UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016 **n° _____**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : Audisio **Prénoms : Marie-Anne, Louise**

Date et Lieu de naissance : 28 Novembre 1989, Grenoble

Présentée et soutenue publiquement le : 22 septembre 2016

Niveau d'observance de la deuxième injection d'acide zolédronique 5 mg au domicile chez des patients atteints d'ostéoporose compliquée de fracture(s)

Président de thèse : Pr Philippe Orcel

Directeur de thèse : Dr Frédéric Banal

DES de Médecine Générale

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016 **n° _____**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : Audisio **Prénoms : Marie-Anne, Louise**

Date et Lieu de naissance : 28 Novembre 1989, Grenoble

_____

Présentée et soutenue publiquement le : 22 septembre 2016

_____

Niveau d'observance de la deuxième injection d'acide zolédronique 5 mg au domicile chez des patients atteints d'ostéoporose compliquée de fracture(s)

Président de thèse : Pr Philippe Orcel

Directeur de thèse : Dr Frédéric Banal

DES de Médecine Générale

Dédicaces et remerciements :

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le professeur Philippe Orcel

Chef du service de rhumatologie B de l'hôpital Lariboisière

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à nos travaux

Veuillez recevoir à travers cette thèse l'expression de notre haute considération et de notre profond respect

***

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le professeur Béatrice Crickx

Professeur en dermatologie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de lire et juger notre travail

Monsieur le professeur Olivier Sibony

Professeur en gynécologie

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres du jury.

***

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le médecin en chef Frederic Banal

Spécialiste en rhumatologie

Vous avez eu la gentillesse de nous proposer le sujet de cette thèse ; nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordé et de nous avoir accompagné tout au long de ce travail.

***

A MES TUTEURS

Monsieur le médecin en chef Damien Corberand

Spécialiste en hépato-gastro-enterologie

Vous m'avez accompagnée en tant que tuteur la première année de mon internat en médecine générale et m'avez accueillie lors de mon stage au service d'hépato gastro entérologie.

Nous vous remercions de la confiance accordée ; Vos conseils, vos encouragements et votre bienveillance ont été précieux pour relever les défis qui se présentaient.

Monsieur le docteur Michel Nougairéde

Docteur en médecine générale

Vous m'avez accompagnée pendant les deux dernières années de ma formation en tant qu'interne.

Nous vous remercions de votre chaleureux accueil à mon arrivée à la faculté de médecine de Diderot alors que vous occupiez la fonction de directeur du département de médecine générale. Nous vous remercions aussi de la générosité, la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve tout au long des semestres pendant lesquels vous m'avez encadrée en tant que tuteur.

***

ECOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général inspecteur François PONS

Directeur de l'école du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'école du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

***

MEDECINS AYANT PARTICIPE A MA FORMATION

Au cours de mon internat j'ai été accompagnée par les médecins séniors de différents services de l'hôpital d'instruction des armées Begin et d'antennes médicales des armées qui m'ont accueillie lors de mes stages. Vous m'avez beaucoup appris à la fois individuellement et collectivement et ainsi, tous, contribué à faire de moi le médecin que je suis et à me conforter dans mes choix. Mes remerciements vont aux professeurs et docteurs :

- **DU SERVICE DES URGENCES** qui fut une école de vie où les valeurs humaines prennent tous leurs sens ;
- **DU SERVICE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE** qui dans des conditions un peu difficiles m'a permis de développer mon sens de l'organisation au milieu d'un corpus où j'ai eu plaisir à travailler ;
- **DE L'ANTENNE MEDICALE DE GENDARMERIE DE MAISONS ALFORT** qui m'a permis de prendre un peu de recul et où j'ai fait mes premières armes en tant que médecin généraliste ;
- **DU SERVICE DE GYNECOLOGIE** qui m'a ouvert le domaine de la gynécologie obstétrique ;
- **DU SERVICE DE PEDIATRIE** où la transmission du savoir s'est faite avec efficacité et dans une ambiance chaleureuse qui m'a particulièrement touchée ;
- **DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES** qui, avec beaucoup de gentillesse et de pédagogie m'a encadrée ;
- **DU SERVICE DE CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES** pour une formation courte mais dispensée avec gentillesse ;
- **DE L'ANTENNE MEDICALE LES CELESTIN** où pleinement intégrée par l'équipe soignante je finis de me préparer pour entrer dans la vraie vie.

Mes remerciements vont aussi :

Au comité pédagogique de l'hôpital d'instruction des armées de Begin

Aux médecins de la faculté de Diderot pour les cours dispensés dans un esprit d'échange et de dialogue

Aux médecins de l'école du Val de Grâce et des forces pour le volet médico-militaire de ma formation

***

Au pharmacien en chef Franck Ceppa, vous avez contribué à me mettre en contact avec le médecin en chef Frédéric Banal et vous avez suivi l'avancement des travaux. Nous vous remercions d'avoir permis la réalisation de ces travaux.

***

Je n'oublie pas non plus les **infirmiers et aides soignant** que j'ai côtoyés lors de ces années.

***

A mes amis de l'école de santé des armées, ceux de la promotion Général Inspecteur Henry Gabrielle et tous les autres internes que j'ai côtoyés

J'espère partager encore longtemps de nombreuses aventures avec vous.

***

Mes parents

Vous m'avez construite patiemment pendant des années ; Jour après jour vous m'avez donné le gout de l'aventure, le sens des responsabilités, du travail bien fait et du dévouement aussi. Vous m'avez transmis l'amour de mon pays au service duquel j'œuvre aujourd'hui.

Vous avez toujours cru en moi, soutenue quand je doutais et accompagnée dans mes choix. Support moral, logistique parfois, conseillés quand le besoin s'en faisait sentir, vous avez toujours été à mes côtés pendant ces neuf années d'étude. Ma réussite est aussi un peu la vôtre, je ne vous dirai jamais assez merci.

Ma sœur Sophie

Nos débats ont contribué à me remettre en question ; Merci pour tes points de vue sur les questions de la santé et des soins et pour toutes ces attentions dont tu as le secret.

Mon frère Richard

Merci pour ta présence réconfortante, ta sérénité et nos discussions sources de calme et de réflexion pour moi.

Ma sœur Fanny

Merci pour ta joie de vivre rafraichissante qui m'a accompagnée tout au long de ces années. Croques à ton tour la vie à pleines dents.

***

Mes amies

Myriam, Alexandra, Salomé, Louise, Ludo, Manon et Jean Marie, Elodie et Bernard et les autres

Merci pour votre amitié sans faille, votre présence et votre écoute ; Je sais pouvoir encore compter longtemps sur vous.

***

Liste des abréviations

AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché.
CIM	:	Classification Internationale des Maladies.
DRESS syndrome ...	:	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.
FRAX	:	Fracture Risk Assessement Tool.
GRIO	:	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses.
IGF-1	:	Insuline-Like Growth factor 1 ou somatomédine C.
IgG2	:	Immunoglobuline de type G – 2.
IL-1	:	interleukine 1.
IL-6	:	interleukine 2.
M-CSF	:	Macrophage Colony Stimulating Factor.
MPR	:	Medication Possession Ratio.
RANK	:	Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B ou récepteur de l'activateur du facteur nucléaire kappa-B.
RANK-L	:	Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand ou ligand du récepteur de l'activateur du facteur nucléaire kappa-B.
TGF-béta	:	Transforming Growth Factor béta ou facteur de croissance transformant béta.
TNF	:	Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale.

Table des matières

I. Introduction : 14
A. Ostéoporose : 14
1. Définition : (1) (2) (3) (4) (5) (6) 14
2. Le tissu osseux : (3) (4) (5) 15
3. Physiopathologie de l'ostéoporose : (1) (2) (3) (4) (5) 23
4. Étiologie : (1) (2) (3) (4) 29
5. Clinique et Complications : 30
6. Diagnostic (1) (2) (3) 32
7. Prise en Charge Thérapeutique 35
B. Observance : 48
1. Généralités 48
2. En particulier 51
C. Objectifs : 54
1. Objectif Principal : 54
2. Objectif Secondaire : 54
II. Matériel et Méthodes : 55
A. Type et principe de l'étude : 55
B. Population : 55
C. Réalisation du questionnaire : 56
D. Recueil des données : 57
E. Analyse statistique : 57
III. Résultats : 58
A. Description de l'échantillon : 58
B. Caractéristiques de la population : 58
C. Résultats concernant la prise d'acide zolédronique : 59
D. Médecins Généralistes : 61
IV. Discussion : 63
A. Introduction : 63
B. Matériel et Méthode : 63
C. Résultats : 65
1. Nombre de réponses : 65
2. Objectif principal : 65
3. Objectif secondaire: 68
V. Conclusion : 73

Annexes : 75
Annexe 1 : feuille de calcul Frax 76
Annexe 2. Questionnaire aux patients 78
Annexe 3. Questionnaire aux Médecins Généralistes. 82
Annexe 4. Résultats de l'étude Aclasta® 85
Annexe 5. Raisons de non réalisation de la deuxième perfusion. 87
Annexe 6. Réponses des Médecins Généralistes. 88
Bibliographie : 94
Résumé en anglais : 98
Permis d'imprimer : 99

I. Introduction :

A. Ostéoporose :

1. Définition : (1) (2) (3) (4) (5) (6)

L'ostéoporose est la plus fréquente des ostéopathies fragilisantes. C'est une maladie du squelette silencieuse qui, du fait de mécanismes pathologiques multiples, entraîne une perte de masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux. Il en résulte une plus grande fragilité osseuse, ce qui augmente le risque de fracture(s), notamment si elle est couplée à des chutes.

