
- Insuffisance rénale (définie sur une clairance de la créatinine, calculée par la formule de Cowcroft, inférieure à 25 ml/mn).
- Insuffisance hépatique sévère, qui pourrait modifier le taux de phosphatases alcalines, telle que hépatite, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, cirrhose hépatique.
- Antécédents d'iritis ou d'uvéite
- Rachitisme ou ostéomalacie non traités.
- Allergie connue aux bisphosphonates.
- Utilisation antérieure de bisphosphonates ou de fluor.
- Grossesse et allaitement.
- Toute anomalie biologique considérée par le médecin investigateur comme pouvant retentir de façon significative sur l'interprétation de l'essai.

Dans les 2 études, un traitement œstrogénique substitutif sera autorisé, de même que la notion d'utilisation antérieure de calcitonine, à condition d'une période d'exclusion de ce traitement de 3 mois.

Les femmes en âge de procréer devront avoir un test de grossesse (dosage de β -HCG) négatif et devront avoir un moyen de contraception pendant la durée de l'étude.

2.7. Durée du traitement.

Les patients seront traités pendant un an dans l'étude I. Les études ouvertes ayant utilisé un bisphosphonate intraveineux, le pamidronate, ont permis de suggérer que l'amélioration des douleurs était généralement obtenue dès les premiers mois de traitement^{13,18,23}. Ainsi, il apparaîtrait non éthique de traiter les patients pendant plus de 12 mois avec un placebo, si le risédronate est efficace.

L'étude II durera 3 ans en raison de l'évolution lente de la maladie et de l'action très progressive et retardée des bisphosphonates sur l'os. Dans les études ouvertes antérieures, dans lesquelles un total de 58 patients ont été suivis sous pamidronate, avec un recul maximum de 12 ans, il a été observé que la réponse radiologique au traitement pouvait n'être observée qu'à partir de 18 mois, parfois 2 à 3 ans^{13,18,23}.

2.8. Fréquence des visites et durée du suivi (Figure 2).

Une visite de sélection (visite 0) déterminera les patients éligibles pour une inclusion dans l'essai, en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion. Lors de cette visite, seront effectués un examen clinique complet, des dosages biologiques et des radiographies des sites osseux atteints, en fonction de leur détection par la scintigraphie osseuse. Ces examens ne seront faits que chez les patients éligibles et acceptant de participer à l'essai.

Chaque année, pendant un an dans l'étude I et pendant trois ans dans l'étude II, les patients auront un examen clinique complet, des radiographies des sites osseux atteints, des dosages biologiques et des mesures densimétriques osseuses. Ces visites sont dénommées visites (V) 2 dans l'étude I et visites 2, 3 et 4 dans l'étude II.

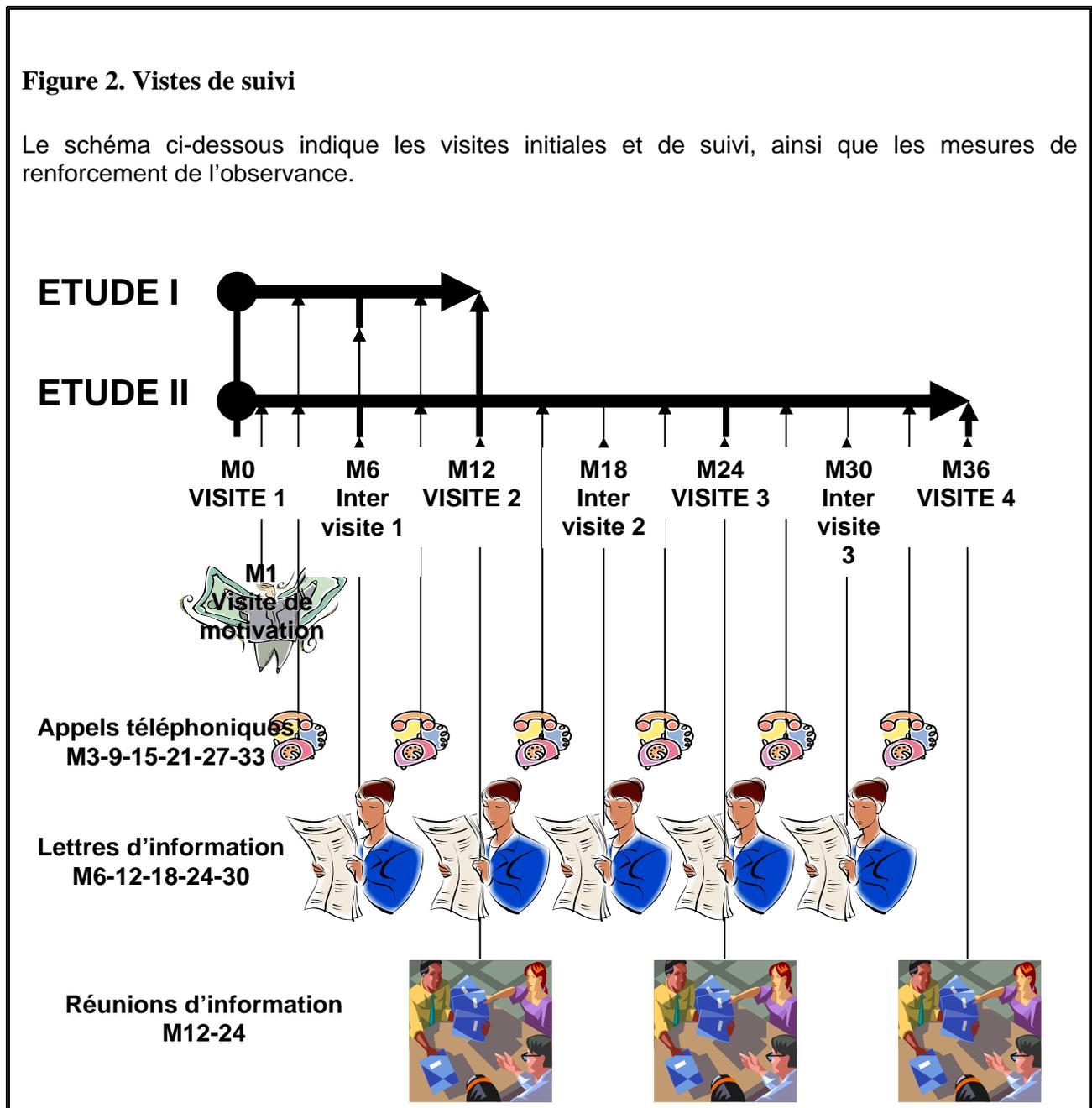
Les patients auront en outre un examen clinique, centré sur les symptômes en rapport avec la dysplasie fibreuse, tous les 6 mois, entre chaque visite annuelle. Au cours de cette visite, le traitement pour la période suivante de 6 mois leur sera délivré et l'observance au traitement pendant la période des 6 mois précédents sera évaluée. Ces visites sont dénommées visites intermédiaires (VI) 1, 2 et 3.

Une visite dite de motivation (VM) sera faite un mois après l'inclusion des patients et le début du traitement, afin de détecter les éventuels événements indésirables précoces et de renforcer l'observance du traitement.

Le schéma ci-dessous indique la séquence des visites initiales et de suivi ainsi que les actions de renforcement de l'observance (visite de motivation, appels téléphoniques, lettres d'informations et rencontres d'informations).

Figure 2. Vistes de suivi

Le schéma ci-dessous indique les visites initiales et de suivi, ainsi que les mesures de renforcement de l'observance.



Les patients participant à l'essai recevront également des appels téléphoniques de leur centre investigateur tous les 3 mois entre les visites, afin de s'assurer de leur état de santé. Ces appels téléphoniques réguliers, ainsi que les visites cliniques intermédiaires tous les 6 mois, représentent un programme de rétention, destiné à minimiser le nombre de perdus de vue et de sorties prématurées. Un fascicule d'information sur la gestion de l'essai (annexe 2) sera distribué aux patients participant à l'essai, pour améliorer leur adhésion à cet essai. Lors des appels téléphoniques, si une menace quant à la

persistance de l'adhésion à l'essai est perçue, une rencontre personnalisée de motivation pourra être organisée.