L'incidence de cette pathologie est non négligeable et augmente avec l'âge. Chez les plus de 50 ans, elle touche 8 à 18% des femmes contre 5 à 6% des hommes, le nombre de femmes atteintes passant à 50% au-delà de 80 ans. Une étude montre qu'en 2010, parmi les 22,6 millions de français de plus de 50 ans, 3,48 million étaient atteintes d'ostéoporose et qu'il était survenu 377 000 fractures de fragilité ; les coûts globaux de prise en charge s'estimaient à 4,9 milliards d'euros. Avec l'augmentation de la durée de vie et le vieillissement de la population, il est attendu pour 2025 un passage de ses chiffres à respectivement 27,1 millions d'habitants de plus de 50 ans, 491 000 nouvelles fractures dans l'année et 6,1 milliards d'euros de coûts. (6)

Par sa prévalence et son impact, l'ostéoporose est reconnue comme un problème de santé publique depuis 2004, ce que confirme la table ronde sur l'ostéoporose tenue à l'Assemblée Nationale du 25 novembre 2014.

2. Le tissu osseux : (3) (4) (5)

a. Anatomie du tissu osseux

Le corps humain comporte 206 os dont les rôles sont multiples, et diffèrent selon leur position. Ils participent ainsi :

- à la protection des organes internes,
- à la mobilisation de par leur rôle de porteur dans l'appareil locomoteur,
- à la formation de cellules sanguines au niveau de la moelle hématopoïétique,
- au métabolisme phospho-calcique,
- au stockage de minéraux,
- à la régulation acido-basique.

Les os peuvent être classés selon qu'ils soient longs (radius, fémurs...) ou plats (côtes, crânes...). Si les premiers ont un développement par ossification endochondrale (le tissu osseux vient remplacer une ébauche cartilag00ineuse), il se fait par ossification membranaire pour les seconds.

Ils sont tous constitués de deux types de tissu osseux ayant la même activité métabolique :

- l'os cortical qui est une couche dense de tissu calcifié à plus de 85%, les 15% restants correspondant à des porosités sièges de vaisseaux sanguins ;
- l'os trabéculaire qui est organisé en un réseau de travées osseuses minéralisées pour 20 à 40% (orientées selon les charges mécaniques principales appliquées à l'os). Les espaces séparant ces travées comportent de la moelle osseuse hématopoïétique, des vaisseaux sanguins, du tissu adipeux et du tissu conjonctif.

Ces deux compartiments, cortical et trabéculaire, représentent respectivement 80% et 20% de la masse osseuse totale.

Les os longs présentent un corps, la diaphyse, et deux extrémités, les épiphyses. La jonction de ces zones correspond aux métaphyses, des zones de croissance constituées de cartilage de conjugaison qui vont s'ossifier progressivement, et jusqu'à complétude, pendant la croissance. La diaphyse se constitue d'os cortical enveloppant le canal médullaire empli de moelle jaune. L'épiphyse, quant à elle, a une enveloppe d'os cortical sur laquelle se trouve le cartilage articulaire et qui recouvre une zone d'os trabéculaire.

Sur la surface externe des os, se trouve le périoste où s'insèrent les tendons et ligaments, et sur la surface interne l'endoste. Les deux permettent les échanges avec les tissus mous environnants. Du fait de sa structure, l'os trabéculaire a une surface de contact beaucoup plus importante que l'os cortical, donc un métabolisme osseux plus intense. En conséquence, tous les changements, quelques soient leur(s) cause(s) (vieillissement, ostéoporose, traitements...), s'observent d'abord dans l'os trabéculaire.

b. Microarchitecture osseuse

- *Généralités :*

Sur le plan de la microarchitecture, l'os se constitue d'une phase minérale de cristaux d'hydroxyapatite (60-70% de l'os), d'une phase organique constituée d'eau et de protéines collagéniques et non-collagéniques (30 à 40%), et de cellules.

- *La matrice osseuse :*
  - Phase organique :

Elle se compose pour 90% de collagène de type I, les 10% restants comprenant le collagène de type non I, les protéines non collagéniques et autres macro-molécules.

Le collagène est donc la structure de base de cette phase organique. C'est une protéine ubiquitaire composée de 3 chaînes polypeptidiques d'environ 1000 acides aminés chacune,

deux alpha 1 identiques et une alpha 2 associées en hélice et stabilisées entre elles par des protéines de pontage.

Plusieurs protéines de collagène s'alignent de façon parallèle, donnant une fibrille de collagène avec en son sein des lacunes où se mettent les cristaux de minéral. Ces mêmes fibrilles s'alignent à leur tour en lamelle, donnant une structure lamellaire au tissu osseux.

Si la structure osseuse est en général lamellaire, elle peut être tissée lorsque la formation osseuse est rapide, comme lors de la croissance (remplacement secondaire par de l'os lamellaire) ou certaines pathologies comme la maladie de Paget, certaines métastases osseuses...

Au niveau des surfaces planes (périoste, os trabéculaire), ces lamelles se placent parallèlement. Pour ce qui est de l'os cortical, elles s'organisent de façon concentrique autour d'un vaisseau sanguin, l'ensemble formant une unité de base appelée ostéon (150 à 400 µm de diamètre et jusqu'à 2 mm de long). Ceux-ci sont reliés entre eux par des ostéons plus anciens, permettant d'obtenir une structure compacte en diminuant la part de vide.

- Phase minérale :

Elle est essentiellement constituée de phosphate de calcium sous sa forme cristalline : l'hydroxyapatite de calcium qui est plat, épais de 2 à 5 nm et long de 20 à 80 nm. Plus l'os vieilli, plus il se minéralise et plus les cristaux sont gros. D'autres ions se substituent parfois, tels que les carbonates, le magnésium, le strontium, le sodium ou le fluor.

Certaines substances vont avoir une affinité particulière avec ce phosphate de calcium, tel que le polyphosphate en médecine nucléaire qui peut être utilisé comme marqueur radioactif une fois couplé à du 99m technétium.

- *Les cellules osseuses :*
    - Les cellules :

Des cellules présentent dans cette matrice interviennent dans le remodelage osseux, remodelage permanent au cours de la vie.

Les ostéoblastes réalisent la formation osseuse. Cubiques, ils se groupent par 100 à 400 au site de formation osseuse. Ils sécrètent les fibres de collagène non minéralisées, c'est-à-dire l'os ostéoïde qui se minéralisera secondairement et de façon indépendante des cellules. Lorsque celui-ci est complètement déposé, ces cellules meurent par apoptose dans deux tiers des cas, dans le tiers restant elles se reconvertissent en ostéocytes emprisonnés dans la matrice ou en cellules bordantes en contact avec l'os ostéoïde.

Pour ce qui est de ces ostéocytes, ils sont donc situés dans la matrice, au sein de lacunes et au contact de canalicules. Ces canicules sont fins, situés dans l'ensemble du tissu osseux et sont le siège d'écoulements de fluide extra-cellulaire. Lorsqu'ils sont coupés par des microfissures, les ostéocytes sont activés et signalent alors le phénomène pour lancer le remodelage osseux, c'est-à-dire le remplacement de la zone par de l'os ostéoïde neuf.

Les ostéoclastes vont quant à eux réaliser la résorption osseuse, leur nombre définissant l'intensité de cette résorption. De grandes tailles (20 à 100 µm de diamètre), multinucléés, leur bordure plissée est entourée de protéines contractiles permettant le maintien d'un contact avec la surface osseuse et, à ce niveau, la résorption osseuse via la sécrétion d'enzymes, protéases et d'acide chlorhydrique.

- Ostéoblastogenèse et ostéoclastogenèse :

Les précurseurs de ces cellules, situées dans la moelle osseuse, sont :

- pour les ostéoblastes, des cellules souches mésenchymateuses à l'origine également des cellules stromales, des chondrocytes, des myocytes et des adipocytes ;
- pour les ostéoblastes, des cellules hématopoïétiques donnant aussi les monocytes et les macrophages.

La prolifération, la différenciation et l'activité de ces précurseurs sont contrôlés par des hormones systémiques via des médiateurs locaux (œstrogènes, androgènes, hormone de croissance, 1,25-dihydroxyvitamine D3, hormone parathyroïdienne, leptine), des facteurs de croissances (TGF-béta, IGF-1), des cytokines (IL-1, IL-6), des molécules d'adhésion (tel que le système RANK) ainsi que les contraintes mécaniques. Il résulte du nombre de molécules en cause une redondance fonctionnelle.

c. Remodelage osseux

- *Généralités :*

L'os est un tissu dynamique qui se renouvelle en permanence, au rythme de 5 à 10% par an, permettant ainsi un renouvellement complet du squelette en 10 ans, probablement dans un souci de réparation des dommages, de lutte contre un vieillissement excessif mais également du fait de son rôle dans le métabolisme calcique (99% du calcium est stocké dans le tissu osseux).

Le processus en cause, le remodelage osseux, est continu et consiste en cycles de 3 à 6 mois, se décomposant en trois phase, une phase de résorption de 5 à 10 jours, une phase d'inversion de 30 à 35 jours et une phase de formation de 50 à 100 jours. Si le remodelage osseux est identique entre les deux compartiments osseux, il est 5 à 10 fois plus actif au niveau de l'os

trabéculaire par rapport à l'os cortical du fait de sa proximité avec la moelle hématopoïétique et de l'orientation de ses travées fonction des forces mécaniques appliquées à l'os.

Ce remodelage est dit stochastique car survenant au hasard, bien que des sites endommagés puissent être ciblés pour réparation. En effet, les charges mécaniques peuvent finir par entraîner des microfissures dans l'os, altérant les canalicules donc activant les ostéocytes. Ceux-ci entrent en apoptose, ce qui est à l'origine d'un signal d'attraction des ostéoclastes. Le remodelage osseux prend alors place, avec réparation de la microfissure.

Il est à noter que lors de la croissance ou lors d'une fracture, du tissu est formé sans résorption préalable. Ce processus s'appelle le modelage osseux.

- *Le remodelage osseux :*

Si, lors du remodelage osseux, la résorption est dévolue aux ostéoclastes et la formation aux ostéoblastes, les deux vont agir au sein d'une même structure appelée unité basique multicellulaire. Cette unité, qui fait 1 à 2 mm de long pour 0,2 à 0,4 mm de large, est constituée d'une première ligne d'ostéoclastes et d'une ligne arrière d'ostéoblastes, d'un capillaire central vasculaire, d'un réseau nerveux et d'un tissu conjonctif. Elle se forme en un endroit précis et avance vers et légèrement au-delà d'une cible, ou région osseuse, en nécessité de renouvellement avant de disparaître. Au niveau de l'os cortical, l'unité basique multicellulaire creuse un tunnel puis remplace l'os alors que pour l'os trabéculaire elle agit de même mais depuis la surface et en suivant les travées.

Dans tous les cas, le remodelage osseux débute avec les ostéoclastes qui adhèrent à l'os et le résorbe par acidification et protéolyse. Il s'ensuit une phase d'inversion où, avec l'avancée de l'unité basique multicellulaire, les ostéoclastes vont quitter la zone de résorption pour poursuivre plus avant leur action et les ostéoblastes y arriver. Ces derniers recouvrent la zone excavée et vont sécréter un os ostéoïde, non minéralisé. Le cycle se termine par l'entrée en

apoptose des cellules, ou la reconversion des ostéoblastes en ostéocytes ou cellules bordantes.

L'os ostéoïde se minéralise secondairement, de façon indépendante des cellules, en deux temps. Le premier, de quelques mois, permet d'obtenir rapidement une minéralisation de 50 à 60% alors que le second peut durer jusqu'à plusieurs années pour obtenir une minéralisation maximum, très dépendante du taux de remodelage osseux. S'il est important, une hypominéralisation s'observe par manque de temps de minéralisation, contrairement à s'il est faible.

d. **Biomécanique osseuse :** (3)

- *Généralités :*

L'os possède une résistance propre lui permettant de supporter les différentes forces mécaniques qui lui sont appliquées. Elle n'est cependant pas infinie, et lorsqu'elle est dépassée une rupture s'observe, rupture appelée fracture. Cette résistance dépend de facteurs quantitatifs et qualitatifs.

Pour ce qui est des facteurs quantitatifs, c'est-à-dire la masse osseuse, il en sera discuté ci-après, lorsqu'il sera question de la physiopathologie de l'ostéoporose.

Je développerai ici les facteurs qualitatifs qui, participant à la résistance osseuse, vont également entrer en ligne de compte dans la survenue des complications premières de l'ostéoporose : les fractures.

- *Déterminants qualitatifs de la résistance osseuse :*
  - Macro-architecture osseuse – morphologie :

Les charges supportées par le squelette sont à l'origine de forces de compression ou de torsion s'appliquant à l'os, os qui doit donc pouvoir y résister pour éviter la fracture. Cela passe par

une bonne répartition du tissu osseux par rapport à l'axe de ces forces. Dans les cas de torsions par exemple, celui-ci doit être loin de l'axe d'application, comme c'est le cas des os longs tubulaires dont l'os cortical est périphérique. Des paramètres géométriques vont également intervenir, c'est-à-dire la forme de l'os et de ses différentes parties. Ainsi, plus l'axe du col du fémur est long, plus le risque de fracture de hanche est important.

- Micro-architecture osseuse :

Si l'os cortical donne sa rigidité au squelette, l'os trabéculaire est quant à lui relativement flexible donc supporte plus de déformations avant de se rompre. Sa résistance va passer essentiellement par son réseau de travées interconnectées. En cas de diminution de masse osseuse, même modérée, il s'ensuit des modifications structurales et mécaniques importantes des travées, soit par amincissement, soit par diminution de leur nombre. Le second mécanisme génère une diminution de la résistance bien plus importante pour une même perte de masse osseuse.

- Matrice osseuse :

La phase minérale participe à la raideur de l'os et sa capacité à absorber un choc de par son degré de minéralisation. Si celle-ci est trop importante ou pas assez, elle va donc altérer le comportement mécanique de l'os. Ainsi, un os hyperminéralisé, comme dans l'ostéoporose, devient très raide donc très résistant aux contraintes extérieures mais sans capacité de déformation. Au contraire d'un os hypominéralisé (ostéomalacie) qui est souple et facilement déformable mais moins raide. Dans les deux cas, la rupture osseuse est plus facilement atteignable, en cas d'hyperminéralisation parce que survenant dès que la limite de déformation est atteinte et en cas d'hypominéralisation parce qu'une force moindre sera nécessaire pour atteindre cette limite.

La phase organique agit ici grâce à deux de ses éléments. D'abord l'eau, qui donne des propriétés visco-élastiques à l'os donc une capacité d'absorption d'énergie. Ensuite le collagène, à l'origine de la capacité de déformation de l'os. En effet, les protéines de collagène de type I permettent de résister aux tensions grâce aux molécules de pontage leur donnant leurs réticulations. En cas d'atteinte de celles-ci, la capacité de déformation est altérée.

Enfin, les ostéocytes vont être à l'origine d'une auto-réparation de l'os en cas de survenu de micro-fissures osseuses en permettant un remodelage osseux ciblé. Cela permet de réparer les faiblesses osseuses survenues du fait de contraintes mécaniques. Si ces micro-fissures s'accumulaient, comme cela peut être le cas avec l'âge, certaines maladies ou certains traitements, l'os se fragiliserait.

3. Physiopathologie de l'ostéoporose : (1) (2) (3) (4) (5)

a. Généralités :

- *Mécanismes pathogéniques de base :(5)*

L'ostéoporose est une fragilité osseuse pathologique due à différents mécanismes tels que :

- un échec lors de la croissance à obtenir une masse osseuse optimale,
- un déséquilibre entre formation et résorption osseuse au profit du second, occasionnant une diminution de la masse osseuse et une détérioration micro-architecturale, soit par résorption osseuse excessive, soir par réponse inadéquate du contingent de formation lors d'une augmentation de la résorption osseuse.

- *Evolution de la masse osseuse au cours de la vie : (1) (2) (4)*

La masse osseuse varie naturellement au cours de la vie. Pendant la croissance, et les quelques années suivantes, elle augmente rapidement pour atteindre un pic appelé masse osseuse maximale. Cette dernière est déterminée par la génétique, la nutrition et l'activité physique.

Elle est également plus faible pour le sexe féminin, avec des diamètres osseux plus petits et une épaisseur corticale moindre que chez l'homme. Plus cette masse osseuse maximale est faible, plus le risque d'ostéoporose est grand.

Après cette phase, des modifications de la densité osseuse vont apparaître. En englobant les compartiments corticaux et trabéculaires, il s'observe ainsi une décroissance de la masse osseuse globale débutant vers l'âge de 20 ans chez l'homme et se poursuivant ensuite au rythme de 0,5 à 1% par an. Chez la femme, s'ajoute une période d'accélération de ce rythme qui commence quelques années avant la ménopause et dure une dizaine d'année, rythme soutenu de – 1 à -2 % par an du fait d'un déficit brutal et complet en oestrogènes. Le taux de décroissance annuel rejoint ensuite celui des hommes. L'os trabéculaire va être atteint en premier lieu, la densité cortical restant inchangé jusqu'à environ 50 ans puis diminuant et ce dans les deux sexes. De ce fait, les os à forte composition trabéculaire seront les premiers fragilisés donc ceux où les fractures surviennent le plus tôt dans la vie.

Cette diminution de la masse osseuse est physiologique. Par contre, si elle est trop importante, elle peut être cause d'ostéoporose. Pour la femme, une masse osseuse maximale plus faible et une perte supérieur et plus patente explique une incidence 2 à 3 fois supérieure à celle de l'homme.

De plus, pour une même masse perdue, la diminution de la force osseuse est plus importante chez la femme du fait de mécanismes d'altération de l'os trabéculaire différents entre les deux sexes (diminution de l'épaisseur des travées chez l'homme, du nombre de travées chez la femme).

- *Rôle de RANK, RANKL et OPG :(3) (5)*

Lorsque l'ostéoporose fait suite à une augmentation de la résorption osseuse, les facteurs pathogéniques en cause vont souvent agir par l'intermédiaire du système RANK. Celui-ci permet l'interaction des ostéoblastes avec les ostéoclastes afin de stimuler la résorption osseuse. Il comporte 3 molécules : le RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B), le ligand de RANK (RANKL) et l'ostéoprotégérine.

Les ostéoblastes vont produire le RANK et l'ostéoprotégérine, tous deux se fixant sur le RANKL présent à la surface des cellules hématopoïétiques. Le RANK, se faisant, active la différenciation des ostéoclastes, au contraire de l'ostéoprotégérine à l'action inhibitrice, notamment en entrant en compétition avec le RANK pour se lier au RANKL. Les stimulateurs de la résorption osseuse vont donc augmenter l'expression de RANK et/ou diminuer celle de l'ostéoprotégérine.

- *Facteurs intervenant dans la perte osseuse et la survenue de l'ostéoporose : (1) (2)*

C'est le déficit en œstrogène, qui survient chez toutes les femmes, qui est le mécanisme le plus fréquent. Mais d'autres facteurs favorisent également la perte osseuse, donc l'apparition de l'ostéoporose, et doivent être systématiquement recherchés. Ils sont le déficit en androgènes, la susceptibilité génétique, l'inactivité physique, la carence vitamino-calcique, le tabac, l'alcool et un indice de masse corporelle faible, un excès en glucocorticoïde, des hyperparathyroïdies... Leurs mécanismes d'action sont précisés ci-dessous.

b. Sénescence : (4)

Le vieillissement est à l'origine, et dans les deux sexes, d'une diminution à chaque cycle de remodelage osseux de la quantité de tissu formé par les unités basiques multicellulaires, cela dans un contexte de différenciation de moins en moins en faveur des ostéoblastes et des

ostéoclastes de leurs cellules précurseurs, au profit des autres lignées qui en sont issues. Il en ressort un amincissement de l'os formé.

c. **Facteurs hormonaux :** (1) (2) (3) (4) (5) (7)

- *Carence en œstrogènes :*

Elle joue un rôle déterminant dans la perte osseuse chez les deux sexes. Ses étiologies sont multiples mais la principale, puisque touchant toutes les femmes, est la ménopause avec arrêt brutal de la production d'œstrogènes. Chez l'homme, l'équivalent est une atteinte de la sécrétion androgénique, soit physiologique avec une diminution très progressive et très variable de la sécrétion testiculaire, soit pathologique (castration). Les autres causes sont l'anorexie nerveuse, l'aménorrhée secondaire à un sport intensif, l'utilisation d'anti-aromatases ou d'inhibiteurs de la sécrétion de gonadotropines.