Chaque année, tous les participants de chaque pays seront rassemblés pour une rencontre d'informations. Elle permettra de délivrer des informations sur la maladie et sur les données obtenues dans l'essai. Une lettre d'informations sera envoyée à chaque participant, dans sa langue maternelle tous les 6 mois, là encore pour améliorer leur adhésion à l'essai.

Tous les efforts seront mis en œuvre pour assurer un suivi des patients qui auraient décidé de sortir de l'essai et d'arrêter le traitement, et ce en observant le même calendrier afin d'obtenir un maximum d'informations sur les critères d'évaluation utilisés dans l'étude et afin d'assurer la validité de l'analyse en intention de traiter. Une visite de sortie d'étude sera organisée pour les patients souhaitant quitter le protocole ou pour les patients exclus à l'occasion d'un événement indésirable.

La durée minimale de suivi sera de un an dans l'étude I et de 3 ans dans l'étude II (voir paragraphe 2.7).

Après la fin de l'essai, les patients le souhaitant pourront continuer à être suivis par le médecin qui les avait pris en charge, et le traitement sera poursuivi (prescription utilisant le produit commercialisé) en fonction des résultats de l'essai.

2.9. Critères d'évaluation.

Le critère principal de l'étude I sera la diminution des douleurs osseuses, évaluée sur une échelle visuelle analogique. Les critères secondaires d'évaluation seront la diminution du nombre de sites osseux douloureux, la diminution de la consommation d'antalgiques, l'amélioration des échelles de qualité de vie (AIMS2-Short Form, SF-36), la réduction du taux de marqueurs biochimiques du remodelage osseux (phosphatases alcalines osseuses, C-télopeptide sérique), l'amélioration radiologique et l'augmentation de la densité minérale osseuse).

Dans l'étude II, le critère principal sera l'amélioration radiologique, évaluée qualitativement sur le remplissage des zones ostéolytiques et/ou l'épaississement des corticales. Le critère sera jugé par 2 radiologues indépendants, entraînés et spécialisés en radiologie ostéo-articulaire. Les radiologues ignoreront le traitement reçu par le patient et l'ordre chronologique de la séquence des radiographies. Les critères secondaires comporteront l'amélioration des échelles de qualité de vie (AIMS2-Short Form, SF-36), la réduction du taux de marqueurs biochimiques du remodelage osseux (phosphatases alcalines osseuses, C-télopeptides sérique), l'amélioration radiologique et l'augmentation de la densité minérale osseuse).

Études ancillaires : des échantillons des prélèvements sanguins et urinaires seront aliquotés, congelés et stockés à -80° , pour rassembler une base de données de mesures de différents marqueurs biologiques et moléculaires destinée à améliorer la connaissance physiopathologique de la dysplasie fibreuse. Cet échantillon spécifique sera mentionné dans la feuille d'informations au patient.

2.10. Méthodes de mesure des critères d'évaluation.

2.10.1. Etude I.

Critère principal : intensité de la douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA), cotée de 0 à 10, sur le site osseux le plus douloureux. L'EVA est représentée par une ligne droite de 100 mm de longueur, avec une marque à chaque extrémité indiquant "absence de douleur" (niveau 0) et "douleur d'intensité maximale" (niveau 100 mm). L'investigateur posera au patient la question suivante à chaque évaluation : "comment évaluez-vous l'intensité de la douleur ressentie en moyenne au cours des dernières 48 heures". Cette évaluation sera faite à chaque site atteint d'une lésion de dysplasie fibreuse et le site le plus douloureux sera considéré comme site d'évaluation de la variable principale. L'intensité des douleurs osseuses sera mesurée 2 fois à l'inclusion, à 6 et 12 mois.

Critères secondaires :

- Nombre de sites douloureux : il est important de déterminer si le traitement est efficace sur tous les sites osseux atteints ou seulement sur certains sites.

- Diminution de la consommation d'antalgiques : ce critère est habituellement utilisé dans les essais évaluant la douleur et peut être considéré comme un critère de substitution de la diminution de l'intensité de la douleur.
- Amélioration des échelles de qualité de vie : deux échelles seront utilisées, une échelle générique (le " Short Form 36 "), et une échelle plus spécifique, le AIMS 2-Short Form, qui explore aussi les conséquences psychologiques et sociales de la douleur. Il n'existe pas d'échelle validée spécifique pour la dysplasie fibreuse. Les questionnaires génériques prennent plus de temps pour être remplis, mais peuvent être utilisés dans des populations variées et ont la capacité de détecter des effets inattendus. Les questionnaires spécifiques de maladie peuvent en effet négliger des symptômes rares ou inattendus, mais sont en revanche plus efficaces du fait de leur meilleure sensibilité au changement.
- Réduction des marqueurs biochimiques du remodelage osseux : des mesures des marqueurs biochimiques du remodelage sont toujours réalisées dans les essais utilisant des bisphosphonates, pour toutes les maladies osseuses. Ils peuvent servir de critères de substitution pour l'efficacité du traitement et détecter des modifications témoignant de l'observance du traitement. En effet, une diminution du taux des marqueurs biochimiques du remodelage osseux est généralement associée à l'amélioration clinique. Seront mesurés des marqueurs de l'ostéoformation et de la résorption osseuse. La phosphatase alcaline totale sera mesurée, car elle a été considérée jusqu'à maintenant comme le marqueur de référence. Seront également mesurés des marqueurs plus spécifiques du tissu osseux et plus sensibles au changement dans la dysplasie fibreuse : phosphatases alcalines osseuses pour l'ostéoformation, et C-télopeptide urinaire pour la résorption osseuse. Tous les dosages biochimiques seront réalisés dans un laboratoire central ayant une expérience de ces marqueurs biochimiques et de leur dosage au cours des essais cliniques, avec d'excellentes procédures de contrôle de qualité (Synarc, Lyon, France). La phosphatase alcaline totale sera mesurée par un analyseur automatisé en routine. Le C-télopeptide sérique sera mesuré sur un automate Elecsys, Roche. L'iso-enzyme osseuse de la phosphatase alcaline sera mesurée par un dosage IRMA spécifique de l'enzyme humaine, utilisant 2 anticorps monoclonaux²⁶ (Ostase[®], Hybritech Inc., San Diego, CA, USA).
- Amélioration radiographique (voir paragraphe 2.10.2) : étant donné la courte durée de cette partie de l'essai, les radiographies seront faites à titre exploratoire, dans la mesure où une amélioration radiographique est improbable sur cette courte période de suivi.
- Augmentation de la densité minérale osseuse du col fémoral chez les patients ayant une atteinte de l'extrémité supérieure du fémur. Ces patients auront des mesures répétées de la densité minérale osseuse pour détecter une possible augmentation de la DMO sous traitement. Quelques observations ont été rapportées dans la littérature suggérant en effet une telle éventualité. Les mesures de DMO seront faites dans chaque centre clinique, utilisant la machine disponible sur place, avec la mise en œuvre des procédures conventionnelles de contrôle de qualité. Les valeurs des différentes machines seront converties en utilisant les outils de conversion de l'International Society for Clinical Densitometry. Des mesures sur d'autres sites osseux atteints pourront aussi être faites, chaque fois que possible. La mesure sera alors faite au sein d'une région d'intérêt déterminée par l'investigateur et sélectionnant la lésion de dysplasie fibreuse afin d'obtenir une reproductibilité optimale.
- En cas d'intervention chirurgicale, une biopsie osseuse sera faite afin d'examiner l'évolution histologique de l'os dysplasique sous traitement par bisphosphonate. Il n'y a en effet jusqu'à présent aucune donnée publiée sur l'effet tissulaire osseux de ces médicaments en cas de lésion de dysplasie fibreuse.