Le déficit oestrogénique est à l'origine d'une augmentation de la production d'ostéoblastes et ostéoclastes. Comme il modifie également la durée de vie des ostéoblastes, plus courte, et des ostéclastes, plus longue, il apparaît une augmentation déséquilibrée des phénomènes de résorption et formation osseuse, en faveur du premier. D'où une perte osseuse.

Une autre conséquence de la survenue plus tardive de l'apoptose chez les ostéoclastes est la réalisation de cavités de résorption plus profonde, occasionnant une désorganisation architecturale de l'os trabéculaire. Les travées vont ainsi être moins nombreuses, moins reliées les unes aux autres, donnant un tissus plus fragile. Le déficit étant plus brutal et important chez les femmes, on voit une prédominance chez elles de diminution de la masse osseuse trabéculaire par réduction du nombre de travées. Au contraire, chez les hommes, d'autres mécanismes entrent principalement en jeu et la perte se fait plutôt par amincissement de ces travées. Cet amincissement a des répercussions moindres sur la force

osseuse, expliquant que pour une perte de masse osseuse équivalente, le risque de fracture est plus important chez les femmes.

Sur le plan moléculaire, il s'observe un arrêt de l'action inhibitrice sur la production d'interleukine 6 (et de certaines unités de son récepteur) ainsi que sur la répression du RANKL, du TNF et du M-CSF. Il en résulte une augmentation de la production des progéniteurs des ostéoblastes. En parallèle, les ostéoclastes vont être plus sensibles à l'interleukine 1.

Il est à noter que le déficit en œstrogènes continue de jouer un rôle jusqu'au décès. Il n'apparaît pas de mécanisme de compensation ou bien ils sont limités. En effet, même des personnes octogénaires vont répondre à des traitements oestrogéniques.

- *Autres :*

L'hyperparathyroïdie va augmenter la fréquence d'activation du remodelage osseux, réduisant ainsi le volume d'os trabéculaire.

L'excès en glucocorticoïdes diminue l'ostéoblastogenèse et favorise l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes. La formation osseuse est diminuée et l'os formé aminci.

d. Calcium et vitamine D : (3) (5)

En cas de carence en calcium pendant la période de croissance, le capital osseux maximal est diminué. La perte osseuse nécessaire pour donner de l'ostéoporose est alors moins importante.

Chez l'adulte, le calcium est toujours nécessaire, puisqu'il permet de préserver le tissu osseux, notamment en venant minéraliser l'os nouvellement formé. Il doit donc être apporté en quantité suffisante dans l'organisme, sinon le risque est d'avoir une moins bonne résistance osseuse. Les causes d'insuffisance calcique sont le plus souvent un défaut d'apport alimentaire via les produits laitiers et un défaut d'absorption intestinale. En cas d'hypovitaminose D, dont

la forme active est le calcitriol (origine exogène et cutanée), cette absorption et celle du phosphore ne sont pas optimales.

Le calcitriol peut par un autre mécanisme altérer l'os : de par son effet inhibiteur sur la synthèse de l'hormone para-thyroïdienne, si son déficit est suffisant (< 30 ng/mL) il entraîne une hyperparathyroïdie secondaire.

e. Facteurs génétiques : (3)

Le capital osseux maximal est déterminé par un polymorphisme génétique pour 50 à 80%, le reste dépendant de l'environnement. Tous les gènes en cause ne sont pas connus, même si ceux codant pour le collagène de type I en font partie.

Il résulte de cela que les filles de mères ostéoporotiques sont plus à risque que les filles de mères non ostéoporotiques et que les populations noires ont une densité de masse osseuse supérieure aux caucasiennes et asiatiques.

f. Mode de vie : (3)

- *Activité physique :*

Parce que l'activité physique est à l'origine de contraintes mécaniques, elle permet une augmentation de la masse osseuse, au contraire de l'immobilisation. Là, il s'observe une perte osseuse, quel que soit l'âge, par diminution de la formation osseuse et augmentation de la résorption. Il en ressort qu'une activité régulière, pas nécessairement intense, pendant la croissance permet d'obtenir une masse osseuse maximale plus importante et à l'âge adulte de limiter la perte.

- *Alcool et tabagisme :*

Concernant l'éthylisme chronique, en plus d'augmenter le risque de chute, il est toxique pour les ostéoblastes et entraîne des troubles nutritionnels (dont calciques). Pour ce qui est du tabac, il agit par diminution de la production d'œstrogènes et de même que l'alcool par toxicité ostéoblastique.

g. Conséquences de la fragilité osseuse sur la biomécanique : (3)

Les fractures surviennent du fait de la rencontre de forces extérieurs (hauteur de chute, orientation, zone de contact, épaisseur des tissus mous, réception) avec les capacités de résistance intrinsèque de l'os (morphologie, propriété mécanique de la matrice osseuse, masse osseuse). Si les deux étaient quantifiables, il serait possible de calculer un facteur de risque « μ ». Si celui-ci est supérieur à 1, la fracture survient. Au contraire, au-deçà de 1 l'os ne se rompt pas.

μ = forces extérieurs / résistance intrinsèque

La prévention des fractures consiste donc aux actions permettant de diminuer ce ratio, c'est-à-dire celles augmentant la force osseuse (par exemple, des programmes d'exercices physiques suivis régulièrement) et celles réduisant les charges appliquées au squelette (amortissement des chutes, limiter les chutes).

4. <u>Étiologie :</u> (1) (2) (3) (4)

L'ostéoporose est dite primitive lorsqu'elle est sénile et/ou post-ménopausique, elle concerne 90% des femmes atteintes contre 50% pour les hommes. On parlera de forme secondaire ou idiopathique si d'autres étiologies entrent en jeu.

Les causes d'ostéoporose secondaire, plus rares, sont nombreuses et comprennent :

- certaines prises médicamenteuses telles que les corticoïdes,
- certaines maladies endocriniennes (hyperparathyroïdie, hypogonadisme, hyperthyroïdie),
- certaines maladies métaboliques, notamment en cas de malabsorption intestinale mais aussi les insuffisances rénales chroniques,
- les maladies inflammatoires chroniques,
- certaines maladies hématologiques (myélome multiple...),
- anorexie, tabagisme chronique, éthylisme,
- immobilisation.

5. Clinique et Complications :

a. Clinique : (1) (2) (3) (8)

L'ostéoporose, qui correspond à une fragilité osseuse accrue par divers mécanismes cités ci-dessus, est donc cliniquement asymptomatique. Elle s'exprime de par ses complications, les fractures de fragilité, les zones principalement touchées étant les vertèbres, le col du fémur et les poignets.

b. Complications :

- *Les fractures : (3) (6)*

Ces fractures ont une grande incidence puisqu'en France en 2010 il en a été dénombré 377 000, dont 75 000 du col du fémur, 56 000 de l'avant-bras et 56 000 vertébrales symptomatiques. Elles ont chacune des caractéristiques propres.

Ainsi, les fractures du poignet sont essentiellement féminine (90% touchent des femmes) et surviennent surtout en post-ménopause, donc possiblement dès 45-50 ans.

Les fractures vertébrales, ou tassements, sont peu diagnostiquées (seulement dans un tiers des cas) et souvent de façon tardive. En effet, elles peuvent ne pas être douloureuses. Elles sont peu pourvoyeuses d'hospitalisation, puisque moins de 10% des cas le nécessitent. La prévalence augmente avec l'âge.

Les fractures de hanche sont quant à elles très fréquentes, surtout à partir de 70 ans, touchant 168 hommes et 443 femmes pour 100 000 habitant-année chez les plus de 50 ans. L'hospitalisation est systématique avec une prise en charge chirurgicale (prothèse, ostéosynthèse...) qui est souvent la règle.

- *Conséquences des fractures sur la qualité de vie :(3) (6) (9) (10) (11) (12)*

Ces fractures occasionnent elles-mêmes d'autres complications, faisant toute la gravité de cette pathologie :

- des hospitalisations, dont le nombre est conséquent (165 000 en 2013) et en hausse (augmentation de 10% entre 2011 et 2013), (9)
- une augmentation de la morbi-mortalité du fait de douleurs persistantes, avec une diminution des activités possibles et une surmortalité dans les mois qui suivent (en 2010, 4233 décès secondaires dont 2098 après fracture de hanche), (10) (6)
- de nouvelles fractures, (11) (12)
- des institutionnalisations,
- une augmentation des frais médicaux pour les personnes concernées et la sécurité sociale.

Ainsi, dans les suites d'une fracture de hanche sévère, il s'observe une infirmité permanente dans 30% des cas (dépendance physique, institutionnalisation) et des décès pour 10 à 20% des cas dans l'année qui suit. (3)

- *Conséquences des fractures en terme de coûts :(6)*

Une étude de 2013 s'est penchée sur la question du coût de l'ostéoporose dans chaque pays de l'Union Européenne dont la France. Pour cette dernière, il a été estimé que l'ostéoporose avait engendré une dépense de 4,853 milliards d'euros, en prenant en compte les coûts de la sécurité sociale et les coûts personnels (la prise en charge des fractures, les consultations médicales, les institutionnalisations secondaires et les traitements anti-ostéoporotiques). Il est à noter que la part de la prévention pharmaceutique est faible, représentant 7,1% du total soit 346 millions d'euros.