2.10.2. Etude II

Critère principal : amélioration radiologique. Des radiographies standardisées seront faites chaque année, seulement sur les sites atteints, utilisant une incidence permettant une visualisation optimale de la lésion et une bonne reproductibilité des radiographies (voir annexe 4). Ces radiographies seront lues dans un centre de coordination radiologique centralisé, indépendamment par 2 radiologues, ignorant le traitement reçu et la séquence chronologique des radiographies, pour comparer l'aspect des clichés initiaux et des clichés ultérieurs. En cas d'avis discordant sur les modifications radiographiques, ces 2 radiologues se mettront d'accord pour obtenir une décision consensuelle, tout en restant dans le cadre d'une évaluation aveugle de la séquence chronologique des radiographies et du traitement reçu. Les résultats seront classés qualitativement par les radiologues en trois catégories : " *répondeurs* " (amélioration sous forme d'un remplissage des lésions ostéolytiques et/ou d'un épaississement des

corticales), “ *non répondeurs* ” (absence de modifications) ou “ *aggravation* ” (augmentation de l’étendue des lésions ostéolytiques et/ou amincissement voire rupture des corticales).

Chez les patients ayant une atteinte de la voûte du crâne ou de la face, la même évaluation sera réalisée mais sur un examen tomodensitométrique (scanner), pour améliorer la détection de la réponse au traitement, dans la mesure où les clichés radiographiques standard sont souvent difficiles à interpréter du fait des superpositions osseuses à ces endroits.

Critères secondaires :

- Amélioration des échelles de qualité de vie AIMS2-short form, SF-36). Voir paragraphe 2.10.1.
- Réduction des marqueurs biochimiques du remodelage osseux : voir paragraphe 2.10.1.
- Augmentation de la densité minérale osseuse : voir paragraphe 2.10.1
- Un critère supplémentaire sera évalué à titre exploratoire pour les modifications radiologiques. Les modifications radiologiques de la radiotransparence/opacité des lésions sera évaluée grâce à une échelle visuelle analogique, en prenant comme référence des extrémités de l’échelle la transparence radiologique des tissus mous (0) et l’os normal adjacent (10). L’épaisseur des corticales sera également mesurée sur chaque radiographie.
- Apparition de douleurs osseuses
- Survenue de fractures

2.11. Faisabilité.

Cet essai sera réalisé en France, mais également dans plusieurs pays européens, au sein de départements cliniques spécialisés dans la prise en charge des patients atteints d’affections osseuses, et particulièrement dans la prise en charge de patients atteints de dysplasie fibreuse. Ces centres sont fortement impliqués dans la recherche clinique. Par conséquent, la faisabilité de l’essai devrait être assurée, en termes de recrutement de patients et de bonnes pratiques cliniques.

L’implication de tous les investigateurs dans les divers organismes de santé publique de leur pays devrait assurer une bonne diffusion des conclusions de l’essai en France et au sein de la Communauté Européenne et permettre ainsi une amélioration de la prise en charge de la maladie en Europe.

2.12. Calcul du nombre de patients et justification.

Dans l’étude I, nous utiliserons une analyse de variance (ANOVA), en utilisant comme co-variable la douleur moyenne à l’inclusion dans un modèle linéaire pour comparer les moyennes au cours du suivi sous traitement, afin d’analyser les mesures répétées de l’intensité de la douleur. Sur la base d’une hypothèse de 70% de diminution de l’intensité moyenne de la douleur dans le groupe risédronate (variation observée dans les études pilotes) et d’une réduction de 40% de l’intensité de la douleur chez les patients traités par placebo, et en tenant compte d’un coefficient de corrélation entre les mesures de suivi de 0,55 pour 2 mesures de la douleur à l’inclusion et 2 mesures successives de la douleur au cours du suivi, nous avons calculé un échantillon nécessaire de 78 patients (39 dans chaque groupe), avec un risque $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,15$, en tenant compte d’un pourcentage de sortie d’essai de 20% et en utilisant la formule de correction de Lachin.

Le nombre de patients nécessaires dans la seconde étude, pour observer une amélioration radiologique chez 50% des patients, avec un risque $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,1$, a été calculé à 78, sur la base d’une hypothèse de 50% de répondeurs dans le bras traitement actif contre 10% de répondeurs dans le bras placebo, avec un taux attendu de 20% de sortie d’essai, en utilisant la formule de correction de Lachin.

2.13. Taux de recrutement.

La dysplasie fibreuse des os est une maladie rare. Ainsi, le recrutement de la totalité des patients a été évalué à 3 ans. Le taux annuel de recrutement serait ainsi de 52 patients, répartis sur la France (3 centres cliniques investigateurs) et 4 autres pays européens (Allemagne, Pays Bas, Royaume-Uni,

Belgique). Dans la mesure où la France aura 3 centres cliniques, dans notre pays, un recrutement plus important que dans les autres pays européens impliqués dans cet essai est attendu: entre 15 et 20 patients par an pour le recrutement français.

2.14. Observance du traitement.

L'observance sera évaluée (et renforcée) à chaque visite au centre clinique et à travers des actions de renforcement de l'observance (voir paragraphe 2.8 et figure 2). Les patients seront considérés comme observants au traitement s'ils prennent au moins 75 % des comprimés. Ceci sera évalué en utilisant un agenda rempli par les patients et par le comptage des comprimés rapportés par les patients.

Le risédronate doit être pris estomac vide, dès le lever, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner, sans se rallonger après la prise. Cette contrainte peut être un obstacle à l'adhésion au traitement par ce médicament. Il est toutefois possible d'accepter une prise 3 heures après un repas et une heure avant le repas suivant c'est-à-dire vers 11 h 00 du matin ou 4 h 00 de l'après-midi. Ces possibilités seront indiquées aux patients afin d'améliorer leur observance.

Le calcium peut être responsable chez certains patients de sensations d'inconfort digestif. Les investigateurs en charge du suivi des patients inclus dans l'essai auront une liberté totale pour prescrire le supplément calcique le mieux toléré par leur patient dans la mesure où ce traitement sera donné à tous les patients, en dehors de la procédure aveugle.

L'administration orale de phosphore, sous forme de solution buvable, est également souvent responsable de sensations d'inconfort digestif ou de diarrhée. Elle pourra être prise tout au long de la journée, après avoir versé la dose totale quotidienne dans une petite bouteille d'eau non minéralisée que le patient pourra transporter avec lui au cours de la journée.

2.15. Perdus de vue.

Un maximum de 20% de sortie d'essai est prévu. L'analyse sera faite en intention de traiter, chaque patient étant analysé dans le groupe dans lequel il est randomisé, en utilisant les dernières valeurs enregistrées pour les critères d'évaluation. Une "visite de sortie d'essai" sera organisée chaque fois que possible pour obtenir le maximum d'informations appropriées pour l'analyse en intention de traiter. Une analyse de sensibilité de l'intention de traiter sera réalisée, en attribuant - pour les patients sortis d'essai - la valeur moyenne des variables de l'autre groupe à ces patients.

Nous avons prévu un programme de rétention approprié, afin de limiter le taux de sortie d'essai (voir paragraphe 2.8).

2.16. Analyse de sous-groupe.

Aucune analyse de sous-groupe ne sera effectuée dans la mesure où elle ne serait pas valable, du fait du nombre total faible de patients.

2.17. Détail des analyses statistiques.

La précision et la qualité des données seront surveillées tout au cours de l'essai et une période de nettoyage de la base de données sera requise avant le début de l'analyse statistique. Cette phase d'édition et de vérification des données durera au moins 3 mois après la fin du suivi du dernier patient. Les analyses seront conduites en utilisant les procédures standardisées du logiciel statistique SAS. Le choix des tests statistiques est prévu *a priori*, mais pourra être ajusté après exploration des données si leur distribution ne correspond pas aux attentes initiales. Par exemple un test non paramétrique pourra être utilisé si les données, même après transformation logarithmique, ne sont pas normales.

2.17.1. Etude I

Critère principal : La diminution moyenne de l'intensité des douleurs osseuses dans le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée par analyse de variance (ANOVA), en utilisant comme co-variable la douleur moyenne à l'inclusion, dans un modèle linéaire pour comparaison des moyennes au cours du suivi sous traitement. Deux mesures de l'intensité douloureuse à l'inclusion seront faites (une à la visite de sélection et une au moment de la randomisation) afin de diminuer la variabilité des mesures et de limiter l'influence de la régression à la moyenne. Par la suite, 2 autres mesures seront effectuées, une tous les 6 mois.

Critères secondaires : La consommation d'antalgiques dans le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test de Mann-Whitney, la distribution de ce type de variables n'étant généralement pas normale. La variation des échelles de qualité de vie dans le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test-t non pairé, si la distribution est normale. Si elle n'est pas normale, nous utiliserons un test de Mann-Whitney. La différence du nombre de sites douloureux entre le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test-t non pairé si la distribution des sites douloureux est normale, par un test de Mann-Whitney dans le cas d'une distribution non normale. Les différences de taux de marqueurs biochimiques de remodelage osseux entre le groupe placebo et le groupe risédronate seront comparées en utilisant un test-t non pairé après transformation logarithmique des données dans la mesure où la distribution des marqueurs est généralement déviée vers la gauche. Les modifications de densité minérale osseuse entre le groupe placebo et le groupe risédronate seront comparées par test-t non pairé si la distribution est normale, par un test de Mann-Whitney dans le cas contraire. La proportion de patients ayant une réponse radiologique entre le groupe placebo et le groupe risédronate seront comparés en utilisant un test de chi-2.

2.17.2 Etude II

Critère principal : La proportion de patients ayant une réponse radiographique entre le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test de chi-2. La réponse radiographique sera définie sur l'augmentation de l'épaisseur des corticales et/ou sur le remplissage des lésions ostéolytiques à la fin de cette étude, c'est-à-dire à 3 ans.

Critères secondaires : La différence des échelles de qualité de vie entre le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test-t non pairé si la distribution est normale, un test de Mann-Whitney dans le cas contraire. La variation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux entre le groupe placebo et le groupe risédronate sera comparée en utilisant un test-t non pairé, après transformation logarithmique des données, dans la mesure où la distribution des marqueurs est généralement déviée vers la gauche. Les variations de densité minérale osseuse entre le groupe placebo et le groupe risédronate seront comparées en utilisant un test-t non pairé si la distribution est normale, un test de Mann-Whitney dans le cas contraire.

2.18. Procédure de surveillance de l'efficacité et de la tolérance.

2.18.1. Efficacité

Les données concernant tous les critères d'évaluation seront enregistrées à chaque visite, sur des formulaires spécifiques. Les prélèvements biochimiques, les mesures radiologiques ainsi que les mesures densitométriques seront effectuées lors des visites pré-spécifiées. L'ensemble des données concernant l'efficacité sera transmis au centre de coordination de l'essai, pour saisie de ces données dans la base de données à des fins d'utilisation dans l'analyse statistique finale, au fur et à mesure des visites.

2.18.2. Tolérance

Les symptômes cliniques d'intolérance seront recherchés régulièrement lors des entretiens téléphoniques ou des examens cliniques lors des visites. La calciurie, la calcémie et la phosphatémie seront mesurées tous les 6 mois chez les patients recevant une supplémentation orale en phosphate et calcitriol.

Les données concernant tous les événements indésirables seront enregistrées à chaque visite sur des feuillets spécifiques. Ce recueil exhaustif des événements indésirables sera plus spécifique pour les patients de moins de 18 ans, avec une courbe de poids et de taille. Les parents des enfants participants auront également un livret d'auto-surveillance, afin de colliger l'ensemble des événements survenants,

ces cahiers étant lus à chaque visite. Il existe également un feuillet spécifique pour les événements indésirables graves. Les investigateurs devront signaler tout événement indésirable grave ou la survenue d'une grossesse au centre de coordination dans un délai de 24 heures après en avoir pris connaissance, même si cet événement n'est pas estimé comme relié au traitement. Les informations concernant le suivi de tout événement indésirable grave doit également être signalé au centre de coordination dans un délai de 24 heures. Celui-ci se chargera immédiatement d'en référer à l'AFSSAPS.

Tous ces rapports devront être faxés au centre de coordination, et si un événement indésirable grave n'a pas été documenté sur le feuillet spécifique, l'investigateur de l'essai devra appeler par téléphone le centre de coordination. L'investigateur devra estimer la relation éventuelle entre cet événement indésirable et la prise du traitement. En cas de nécessité, le centre de coordination informera l'ensemble des centres investigateurs de la survenue d'un événement indésirable grave inattendu. La sortie d'aveugle en urgence ne doit pas être utilisée en dehors d'une véritable urgence. Dans ce cas, après avoir appelé le centre de coordination, l'investigateur sera autorisé à ouvrir l'enveloppe scellée contenant l'information sur le traitement reçu par le patient et recevra un fax de confirmation de la part du centre de coordination.

2.19. Période de financement.

Dans la mesure où l'estimation de la durée de recrutement est de 3 ans, la durée de l'essai elle-même de 3 ans et la durée prévue pour l'ensemble des analyses des données de un an, la période de financement est estimée à 7 ans au total.

3. GESTION DE L'ESSAI

3.1. Gestion quotidienne de l'essai.

Avant le début de l'étude, l'investigateur du centre de coordination procédera dans chaque centre à une visite de mise en place pour revoir le protocole et les cahiers d'observation avec les médecins investigateurs et leur staff, ainsi que les diverses procédures.

Les centres cliniques auront pour mission de sélectionner, obtenir le consentement éclairé, assurer la procédure de tirage au sort des patients (utilisant un numéro de randomisation fourni par le centre de coordination), délivrer les traitements et suivre les patients. Ils enverront toutes les données au centre de coordination pour analyse des données. Les données seront envoyées au centre de coordination après chaque visite, de telle sorte que le centre de coordination puisse évaluer l'exhaustivité et la qualité avant la fin de l'étude afin d'améliorer la qualité de gestion des données de chaque centre clinique.

3.1. Responsabilité des principaux investigateurs.

- Pr Philippe ORCEL : Directeur de Projet et Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique Paris Lariboisière.
- Pr Roland D. CHAPURLAT : Investigateur principal, membre du Comité de Pilotage, responsable de la gestion du centre de coordination.
- Pr Pierre J. MEUNIER : Président d'honneur du Comité de Pilotage. Il ne sera pas impliqué dans la gestion quotidienne de l'essai.
- Pr Christian ROUX : Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique Paris Cochin.
- Pr Pierre D. DELMAS : Président du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique de Lyon
- Pr Jean-Denis LAREDO : Investigateur, coordinateur pour les examens radiographiques.
- Pr Gérard BRÉART : Membre du Comité de Pilotage, conseiller pour la méthodologie. Ne sera pas impliqué dans la gestion au quotidien de l'essai.

En plus de ces investigateurs et centres français, 4 pays européens participeront à l'essai. Les investigateurs principaux en sont :

- Pr Socrates E. PAPAPOULOS : Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique de Leiden, Pays-Bas.
- Pr Dieter Felsenberg : Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique de Berlin, Allemagne.
- Pr David M. REID : Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique d'Aberdeen, Royaume-Uni.
- Pr Jean-Pierre DEVOGELAER : Investigateur, membre du Comité de Pilotage, responsable du centre clinique de Bruxelles, Belgique.

3.3. Autres collaborateurs.

Un assistant de recherche clinique à temps plein sera désigné et travaillera au centre de coordination. Il travaillera en étroite collaboration avec l'investigateur principal présent à temps plein dans le même bâtiment, sous sa responsabilité. Il aura en charge la gestion de tous les aspects pratiques de l'essai. Communication quotidienne avec les centres cliniques, gestion des fax et appels téléphoniques, gestion des événements indésirables.

Infirmières de recherche clinique : une infirmière sera responsable de l'essai dans chaque centre. Elles aideront les patients pour remplir les différents questionnaires et assureront les recueils d'échantillons sanguins et urinaires. Elles seront aidées par l'investigateur clinicien du centre.

Une Contract Research Organization (CRO), basée en France, est chargée de la randomisation, de recevoir et stocker les médicaments fournis par la compagnie pharmaceutique, de les étiqueter, et de les exporter dans les différents pays.

3.4. Statisticien de l'essai.

Madame Françoise MUNOZ, PhD, INSERM U403, Lyon, France réalisera l'ensemble des analyses statistiques de l'étude. Elle a une longue expérience de la gestion de volumineuses bases de données et de l'analyse d'études épidémiologiques et d'essais cliniques contrôlés.