6. Diagnostic (1) (2) (3)

a. Méthode diagnostique :

L'ostéoporose étant asymptomatique, son diagnostic ne peut être clinique, bien que la survenue de ses complications doive la faire fortement suspecter. L'examen complémentaire aujourd'hui considéré comme le gold standard est une méthode d'absorptiométrie appelée ostéodensitométrie. Il devra faire suite à un interrogatoire et un examen clinique complet recherchant des facteurs de risque d'ostéoporose et de chute, des éléments en faveur d'une ostéoporose secondaire dont l'étiologie nécessitera un traitement spécifique et les informations nécessaires au choix et à l'initiation d'un éventuel anti-ostéoporotique.

L'ostéodensitométrie repose sur la mesure de la densité osseuse en deux sites différents, le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. Celle-ci est ensuite comparée à une valeur de référence correspondant à une moyenne des valeurs obtenues au sein d'une population jeune et au maximum de son capital osseux, et prend en compte l'écart-type. Le résultat, ou T-score, s'exprime en nombre de déviation standard et permet de classer les patients en 4 catégories différentes :

- résultat normal si supérieur à -1 déviation standard,

- ostéopénie s'il est compris entre -1 inclues et -2,5 déviations standards,
- ostéoporose s'il est égal ou inférieur à -2,5 déviation standard
- ostéoporose sévère s'il se surajouté un ou plusieurs fractures de fragilité.

Cet examen n'explore cependant pas la micro-architecture osseuse, qui explique la moitié de la résistance osseuse. Donc, une densitométrie osseuse normale n'exclut pas une ostéoporose.

T-score = (DMOp – DMOr)/déviation standard de référence.

Avec DMOp : densité minérale osseuse du patient

DMOr : densité minérale osseuse de référence

Cet examen doit être systématiquement couplé à un bilan biologique. En effet, l'ostéoporose est un diagnostic différentiel d'autres causes d'ostéopathies fragilisantes, telles que l'hyperparathydoïdie ou le myélome. Il comporte :

- un dosage de la CRP
- un dosage de la TSH
- un dosage de la parathormone PTH et de la vitamine 25-hydroxy-D3
- une électrophorèse des protéines sériques
- un bilan phospho-calcique avec : dosages de la calcémie (corrigé sur l'albuminémie), de la phosphorémie, de la créatininémie (avec mesure de la clairance selon la formule MDRD), de la calciurie, de la phosphaturie, et de la créatininurie, et protéinurie de Bence Jones. Pour les examens urinaires, ils se font sur les urines des 24 heures.

b. Indications :

En France, les indications de l'ostéodensitométrie sont la présence de signe(s) d'ostéoporose et la présence d'une pathologie ou d'un traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : (1)

- les signes d'ostéoporose :
  - fracture vertébrale radiologique (déformation d'un corps vertébrale) sans contexte traumatique ou tumoral évident,
  - et/ou antécédent personnel de fracture périphérique sans traumatisme majeur, à l'exclusion des fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical.
- les pathologies et traitements inducteurs :
  - corticothérapie systémique prescrite sur une durée d'au moins 3 mois à la dose minimale de 7,5 mg d'équivalent prednisone,
  - antécédents d'hyperthyroïdie évolutive non traitée, d'hypercorticisme, d'hyperparathyroïdie primitive, d'ostéogenèse imparfaite et/ou d'hypogonadisme prolongé (androgénoprivation chirurgicale par orchidectomie ou médicamenteuse par analogue de Gn-RH).

c. Cas particuliers :

La femme ménopausée, hormis en cas de prise d'un traitement hormonal de la ménopause à des doses suffisantes pour une protection osseuse, présente des particularités. Dans cette population, l'ostéodensitométrie est aussi réalisée lorsqu’il existe un antécédent familial au premier degré de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur (rôle de la génétique), un indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m2 et/ou une ménopause précoce avant quarante ans.

Il n'y a pas de modification des indications de cet examen par rapport à la population générale pour les personnes VIH +, ou présentant d'autres facteurs de risque (âge, poids, tabac, alcool). Si le risque d'ostéoporose est augmenté chez eux, ce n'est pas le cas du risque fracturaire.

7. Prise en Charge Thérapeutique

a. **Quand instaurer un traitement** : (1) (2)

L'objectif d'un traitement anti-ostéoporotique est de diminuer la survenue de nouvelle(s) fracture(s) et donc des complications en découlant. Il est actuellement recommandé et remboursé en cas de risque fracturaire considéré comme élevé.

Pour la Haute Autorité de Santé, cela correspond aux patients présentant un T-score inférieur à -3 DS, ou à -2,5 DS dès lors que s'y associe au moins un facteur de risque de fracture. Ces facteurs étant :

- la découverte clinique ou radiologique de fracture de fragilité,
- une corticothérapie systémique en cours (7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant 3 mois consécutifs au moins),
- un traitement ou une affection, causes d'ostéoporose autres que l'âge ou la ménopause,
- un âge supérieur à 60 ans,
- un tabagisme actif,
- une immobilisation.

La femme ménopausée présente quelques particularités puisqu'il est également considéré pour elle comme facteurs de risque fracturaire une corticothérapie passée, un indice de masse corporelle inférieur à 19, une ménopause précoce (avant 40 ans) et une fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

Il est important de prendre aussi en compte les facteurs de risque de chute, tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, un éthylisme chronique, des troubles neuro-musculaires ou orthopédiques...

Des outils d'aide à la décision thérapeutique existent pour les praticiens, tel que le FRAX (Fracture Risk Assessement Tool) [Annexe 1] qui calcule le risque statistique de fracture à 10 ans pour un patient donné et dont le seuil thérapeutique varie selon l'âge. Cet outil est d'ailleurs intégré, dans les recommandations de la Société Française de Rhumatologie de 2012 concernant l'ostéoporose post-ménopausique. Ainsi, dans ce document, en cas de fracture sévère (bassin, fémur et vertèbre) en absence de traumatisme ou en cas de faible traumatisme, un traitement est systématiquement recommandé. Il n'y a pas alors pas d'intérêt à réaliser une ostéodensitométrie puisqu'un traitement devra systématiquement être mis en place quel qu'en soit le résultat. Par contre, que ce soit pour des fractures non sévères (autres sites) ou en présence de facteurs de risque d'ostéoporose et de chute, une ostéodensitométrie doit être réalisée. À -3 DS et moins, un traitement est initié, au deçà un calcul du FRAX est réalisé. La décision thérapeutique dépend alors du résultat. (13)

Cet outil est également recommandé par la Société Française de Rhumatologie depuis 2014 dans la décision de mise en place d'un anti-ostéoporotique dans l'ostéoporose cortico-induite. Ainsi, il est conseillé de traiter du fait d'un haut risque de fracture toute femme ménopausée ou homme de plus de 50 ans en cas :

- d'antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse ;
- de T-score bas au niveau lombaire ou fémoral (inférieur ou égal à -2,5 DS) ;
- d'âge supérieur ou égal à 70 ans ;
- de corticothérapie prolongée (7,5 mg par jour ou plus sur au moins 3 mois consécutif d'équivalent prednisone).

Dans toutes les autres situations, c'est fonction de la valeur du FRAX, ajustée sur la dose de gluco-corticoïdes. (14)

b. Comment instaurer un traitement :

- *Principes et Généralités (1) (2) (15)*

Aujourd'hui, malgré les recommandations de la Haute Autorité de Santé, l'initiation d'un traitement suite à une fracture ostéoporotique est insuffisamment réalisée. Ainsi, 38,9% des femmes ne sont pas prises en charge pour ostéoporose dans les suites d'une fracture du poignet (15). Pourtant, tout médecin peut prescrire ce traitement, quelle que soit sa spécialité. En France, il est essentiellement instauré par le médecin généraliste (75% des cas), contre un peu moins de 10% des cas par le rhumatologue ou le gynécologue. (15)

Ce traitement comporte 3 axes :

- des mesures spécifiques concernant les facteurs de risque telles que des règles hygiéno-diététiques (sevrage tabagique, exercices physiques...) et une prévention des chutes,
- une correction des carences en vitamine D et/ou calcium,
- un traitement anti-ostéoporotique pour une durée habituelle de 5 ans reposant sur différentes classes thérapeutiques.

L'ostéodensitométrie a peu de place dans le suivi de l'observance, car elle est faiblement modifiée après une année de traitement (de l'ordre de 1 à 2%). Par contre, elle est essentielle lorsqu'une séquence thérapeutique se termine, pour envisager ou pas un nouveau traitement. Elle s'envisage également chez les femmes ménopausées qui ont arrêté précocement leur traitement ou pour lesquelles il n'avait pas été débuté du fait d'un T-score supérieur à -2,5 DS et chez qui sont apparus de nouveaux facteurs de risque.

- *Bisphosphonates*

  - Généralités : (1) (2) (3) (4) (16) (17) (18) (19) (20) (21)

Les bisphosphonates sont des analogues stables du pyrophosphate et ont donc une affinité importante pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os. Ils ont une action inhibitrice sur la résorption osseuse et, du fait du couplage résorption/formation d'os, sur cette dernière mais plus tardivement. L'intervalle de temps entre les deux est une période de remodelage à prédominance de formation d'os ostéoïde, donc de gain de masse osseuse. Cette inhibition est due à une diminution du développement des progéniteurs des ostéoclastes et du recrutement des ostéoclastes, ainsi qu'à une promotion de l'apoptose ostéoclastiques. D'autres effets entrent en jeu, moins connus, notamment une augmentation de la durée de vie des ostéocytes et ostéoblastes par action anti-apoptotique.

De ce fait, ils sont indiqués dans la prévention du risque de fracture en cas d'ostéoporose post-ménopausique, cortisonique et masculine.

Ils présentent un certain nombre d'effets indésirables communs. Tout d'abord, de par leur élimination rénale, ils peuvent aggraver la fonction rénale et sont donc contre-indiqués si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute. Pour ce qui est de l'acide zolédronique, une bonne hydratation préalable est recommandée et la perfusion ne sera réalisée que si la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min.

Lorsqu'ils se prennent per os, des irritations de la muqueuse gastro-intestinale haute peuvent survenir ou des affections pré-existantes (dysphagie, ulcères...) s'aggraver. Il a été ainsi observé des œsophagites, ulcères, érosions et parfois sténoses. Il est donc recommandé pour éviter cela d'avaler le comprimé après un jeun d'au moins 30 minutes et avec un grand verre d'eau. Le patient doit ensuite rester assis ou debout pendant les 30 minutes suivant la prise.

Ils peuvent occasionner des ostéonécroses de la mâchoire. Cela reste rarissime et surtout observé lorsqu'ils sont pris dans un contexte carcinologique, donc chez des patients souvent également sous corticoïdes et chimiothérapie. La plupart du temps, elles sont associées à des interventions dentaires, régulièrement avec des signes d'infection localisée (ostéomyélite...). Pour limiter le risque, un bilan bucco-dentaire avec réalisation des soins nécessaires est à faire avant l'initiation du traitement et à renouveler annuellement. Cet examen ne doit pas retarder la mise sous traitement. Pendant la durée de prise de bisphosphonates, il faut éviter au maximum toute intervention dentaire invasive. Enfin, si une ostéonécrose de la mâchoire survient, il n'y a pas de donnée montrant des bénéfices à l'arrêt du bisphosphonate.

Enfin, il peut se voir des fractures atypiques du fémur le plus souvent bilatérales, sous-trochantérienne ou diaphysaire, suite à des traumatismes minimes, parfois même de façon atraumatique.

Du fait d'un manque d'efficacité, deux bisphosphonates ne sont pas utilisés : l'étidronate et l'ibandronate.

- Acide alendronique : (2)

Il existe sous différentes formes :

- le Fosamax® (en prise quotidienne de 10 mg ou en prise hebdomadaire de 70 mg), actif également dans l'ostéoporose masculine ;
- le Fosavance® et l'Adrovance®, aussi en prise hebdomadaire, destinés aux femmes ostéoporotiques présentant une insuffisance en vitamine D. Le Steovess® 70mg, également à prise hebdomadaire, à la particularité d'être sous forme effervescente.

- Risédronate : (2) (17)

Le risédronate® se présente sous 3 dosages : 5 mg, 35 mg et 75 mg. Le premier se prend une fois par jour et permet le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez la femme ménopausée avec risque d'ostéoporose cortisonique. Le deuxième (1 comprimé par semaine) est efficace dans l'ostéoporose masculine à haut risque fracturaire. Le dernier permet de limiter les prises à deux jours consécutifs par mois. L'actonelcombi® correspond à l'association d'un comprimé de risédronate 35 mg pris à J1 et 6 sachets de calcium et vitamine D3 à prendre de J2 à J7. Il est intéressant en cas de déficit vitamino-calcique.

Il est à noter que, chez les personnes très âgées (plus de 80 ans), le risédronate a des preuves de son efficacité très limitées.

- Acide zolédronique : (2) (13) (18) (19) (22)

L'acide zolédronique ou Aclasta®, le plus fort des bisphosphonates, est à longue durée d'action du fait d'une forte affinité de liaison pour l'os minéral avec un temps de rétention long et une libération dans le plasma très lente. Il s'administre en intra-veineux en une perfusion annuelle de 15 minutes à répéter pendant 5 ans.

Il est un des traitements de première intention dans l'ostéoporose post-ménopausique et le seul évalué avec un grade A en cas de fracture(s) proximale(s) du fémur. Il a aussi l'AMM pour l'ostéoporose cortisonique et masculine. Une étude a en effet montré qu'il diminue le risque fracturaire au niveau des vertèbres et des hanches de 70% et 41% respectivement par rapport à un placebo et améliore les résultats ostéodensitométriques. (17)

Ses effets indésirables les plus fréquents sont peu sévères et comprennent essentiellement des syndromes pseudo-grippaux, des arthralgies, des myalgies et des fièvres dont la prise en charge est symptomatique. Ils surviennent fréquemment suite à la première dose d'acide

zolédronique (10% des cas) mais ont tendance à diminuer, voir disparaître lors des perfusions ultérieures.

Il peut occasionner, comme tout bisphosphonates, des altérations de la fonction rénale, mais uniquement en cas de non-respect des consignes, c'est-à-dire en cas de durée de perfusion inférieure à 15 minutes et/ou de clairance de la créatinine inférieure à 35 mL/min. De même, il peut être à l'origine d'ostéonécroses mandibulaires, graves mais rarissimes (une étude de 2007 n'a pas retrouvé de cas parmi les 1065 patients ayant reçu de l'acide zolédronique) (23), et de fractures atypiques fémorales. De façon spécifique à cette molécule, il s'observe également un peu plus de fibrillations auriculaires par rapport à la population générale, sans que la physiopathologie n'en soit connue.

- *Autres classes médicamenteuses :*
  - Dénosumab : (2) (3) (13) (22)

Le dénosumab, ou prolia®, est un traitement anti-ostéoporotique se prenant en une injection sous-cutanée tous les 6 mois. Il est indiqué en deuxième intention, en relais des bisphosphonates ou en cas d'intolérance, dans les ostéoporoses post-ménopausiques à haut risque de fractures, notamment vertébrales.

Cet anticorps monoclonal de type IgG2 agit en inhibant la production, l'activité et la survie des ostéoclastes en se fixant avec une grande affinité sur le ligand RANK. Il empêche ainsi l'activation des récepteurs de RANK situés à la surface de ces cellules et de leurs précurseurs. Comme pour les bisphosphonates, il s'ensuit un gain de masse osseuse du fait d'une formation osseuse plus importante que la résorption et d'un allongement du temps de minéralisation.

Ses effets indésirables sont pour certains identiques à ceux des bisphosphonates. Ainsi, des fractures atypiques du fémur et des ostéonécroses de la mâchoire, ces ostéonécroses étant cependant rarement vues à ces doses au contraire de chez des patients cancéreux prenant

120 mg par mois. Les autres complications sont des hypocalcémies sévères, des risques infectieux (point de ponction, voies aériennes supérieures, urinaires) et des risques allergiques.

- Raloxifène : (2) (3) (24)

Le Raloxifène (Evista® ou Optruma®), à prise quotidienne, est un modulateur spécifique de l'activation des récepteurs des œstrogènes. En se liant à ces récepteurs, il freine l'accélération de la résorption osseuse due au déficit en hormones sexuelles. Efficace uniquement dans la prévention des fractures vertébrales, il est utilisé dans le traitement des ostéoporoses post-ménopausiques rachidiennes non fracturaires à faible risque de fracture du col, en première intention chez les patientes entre 50 et 60 ans.

Il occasionne un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux et est donc contre-indiqué si ce risque est déjà augmenté ou si la patiente a des antécédents thrombo-emboliques. De même, il faudra être prudent en cas de risque ou antécédent d'accident vasculaire cérébral. Le raloxifène doit être interrompu dès que la patiente se retrouve immobilisée, la reprise faisant suite à un retour à une mobilité complète.

Puisqu'il agit sur les mêmes récepteurs que les œstrogènes, il est contre-indiqué dans les cancers de l'endomètre ou les méno-métrorragies non expliquées et, du fait du manque de données, non utilisable tant que les patientes n'ont pas terminé tous leurs traitements (y compris adjuvants) lors de cancer du sein.

- Tériparatide : (2) (3) (4) (25)

Le tériparatide (Forstéo® 20µg/80µg) se prend en une dose sous-cutanée par jour. Il est la forme active de la parathormone endogène qui est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Il stimule la formation osseuse directement par

allongement de la durée de vie des ostéoblastes et indirectement en augmentant l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium, ainsi que l'excrétion rénale de phosphate.

Il a trois indications :

- l'ostéoporose post-ménopausique avec deux fractures vertébrales objectivées, pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique à l'exclusion des fractures de hanches ;
- l'ostéoporose masculine avec deux fractures vertébrales,
- l'ostéoporose cortisonique compliquée d'au moins deux fractures vertébrales quel que soit le sexe.

Son utilisation doit être prudente en cas de lithiase urinaire évolutive. Il peut survenir des hypotensions artérielles orthostatiques lors de la première prise, sans empêcher la poursuite ultérieure du traitement. Des précautions, notamment d'hydratation, sont à prendre en cas d'insuffisance rénale modérée. Enfin, les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace et le téripératide interrompu si une grossesse survient.