3.5. Organisation de l'essai

Le centre de coordination aura pour charge d'aider les différents centres cliniques pour l'inclusion des patients dans l'essai et la gestion des données. Le stockage des données et leur analyse seront réalisées par le centre coordinateur.

Un schéma organigramme de l'organisation de l'essai est indiqué dans la figure 3 (page suivante).

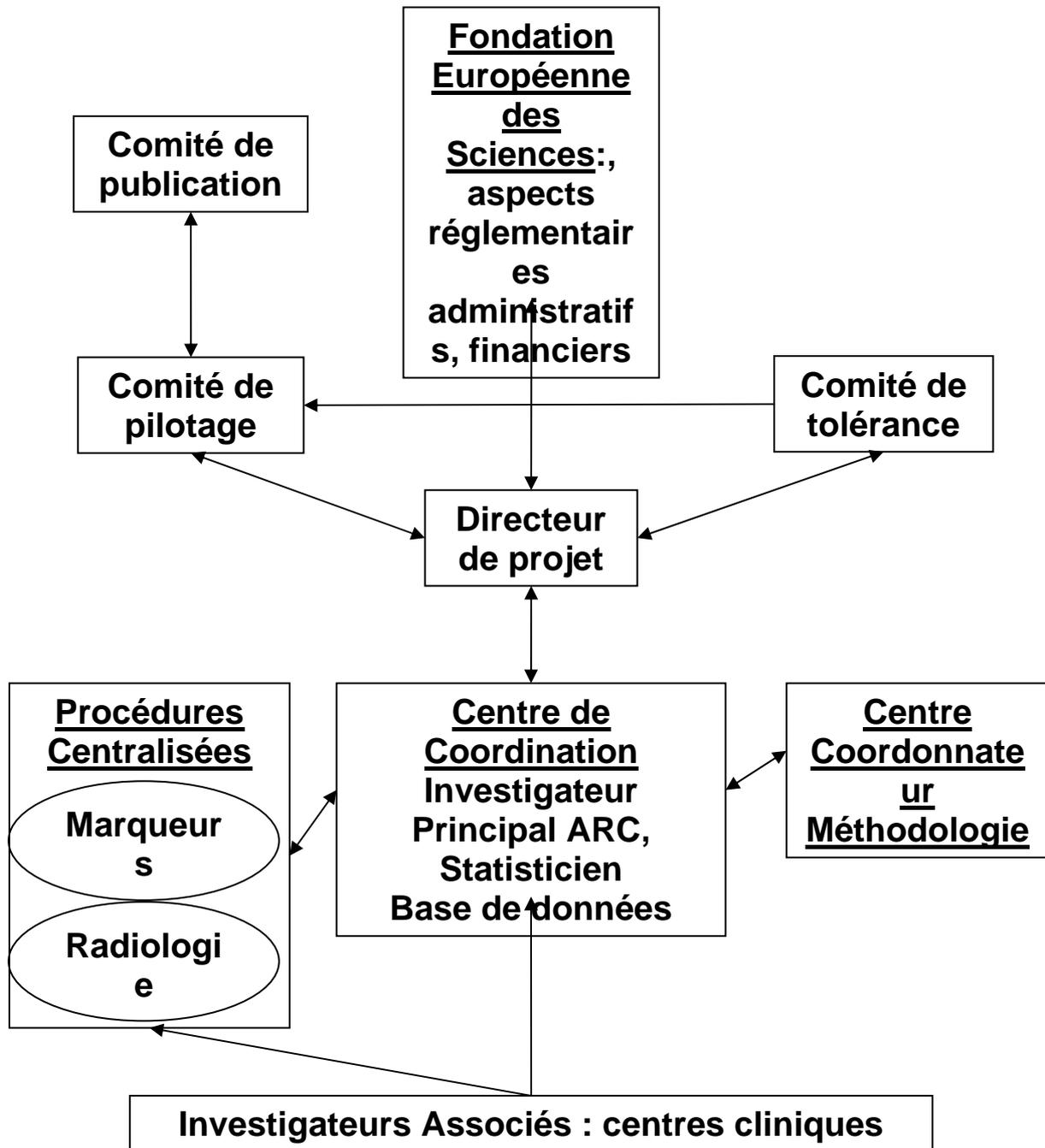
3.6. Comité de Pilotage.

- Président d'honneur : Pr Pierre J Meunier (Lyon F)
- Président : Pr Pierre Delmas (Lyon F)
- Membres : Pr Gérard Bréart (Paris F), Pr Roland Chapurlat (Lyon F), Pr Jean Pierre Devogelaer (Brussels B), Pr Philippe Orcel (Paris F), Pr Socrates Papapoulos (Leiden NL), Pr Christian Roux (Paris F), Pr David M Reid (Aberdeen UK), Pr Dieter Felsenberg (Berlin D).

Le comité de pilotage se réunira tous les 6 mois pour examiner toutes les questions ou problèmes pouvant survenir au cours du déroulement de l'étude dans les centres cliniques ou au sein du centre de coordination. En particulier, le comité de pilotage veillera très attentivement au taux de recrutement, à l'observance des patients dans l'essai, au taux de sortie d'essai et à la qualité de gestion des données. Le comité de pilotage sera aussi habilité à recevoir et discuter toute proposition d'étude ancillaire et d'utilisation de la base de données. Toute décision concernant l'exploitation du matériel de l'étude devra être validée par le Comité de Pilotage.

Le Comité de Pilotage désignera un comité de publication qui prendra toutes les décisions utiles relatives à la publication des données sous quelque forme que ce soit (voir paragraphe 1.6).

Figure 3. Organigramme de l'essai.



3.7. Comité indépendant de monitoring des données et des questions d'éthique (DMC)

Un Comité de monitoring des données et des questions d'éthique aura pour charge de revoir TOUS les événements indésirables graves et l'incidence moyenne de tous les types d'événements indésirables. Ce comité, indépendant des investigateurs, aura le pouvoir d'interrompre l'étude si elle s'avère délétère pour les patients.

Les membres de ce comité seront :

- Pr Jean-François BERGMANN, Paris : Président, expert en essais cliniques et thérapeutiques
- : expert en biostatistique
- Pr Thomas BARDIN, Paris : expert clinicien en rhumatologie

3.8. Procédures de qualité.

Un contrôle de qualité habituel sera appliqué pour les dosages biologiques, dans un laboratoire ayant la pratique habituelle des essais cliniques. Des procédures de contrôle de qualité habituelles seront appliquées pour les mesures densitométriques.

La gestion des données et l'analyse statistique des données seront effectuées par un statisticien professionnel ayant une expérience de la gestion de ce type de base de données, à travers des études épidémiologiques et des essais cliniques.

Au cours de l'étude, un investigateur du centre de coordination visitera régulièrement chaque site, pour s'assurer de l'exhaustivité des cahiers d'observation des patients, de l'exactitude des données inscrites sur les fiches, du respect du protocole et des bonnes pratiques cliniques, de la progression des inclusions, mais aussi du stockage et de la dispensation des médicaments de l'étude selon les spécifications indiquées dans le protocole. Il évaluera également le taux de sorties d'essai et le signalera au comité de pilotage. L'investigateur local est responsable du remplissage des fiches du cahier d'observation dans les 2 jours suivant la visite de chaque patient et le centre de coordination sera responsable de leur révision et de la bonne tenue des demandes de vérification. Une copie de chaque fiche sera conservée par chaque centre clinique et stockée dans une armoire sécurisée.

Les données colligées pendant la durée de l'essai seront transmises de façon anonyme et chaque patient participant à l'essai ne sera identifié que par un numéro et par ses initiales si cela est nécessaire. Si, à titre exceptionnel pour des raisons de sécurité, il est nécessaire d'identifier un patient participant à l'essai, les investigateurs seront tenus de garder cette information confidentielle.

Toutes les informations inscrites sur les fiches doivent être écrites clairement, en utilisant un stylo bille noir, pour assurer une parfaite lisibilité des photocopies et des photocopier. Les corrections devront être faites en barrant d'un simple trait l'information incorrecte, de telle sorte qu'elle puisse être encore identifiée, et en plaçant l'information corrigée à côté d'elle. L'information corrigée devra être datée et validée par les initiales d'un investigateur. Les liquides de correction sont interdits. Les investigateurs doivent conserver un dossier source pour chaque patient participant à l'essai, dans lequel figureront les données démographiques et médicales, telles que les résultats biologiques, les radiographies et les ostéodensitométries. Ces documents devront être conservés par l'investigateur aussi longtemps qu'il est nécessaire pour se conformer aux règlements nationaux et internationaux.

Tous les médicaments de l'étude seront fournis aux divers centres cliniques par le centre de coordination et devront être conservés dans un endroit sécurisé et stockés dans les conditions spécifiées sur l'étiquette de la boîte de médicaments. L'investigateur devra conserver un dossier précis des envois et des dispensations de médicaments dans un grand livre de comptabilité des médicaments, dont une copie devra être fournie au centre de coordination. Tous les médicaments fournis devront être utilisés exclusivement pour cet essai. Les investigateurs ne devront détruire aucune étiquette de boîte de médicament, ni aucune boîte même partiellement utilisée ou non utilisée. A la fin de l'essai, les investigateurs renverront toutes les boîtes et étiquettes de boîtes de médicaments utilisées et non utilisées. Les boîtes de médicament seront envoyées aux pharmacies des centres cliniques tous les 6 mois par la CRO, en utilisant une identification anonymisée pour chaque patient.

Les radiographies seront dupliquées immédiatement après avoir été prises de telle sorte qu'un cliché restera dans le dossier source du patient dans son centre clinique, et le cliché original sera envoyé au centre de coordination radiologique par envoi-express. Les radiographies seront archivées au centre de coordination radiologique où elles seront toutes lues à la fin de l'essai, dans une séquence " aveugle ".

3.9. Fournitures des médicaments de l'étude.

Les comprimés de risédronate et de placebo seront fournis par “ l’Alliance pour une Meilleure Santé Osseuse ” (partenariat entre les laboratoires Procter & Gamble Pharmaceuticals et Aventis Pharma). Le Global Research and Development Committee de l’Alliance a évalué et approuvé le protocole et accepté de fournir ces médicaments.

Ces médicaments sont envoyés à la CRO pour conditionnement, puis distribution dans les différents centres (exportation pour les 4 pays non français).

4. FINANCEMENT

PRO-A 2005: 50 000 €

COSSEC 2006: 35 000 €

PHRC national 2003: 251 088,46 €(projet : AOM 03070)

PROCTER AND GAMBLE : financement de la CRO, et fourniture du médicament et son placebo.

5. QUESTIONS DIVERSES

5.1. Aspects médico-économiques.

Un modèle médico-économique coût/efficacité prenant en compte les résultats d’efficacité obtenus dans cet essai et les coûts de traitement ainsi que les économies liées aux complications évitées sera élaboré. Les conséquences globales en termes de santé publique de ces aspects médico-économiques sont cependant vraisemblablement minimales en raison de la rareté de la maladie.

5.2. Aspects de qualité de vie

Deux questionnaires de qualité de vie seront utilisés et constituent les critères secondaires d’évaluation de l’analyse dans les deux études de cet essai.

5.3. Aspects éthiques

Tous les patients qui auraient un diabète phosphaté, qu’ils soient inclus dans le groupe placebo ou dans le groupe risédronate, recevront un traitement actif (supplémentation orale en phosphore et calcitriol) pour corriger les effets osseux de la fuite tubulaire phosphatée. Tous les patients du groupe placebo et du groupe traitement actif recevront un supplément physiologique en calcium et en vitamine D3, s’ils n’ont pas de diabète phosphaté.

Les bisphosphonates sont généralement très bien tolérés et aucun effet secondaire menaçant le pronostic vital n’a été décrit jusqu’à présent, après plus de 20 ans d’utilisation de cette classe thérapeutique. Les effets secondaires du risédronate peuvent être une œsophagite, une réaction allergique cutanée, des myalgies, une uvéite et une sensation d’inconfort gastrique. Tous ces événements indésirables sont faciles à traiter et disparaissent après l’arrêt du traitement par risédronate.

L’étude II est programmée sur 3 ans. Nous avons initialement envisagé d’effectuer une analyse intermédiaire, par exemple après 18 mois. La faible vitesse de recrutement est toutefois un obstacle à ce type d’analyse : il est vraisemblable que lors de l’inclusion des derniers patients, les premiers patients inclus auront déjà terminé les 3 ans de suivi. Étant donné le temps nécessaire pour nettoyer la base de données et analyser les données, l’intérêt d’une analyse intermédiaire est donc limité car elle ne pourrait faire ressortir que des modifications très importantes, et pratiquement à la fin de l’étude.

L’étude I est programmée pour un an, car cette durée est suffisante pour évaluer l’effet du traitement sur les douleurs osseuses avec une fiabilité suffisante. Cette durée de suivi relativement courte permet de penser que les patients inclus dans le groupe placebo ne souffriront pas de conséquence négative

puisque la progression de cette maladie osseuse est lente. Si un bénéfice inattendu apparaissait dans l'étude I, qui pourrait être appliqué aux patients inclus dans l'étude II, par exemple une amélioration spectaculaire des lésions radiologiques, le comité de monitoring de données et des aspects éthiques pourrait être amené à interrompre l'étude II prématurément.

Le protocole de l'essai sera soumis pour approbation au comité d'éthique des différents pays des centres cliniques. En France, il a reçu un avis favorable du CCPPRB de Lyon (4 mai 2005). Une déclaration signée et datée de ces comités d'éthique, certifiant que le protocole et l'information et le formulaire de consentement éclairé aux patients ont été approuvés, devra être transmise au centre de coordination avant le début de l'étude.

Tout amendement au protocole devra être approuvé par les comités d'éthique. Les investigateurs expliqueront à chaque patient, ou à son représentant légal, la nature de l'étude, son objectif, les procédures cliniques, biologiques et radiologiques, la durée de l'étude, les risques et bénéfices potentiels. Chaque patient participant à l'étude sera informé du fait que sa participation se fait sur la base du volontariat et qu'il pourra en sortir à n'importe quel moment, sans que cette sortie n'affecte ses relations avec son médecin traitant ni sa prise en charge thérapeutique.

La confidentialité des patients sera assurée par l'attribution d'un numéro au sein de l'essai, numéro figurant sur tous les documents et base de données.

5.4. Gestion des données.

Après chaque visite les centres cliniques enverront les données au centre de coordination, qui les saisira dans la base de données.

Le centre de coordination assurera la gestion de cette base de données, qui sera sécurisée et régulièrement sauvegardée en plusieurs exemplaires.

L'analyse des données sera conduite au sein du centre de coordination par le statisticien de l'étude.

La base de données ne sera accessible qu'aux personnes autorisées pour ce faire et l'accès sera protégé par un mot de passe. Ces procédures de protection seront mises en place en accord avec la législation de chaque pays. En France, l'étude a été déclarée à la CNIL.

Références

1. Chappard RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:385-98
2. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of hyperpigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937 ;216 :727-46
3. Laredo JD, Champsaur P. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéofibreuse. In Laredo JD, Morvan G, Wybier M (eds), *Imagerie ostéo-articulaire*. Flammarion Médecine-Science, Paris, 1998: pp 288-301
4. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688-95
5. Shenker A, Weinstein LS, Sweet DE, Spiegel AM. An activating Gs alpha mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:750-5
6. Shenker A, Chanson P, Weinstein LS, Chi P, Spiegel AM, Lomri A, Marie PJ. Osteoblastic cells derived from isolated lesions of fibrous dysplasia contain activating somatic mutations of the Gs alpha gene. *Hum Mol Genet* 1995;4:1675-6
7. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997;150:1059-69