- Ranélate de strontium : (2) (3) (26)

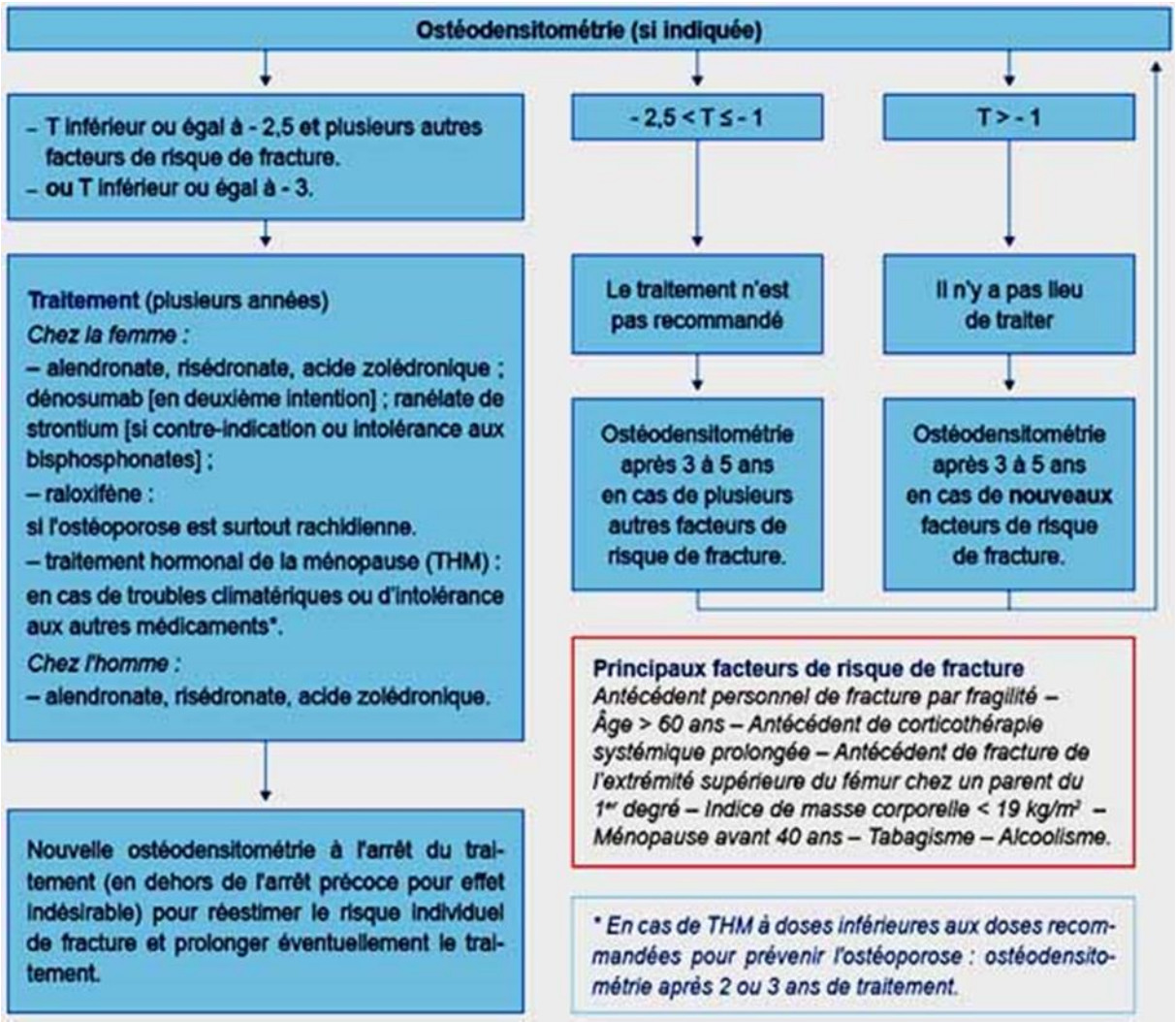
Le ranélate de strontium (Protelos® 2 mg, 1 comprimé par jour) se constitue de deux atomes de strontium, de la même famille que le calcium permettant de s'y substituer dans les cristaux d'hydroxyapatite, et d'une molécule d'acide ranélique. Il inhibe alors la résorption osseuse (diminution de différenciation et de l'activité des ostéoclastes) et favorise la formation osseuse. Son élimination est rénale (nécessité d'avoir une clairance de la créatinine supérieur à 30 mL/min) et gastro-intestinale, avec une demi-vie d'environ 60 heures.

Ses indications sont limitées à l'ostéoporose masculine ou post-ménopausique à risque élevé de fracture(s), notamment vertébrale(s) et de hanche(s), en cas de contre-indication ou intolérance aux autres traitements.

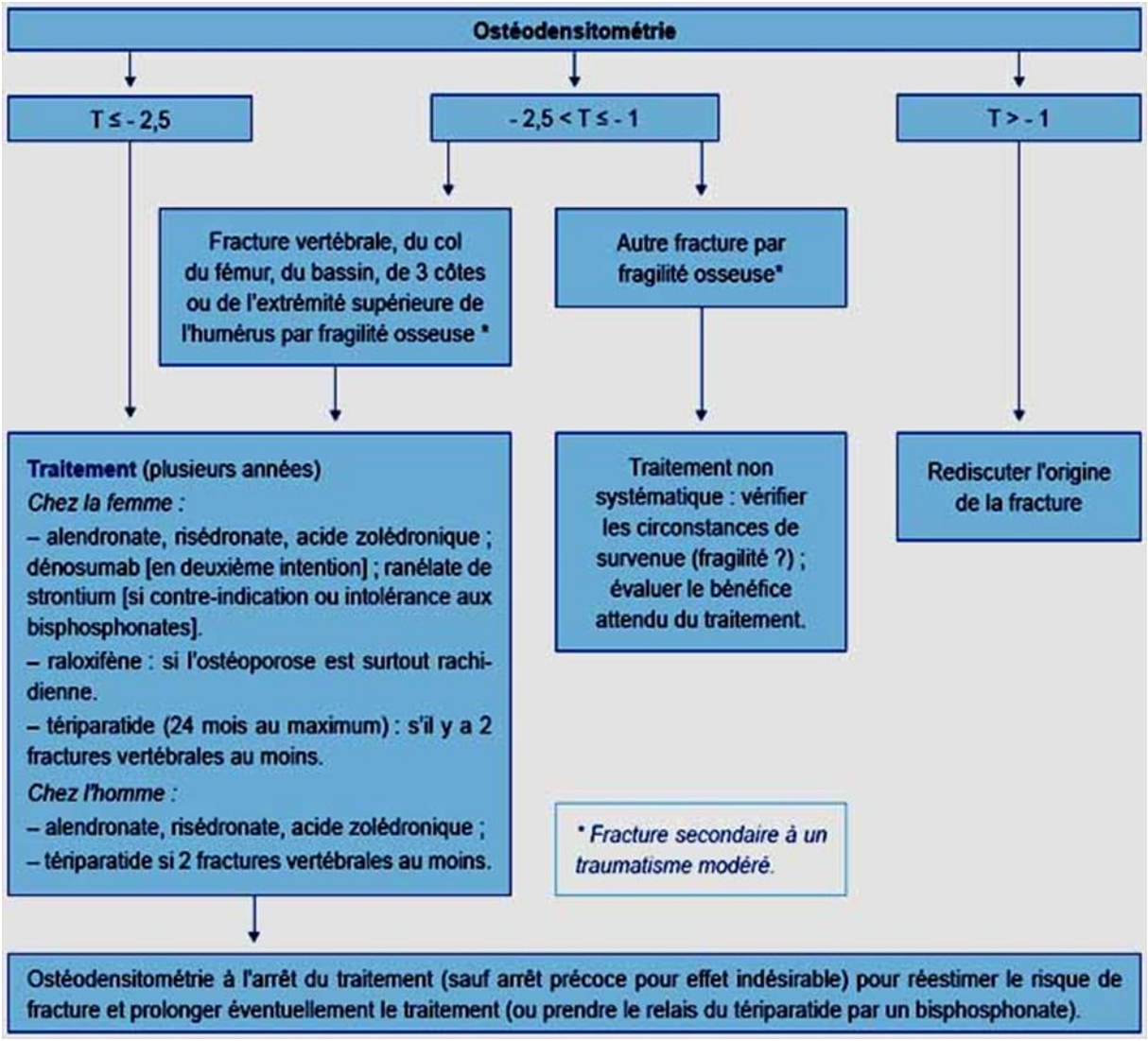
Il est contre-indiqué chez les plus de 80 ans. Le protelos° augmentant le risque d'infarctus, il ne doit pas être prescrit en cas de présence de facteur(s) de risque cardiovasculaire, facteurs à rechercher donc avant initiation du traitement. Le suivi cardiologique instauré doit se répéter ensuite tous les 6 mois. De même, il y a une augmentation du risque de maladie thrombo-embolique veineux, des antécédents ou risques importants faisant contre-indiquer ce traitement. Un de ses autres effets indésirables est la survenue de réactions cutanées dans les 3 à 6 semaines après le début du traitement pouvant engager le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyses épidermiques toxiques, DRESS syndrome ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom). Cela concerne 2 à 3 personnes pour 100 000 patientes-année. Il est nécessaire que le patient connaisse les signes cliniques pour arrêter au plus tôt le médicament et consulter un médecin.

c. Algorithmes décisionnels selon la Haute Autorité de Santé : (1)

- *Conduite à tenir en absence de fracture évocatrice d'ostéoporose (sauf corticothérapie en cours) :*



- *Conduite à tenir en cas de fracture évocatrice d'ostéoporose (sauf corticothérapie en cours) :*



d. Coûts des traitements : (1)

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ) au 1er juin 2014
Génériques d'acide zolédronique	0,44 € (5 mg IV/an) + coût de l'acte annuel de perfusion
Génériques d'alendronate 70 mg	0,49 € (1/semaine)
Génériques de risédronate 75 mg	0,59 € (2/mois)
Génériques de risédronate 35 mg	0,59 € (1/semaine)
Génériques de risédronate 5 mg	0,59 € (1/jour)
Génériques d'alendronate 10 mg	0,69 € (1/jour)
Fosamax® 70 mg (alendronate)	0,68 € (1/semaine)
Actonel® 5 mg (risédronate)	0,77 € (1/jour)
Actonel® 35 mg (risédronate)	0,84 € (1/semaine)
Actonel® 75 mg (risédronate)	0,90 € (1/jour, 2 jours/mois)
Aclasta® (acide zolédronique)	0,98 € (5 mg IV/an) + coût de l'acte annuel de perfusion
Fosamax® 10 mg (alendronate)	1,13 € (1/jour)
Prolia® SC 60 mg (denosumab)	1,14 € + coût de l'acte d'injection tous les 6 mois
Protelos® 2 g (ranélate de strontium)	1,21 € (1/jour) [remboursé à 30 %]

B. Observance :

1. Généralités

a. **Définition** (27) (28) (29)

L'observance est la capacité d'une personne à participer activement, de façon impliquée et rigoureuse à une proposition thérapeutique donnée. Cette capacité est, selon l'équipe de C. Tourette-Turgis, « influencée positivement ou négativement par des cofacteurs cognitifs, émotionnels, sociaux et comportementaux qui interagissent entre eux ». Ce terme sous-tend que le patient est actif dans ses soins, au contraire du terme compliance où il est passif. Son cheminement personnel est pris en compte.