8. Bianco P, Kuznetsov SA, Riminucci M, Fisher LW, Spiegel AM, Robey PG. Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsalpha-mutated skeletal progenitor cells. *J Clin Invest* 1998;101:1737-44
9. Cole DE, Fraser FC, Glorieux FH, Jequier S, Marie PJ, Reade TM, Scriver CR. Panostotic fibrous dysplasia: a congenital disorder of bone with unusual facial appearance, bone fragility, hyperphosphatasemia, and hypophosphatemia. *Am J Med Genet* 1983;14:725-35
10. Long A, Loughlin T, Towers RP, McKenna TJ. Polyostotic fibrous dysplasia with contrasting responses to calcitonin and mithramycin: aetiological and therapeutic implications. *Ir J Med Sci* 1988;157:229-34
11. Balblanc JC, Vignon E. Effect of tiludronate in fibrous dysplasia of bone. A case-report. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:748-50
12. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994;343:953-4
13. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:1746-52
14. Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: spectacular increase in bone density. *J Bone Miner Res* 1997;12:1314-5
15. Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Med Klin* 1998;93:352-9
16. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137:403-9
17. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr* 2000;89:188-93
18. Lane JM, Khan SN, O'Connor WJ, Nydick M, Hommen JP, Schneider R, Tomin E, Brand J, Curtin J. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clin Orthop* 2001;382:6-12
19. Czerwiec FS, Collins M, Feuillan P, Shenker A. Further study of the therapy for fibrous dysplasia is necessary. *J Bone Miner Res* 1997;12:2128-30
20. Parisi MS, Oliveri MB, Mautalen CA. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *J Clin Densitom* 2001;4:167-72
21. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52
22. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:266-83
23. Chapurlat R, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Efficacy and predictors of response to treatment in patients with fibrous dysplasia of bone treated with intravenous pamidronate. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 1):S278.
24. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C 1994 Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 40 : 2022-25.
25. Garnero P, Gineyts E, Riou JP, Delmas PD 1994 Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 780-85.
26. Garnero P, Delmas PD 1993 Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1046-1053.
27. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. A randomised, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.
28. Brown JP, Chines AA, Myers WR, et al. Improvement of Pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000; 26: 263-267.
29. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie LG, et al. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 93-99.

ANNEXES

ANNEXE I : EFFET D'UN BISPHTHOSPHONATE ORAL SUR LES SYMPTÔMES OSSEUX DE LA DYSPLASIE FIBREUSE DES OS (Essai PROFIDYS)

Brochure d'information

1. **Nous vous remercions pour votre participation à l'étude PROFIDYS !** Cette étude se déroulera sur plusieurs centres en Europe et concernera plus de 150 patients volontaires. Comme vous le savez, l'objectif de cette étude est de déterminer si le risédronate est capable de diminuer les complications de la dysplasie fibreuse des os. Nous espérons que vous bénéficierez personnellement de votre participation dans cette étude et que de nombreuses autres personnes ayant cette maladie pourront, plus tard tirer, bénéfice de votre propre contribution.
2. **Votre collaboration est très importante** à toutes les phases du déroulement de l'étude. Nous espérons que vous suivrez toutes les recommandations contenues dans cette brochure, de telle sorte que notre travail commun permette d'obtenir les résultats les plus précis possibles. Si vous avez le moindre doute, la moindre question, n'hésitez pas à vous adresser au médecin qui vous suit dans cette étude et qui vous répondra rapidement.
3. **Respectez les rendez-vous !** Les visites périodiques de surveillance sont très importantes. S'il ne vous est pas possible de vous rendre à un rendez-vous qui avait été fixé, merci d'appeler la secrétaire de votre centre le plus tôt possible pour fixer une nouvelle date de rendez-vous. Il est aussi très important que vous soyez à jeun le jour de chaque visite annuelle, au cours desquelles un prélèvement sanguin est effectué.
4. **En cas de changement de résidence...** Si vous déménagez dans un lieu qui reste proche et accessible du centre clinique qui vous suit, veuillez informer ce centre clinique de votre changement d'adresse et de numéro de téléphone le plus vite possible. Si vous déménagez plus loin et que vous ne pouvez plus vous rendre dans le centre qui vous suivait habituellement, tous les efforts seront mis en œuvre pour pouvoir continuer de vous suivre dans un autre centre proche de votre nouvelle résidence.
En cas de vacances prolongées... si vous faites le projet de quitter la région du centre où vous étiez suivi pour une période prolongée, de plusieurs mois par exemple, veuillez informer la secrétaire de votre centre pour que celui-ci puisse vous procurer une quantité suffisante des médicaments de l'étude. Veuillez aussi donner à cette secrétaire votre adresse et votre numéro de téléphone pour que votre centre puisse vous joindre en cas de nécessité.
5. **En cas de changement de traitement...** Il y a peu d'interactions médicamenteuses avec les médicaments qui vous sont administrés dans l'étude. Si votre médecin vous prescrit un nouveau médicament, veuillez l'informer que vous participez à cette étude de telle sorte qu'il ait la connaissance des traitements que vous recevez et qu'il puisse prendre toute décision utile pour la prescription de nouveaux médicaments.
6. **Médicaments de l'étude.** Les médicaments de l'étude vous seront fournis par votre centre. Veuillez suivre les instructions fournies avec ces médicaments.
7. **Certaines circonstances peuvent imposer l'arrêt de la prise des médicaments de l'étude :**
 - **Si vous êtes hospitalisé,** veuillez informer le médecin que vous participez à cette étude et lui dire quels médicaments peuvent vous être administrés dans le cadre de cette étude. Veuillez aussi informer la secrétaire de votre centre pour que toute décision nécessaire concernant votre participation à l'étude soit prise.
 - **Si une intervention chirurgicale est prévue,** veuillez informer l'anesthésiste et le chirurgien de votre participation à l'étude. Sauf exception, une intervention chirurgicale n'implique par nécessairement votre sortie de l'étude.
 - **Si vous ressentez des symptômes** dont vous pensez qu'ils pourraient être en rapport avec les médicaments de l'étude, veuillez appeler le médecin de votre centre.
8. **Problèmes ou questions en rapport avec l'étude.** Si vous-même ou un membre de votre entourage se pose la moindre question concernant votre participation à l'étude PROFIDYS, votre centre se tient à votre disposition pour y répondre. En particulier votre médecin souhaite que vous

l'appeliez si vous avez le moindre effet indésirable et que vous suspectez qu'il puisse être en rapport avec les médicaments de l'étude ou s'il y avait la moindre modification dans votre situation médicale.

9. **Le numéro de téléphone de votre centre figure au dos de cette brochure.** Gardez cette brochure dans un endroit accessible jusqu'à la fin de votre participation à l'étude.

ANNEXE II : COORDONNEES DES CENTRES CLINIQUES, RADIOLOGIQUE ET
METHODOLOGIQUE

<p>Coordinating Centre and Lyon Clinical centre: Rheumatology and Bone Diseases Pavillon F, Hôpital E Herriot 69437 Lyon cedex 03 France Tel 33 4 72 11 74 81 Fax 33 4 72 11 74 83</p> <p>chapurlat@lyon.inserm.fr delmas@lyon.inserm.fr</p>	<p>Berlin Clinical Centre University Hospital Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 Berlin 12200 Germany Tel: 49 30 844 530456 Fax: 49 30 844 09942 Dieter.felsenberg@charite.de</p>
<p>Paris-Lariboisière Clinical Centre : Fédération de Rhumatologie, Centre Viggo Petersen Hôpital Lariboisière 75475 Paris cedex 10 France Tel +33 1 49 95 88 25 Fax +33 1 49 95 86 31 philippe.orcel@lrb.ap-hop-paris.fr</p>	<p>Aberdeen Clinical Centre University of Aberdeen Department of Medicine & Therapeutics Aberdeen AB252ZD Scotland - United Kingdom Tel +44 1224 55 11 54 Fax +44 1224 55 46 15 d.m.reid@abdn.ac.uk</p>
<p>Paris- Cochin Clinical Centre : Centre d'Evaluation des Maladies Osseuses Service de Rhumatologie Hôpital Cochin 75679 Paris cedex 14 France Tel +33 1 58 41 25 84 Fax + 33 1 44 07 01 07 christian.roux@cch.ap-hop-paris.fr</p>	<p>Brussels Clinical Centre Département de Médecine Interne, Service de Rhumatologie Cliniques Universitaires Saint Luc 1200 Bruxelles Belgique Tel +32 2 764 5390 Fax +32 2 764 5394 devogelaer@ruma.ucl.ac.be</p>
<p>Radiology Coordinating Centre (Paris) Service de Radiologie Ostéo-Articulaire Hôpital Lariboisière 75475 Paris cedex 10 France Tel +33 1 49 95 61 78 Fax +33 1 49 95 86 99 jean-denis.laredo@lrb.ap-hop-paris.fr</p>	<p>Leiden Clinical Centre Endocrinology and Metabolic Diseases Leids Universitair Medisch Centrum 2300 RC Leiden The Netherlands Tel +31 71 526 2490 Fax +31 71 524 8136 endocrinologie@lumc.nl</p>

<p>Methodology Coordinating Center (Prof. Gérard Bréart) INSERM U 149 Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine 75020 Paris France Tel +33 1 56 01 71 85 Fax +33 1 56 01 71 88 breart@cochin.inserm.fr</p>

ANNEXE III : PROCEDURES DE CONTROLE QUALITE POUR LES RADIOGRAPHIES

Les recommandations suivantes constituent des procédures de contrôle de qualité qui devraient assurer une reproductibilité optimale des radiographies des lésions de dysplasie fibreuse. Ces radiographies étant utilisées pour la mesure du critère principal dans l'étude II et d'un important critère secondaire dans l'étude I*, la reproductibilité des radiographies est d'une importance critique pour réduire la variabilité de l'interprétation.

La procédure qualité comporte donc les points suivants :

1. Toutes les radiographies d'un même patient devront être faites dans la même unité de radiologie, par le même manipulateur.
2. Dans toute la mesure du possible, il faudra utiliser la même table et le même tube de rayons X, ainsi que la même machine développeuse de films.
3. La numérisation utilisant des plaques photoluminescentes devra être la méthode de choix. Si elle n'est pas possible, la radiographie conventionnelle devra être préférée à la numérisation fluoroscopique.
4. L'énergie (kV, mAS) de la source de rayons X et la durée d'exposition devra être identique pour les clichés successifs de la même lésion d'un même patient. Ces paramètres devront donc être identifiés et notés sur un formulaire attaché à chaque film. Des procédures d'exposition automatique devront être évitées : les paramètres d'énergie (kV et mAS) devront être sélectionnées et ajustés manuellement.
5. La source utilisée pour chaque radiographie de chaque patient devra être identifiée et notée dans le dossier, car certaines pièces et tables radiologiques peuvent être équipées de 2 ou plusieurs sources.
6. La distance source-table devra également être identifiée et notée dans le dossier pour chaque cliché.
7. Le champ de prise de vue de la lésion devra également être identifié et noté dans le dossier (taille en longueur et largeur), et on évitera de préférence l'utilisation d'un cône de centrage.
8. Le positionnement du patient devra être standardisé de même que l'incidence du rayonnement X : les incidences antéro-postérieures ou latérales (profil) devront être préférées pour limiter la variabilité qui serait induite par des angles " sur mesure ". Si une angulation spécifique de la source est nécessaire, l'angle devra être identifié et noté dans le dossier pour pouvoir appliquer le même angle d'incidence sur les radiographies successives de la même lésion d'un même patient.

** dans l'étude I, le critère principal est l'évaluation de la douleur. Cependant, les radiographies seront faites à tous les patients inclus dans cette étude et à la fin de la période de suivi (1 an), dans les deux bras (risédronate et placebo). Si l'analyse radiologique révélait des modifications significatives au terme de la première année, les données seraient soumises au Comité de Monitoring des Données et des Événements Indésirables, qui pourrait prendre la décision d'interrompre prématurément l'étude II.*

ANNEXE IV : RESUME COMPLET DU PROTOCOLE

Justification. Chez les patients ayant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des études pilotes ont suggéré que les bisphosphonates pourraient soulager les douleurs osseuses et diminuer l'étendue des lésions ostéolytiques. Cependant, l'amélioration des douleurs doit être confirmée dans un essai en double aveugle contrôlé contre placebo car un effet placebo pourrait rendre compte de 30 à 40 % de l'amélioration des douleurs.

Objectifs. Evaluer l'effet d'un bisphosphonate administré par voie orale (le risédronate) pour tester l'hypothèse qu'il réduit les douleurs osseuses et améliore les lésions ostéolytiques chez les patients atteints de DFO.

Méthodes. Essai randomisé, contrôlé contre placebo, avec 2 études : étude I, de durée un an, évaluant les douleurs osseuses, et étude II, de durée 3 ans, évaluant les modifications radiologiques. Dans les 2 études, les patients recevront le risédronate chaque jour pendant 2 mois tous les 6 mois ou un placebo identique, et recevront un supplément en calcium et en vitamine D. Les patients ayant un diabète phosphaté recevront un supplément oral de phosphore et de calcium associé à du calcitriol.

Critères d'évaluation. Le critère principal sera l'évolution des douleurs osseuses dans l'étude I et les modifications radiologiques dans l'étude II. Les critères secondaires comportent les modifications de densité minérale osseuse des lésions de DFO, l'évaluation de la qualité de vie et les dosages des marqueurs biochimiques du remodelage osseux.

Nombre de patients. La taille de l'échantillon de l'étude I nécessaire pour détecter une diminution d'au moins 50 % des douleurs osseuses avec un risque $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,15$ a été calculée à 78. La taille de l'échantillon de l'étude II pour observer une amélioration radiographique chez 50 % des patients, avec un risque $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,1$ a été calculée à 78. Il a été tenu compte d'une proportion de 20% des patients sortant de l'essai prématurément.

Analyse statistique. La diminution des douleurs osseuses dans le groupe placebo et dans le groupe risédronate sera comparée par une analyse de variance (ANOVA) en utilisant comme co-variable la douleur moyenne à l'inclusion, dans un modèle linéaire. Dans l'étude II, les proportions de patients ayant une réponse radiologique dans le groupe placebo et le groupe risédronate seront comparées par un test de chi-2. La réponse radiologique sera définie par le remplissage des zones ostéolytiques et/ou l'épaississement des corticales à la fin de l'étude de 3 ans.

Résultats attendus et impact de l'essai. La démonstration d'un effet antalgique du bisphosphonate aurait un impact individuel important sur la qualité de vie de ces patients. Le remplissage progressif des lésions ostéolytiques pourrait diminuer la fragilité osseuse et le risque de complications, telles que les fractures, et ainsi économiser les dépenses d'intervention chirurgicale et d'hospitalisation chez ces patients. Ces conséquences favorables pourraient modifier les habitudes de prise en charge des patients atteints par cette maladie rare et orpheline de traitement validé.

ANNEXE V : DETERMINATION DU DIABETE PHOSPHATE : METHODES

Serum phosphate concentrations are not an adequate assessment of renal phosphate wasting because of diurnal variation in serum phosphate levels, and mostly because of the influence of food phosphate intakes. Carbohydrates also decrease serum phosphate levels. Serum phosphate variations also depend on age, e.g., with greater values in children, and a slight increase after the menopause. Similarly, 24h urine phosphaturia may present with the same variability.

- ***So, it is generally admitted that evaluation of phosphate wasting has to be performed using the maximum rate of reabsorption of phosphate relative to the glomerular filtration rate (TmP/GFR) [1-3], thus implying urine and serum measurements of phosphate and creatinine. TmP/GFR can be measured and calculated using first morning void or 24 h urine collection. PROFIDYS, however, will be one of the largest cohorts of fibrous dysplasia, so it will be interesting to examine other potential abnormalities, which may require 24 h urine collection. For example, Collins et al found a sizeable proportion of FD patients with proteinuria and amino aciduria [2]. It will be important to verify such a finding.***

So, we propose to ascertain the diagnosis of renal phosphate wasting with TmP/GFR, using 24 h urine, which will also allow other measurements (for potential ancillary studies), using age- and gender-specific normal ranges given in the literature [3]. TmP/GFR would be measured at the time of recruitment of patients, and the 24 h urine frozen, to allow subsequent ancillary studies.

1. Walton RJ, Bijvoet OLM. A simple-slide rule method for the assessment of renal tubular reabsorption of phosphate in man. Clin Chem Acta 1977; 81: 273-276.
2. Collins MT, chebli C, Jones J, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. J Bone Miner Res 2001; 16: 806-13.
3. Payne RB. Renal tubule reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. Ann Clin Biochem 1998; 35: 201-206.