L'observance médicale a trois composantes : médicamenteuse, hygiéno-diététique et suivi médical. Sur le plan médicamenteux, elle consiste dans le respect du nombre de prises, des doses, des horaires, des contre-indications en matière d'association et autres consignes diverses.

Au contraire, la non-observance est un défaut de concordance entre la prescription et le comportement des patients. 25 à 85% vont l'adapter en terme de posologie, de durée de prise... quant 5 à 20% n'achètent pas le traitement. 15% seulement ont une observance parfaite. Du fait de cette prévalence, la non-observance est un problème mondial important. Les actions visant à améliorer l'observance sont probablement un des meilleurs investissements pour une prise en charge effective des patients et de leur(s) pathologie(s).

b. **Conséquences de la non-observance** (27) (28)

Elle occasionne une réduction de l'effet thérapeutique, donc une augmentation de la morbi-mortalité, des hospitalisations prolongées et une augmentation de la fréquence des soins d'urgence et des soins intensifs. Les modifications de posologie et de durée peuvent

occasionner des surdosages et des risques de dépendance (opioïdes, diazepam...). Dans les arrêts ou interruption abrupts, il s'observe des syndromes de sevrage et des effets rebonds. Des interactions médicamenteuses surviennent.

La non-observance est un problème de santé individuel mais également de santé publique. Des pharmaco-résistances apparaissent dans la population, les ressources sont gaspillées et les coûts économiques augmentent.

c. **Déterminants de l'observance** (27) (28) (29)

Ces déterminants sont très variés et en lien avec le patient, le système de santé, le médicament et le professionnel de santé. Ils ont tous leur importance dans la réflexion conduisant à une bonne observance.

Sur le plan socio-démographiques, le genre est sans effet et les données sont contradictoires quant à l'âge et au niveau socio-professionnel (diminution en cas de faible niveau d'étude ou de culture, dans l'enseignement, les métiers intellectuels et pseudo-informés). Le célibat, la solitude, les difficultés financières et les troubles psychologiques et psychiatriques altèrent l'observance.

Les représentations et les croyances ont toute leur place, notamment dans le rapport entre le médecin qui s'appuie sur la science et le patient qui vit la maladie et les effets du traitement. Les convictions religieuses déterminent la vision du corps, de la pathologie et sa prise en charge. Le patient, pour accepter de se traiter, doit se savoir malade (risque de déni), comprendre la gravité potentielle et percevoir que le besoin de prendre le traitement excède les inquiétudes associées. Pour ce qui est du médicament, une méfiance peut exister du fait de son caractère non naturel, possiblement dangereux et à risque de dépendance. Son action doit être comprise. Le médecin doit accepter sans juger ces croyances et en fonction adapter son discours avec une neutralité affective et une attitude positive centrée sur le patient.

Plus une pathologie est symptomatique, bruyante pour la personne, plus le traitement semble efficace, ou plus la maladie est grave ou de mauvais pronostic (à l'exception des pathologies psychiatriques ou du VIH), plus l'observance augmente. Au contraire, en absence de signe clinique flagrant, l'observance diminue. Les traitements préventifs sont moins bien tolérés puisque la « récompense », c'est-à-dire l'absence de survenu d'un événement, est abstraite. Le risque d'inobservance augmente avec la durée du traitement, surtout lorsqu'elle dépasse six mois.

Concernant le traitement, plus le nombre de médicaments augmente, plus il y a d'effets secondaires (attention aux notices, anxiogènes), plus les prises sont fréquentes ou compliquées (modification selon les jours de la semaine...), plus le traitement dure, moins il est connu et compris et plus l'observance diminue. La forme galénique joue aussi avec une préférence pour le per os en général. En France, si une partie est à la charge du patient, une moins bonne observance s'observe. Enfin, le ressenti d'efficacité ou inefficacité est important.

Il ne faut pas oublier le rôle de la relation médecin-malade et l'importance de l'empathie du médecin et de la mise en place d'une alliance thérapeutique avec une communication efficace. L'observance augmente en cas de disponibilité du médecin, d'implication du patient. Le médecin doit être convaincu de l'intérêt de sa prescription.

La réponse du médecin à l'inobservance joue un rôle majeur dans la suite de la prise en charge. La réaction peut être autoritaire, dans le but d'obliger le patient à prendre le traitement, ou menaçante, avec une insistance sur les risques et conséquences de l'inobservance, ou au contraire indulgente en laissant le patient exprimer son point de vue et en tolérant l'inobservance.

d. **Mesurer l'inobservance** (29)

C'est une tâche compliquée. Cela se base sur des mesures indirectes et directes. Les premières font appel à des questionnaires, des entretiens, des techniques de comptage ou des carnets de registres de délivrances. Les secondes sont bien plus intrusives et ne permettent pas de déterminer les mécanismes sous-jacents. Elles comportent des dosages du médicament ou de marqueurs biologiques dans le sang ou les urines. Par exemple, l'observance du méthotrexate peut être surveillée par l'augmentation systématique du volume globulaire total induit par la carence en folates.

2. En particulier

a. **La personne âgée** (27)

Chez la personne âgée, la mauvaise observance repose, concernant l'individu, sur ses capacités physiques et cognitives. Des troubles de la mémorisation, de la compréhension, de la vue, de la déglutition ou de la dextérité vont perturber la prise. La présence d'un conjoint ou d'un tiers, qui peut pallier aux déficits sus-cités, aide à une meilleure administration.

Dans cette population, de nombreux facteurs concernant le traitement entre en cause : le goût, la taille des comprimés, la présentation (solide, liquide...), les étiquettes, la fréquence des prises, et les effets secondaires. Les génériques sont plus difficilement acceptés.

Ils sont également plus à risque d'hospitalisation à l'origine d'une rupture dans leur vie donc le traitement, de polymédication et iatrogénie et de prescripteurs multiples.

b. **Les traitements ostéoporotiques**

Malgré les risques et complications de l'ostéoporose, les patients arrêtent rapidement les traitements initiés. Ainsi, 53% seulement le poursuivent à 6 mois et au-delà 43% le prennent de façon correcte en termes de dose et de fréquence. (30)

Si l'on regarde plus spécifiquement ce qu'il en est de la supplémentation vitamino-calcique, 71% des patients prennent des vacances thérapeutiques. En dehors de ces périodes, seuls 59% prennent 80% des comprimés prescrit. L'observance est améliorée par une prise l'après-midi ou le soir, contrairement au matin ou au coucher (82% contre 51%). (31)

Pour ce qui est des traitements médicamenteux de l'ostéoporose, l'observance est loin d'être bonne, malgré une efficacité établie dans la prévention des fractures secondaires et la diminution de la morbi-mortalité et des coûts en résultant. (32) (33)

Cette inobservance diminue l'efficacité sur les fractures de fragilité et leurs complications. (34) Ainsi, dans une étude de Siris, une large cohorte de femmes pour qui était débuté un traitement par alendronate ou risédronate, a été suivie. Les patientes en son sein étaient comparées en fonction de leur MPR ou « medication possession ratio » (rapport du nombre de médicaments récupérés en pharmacie par rapport au nombre prescrit). Il a été observé un risque stastistiquement plus faible de fracture, quel que soit le site, chez celles ayant un MPR supérieur ou égal à 80%. En dessous de 50%, le risque de fracture reste constant, aux environs de 11%. Par contre, à partir de 50%, plus le MPR augmente, plus le traitement est efficace. Il apparaît donc qu'il faille au moins 50% d'observance pour que le traitement commence à être effectif. En cas d'inobservance, il s'ensuit une augmentation du nombre d'hospitalisation, estimée à 37% dans l'étude de Huybrechts, Ishak et Caro. (36)

L'inobservance se met en place très rapidement, dès les trois premiers mois en cas de prise quotidienne ou hebdomadaire (33), et s'aggrave au cours des 5 ans de traitement nécessaire. Une étude néerlandaise montre, en prenant en compte indistinctement un ensemble de médicaments de l'ostéoporose (alendronate, risédronate, ibandronate, étidronate, raloxifène, ranélate de strontium et les switchs) un passage progressif de l'observance de 70,7% à 6 mois à 58,5% à 1 an puis 25,3% à 5 ans. (37)

Selon les anti-ostéoporotiques, l'observance diffère. Le dénosumab (une prise tous les 6 mois) est ainsi meilleur dans ce domaine que le tériparatide, lui-même supérieur au raloxifène. En dernière position, on trouve les bisphosphonates oraux. (38) Certains facteurs d'inobservance ont été mis en avant, expliquant d'ailleurs cette gradation :

- une prise orale contrairement à une prise parentérale, avec en pratique réelle une observance de 16 à 78% pour les bisphosphonates oraux contre 86% en parentéral, (32)
- un âge inférieur à 60 ans, (37) ;
- une utilisation concomitante de glucocorticoïdes, (37) ;
- une fréquence de prises rapprochée (37) (39), une étude française mettant en évidence une observance à un an de 50% pour les bisphosphonates oraux à prise mensuelle contre 37% pour ceux à prise hebdomadaire (40).

c. Améliorer l'observance : place de l'acide zolédronique

Pour avoir une réelle efficacité des traitements, il est nécessaire que les patients soient observant, au minimum 50% et si possible au moins 80% du temps (34). Or les études en situation de vie réelle montrent une mauvaise observance, avec à la fois des arrêts et des prises insuffisantes. L'améliorer est primordial, en termes de santé individuelle et publique.

Pour atteindre ce but, l'acide zolédronique, pour lequel les patients sont plus observants qu'avec l'ibandronate IV (61% contre 43-49% à 18 mois) (41), apparaît particulièrement intéressant. Médicament intra-veineux ne nécessitant qu'une dose par an, celle-ci permet de délivrer une année complète de traitement. Il existe pourtant peu d'études concernant son observance. L'une d'elle, Taïwannaise, montre que 15,6% des patients sous acide zolédronique n'ont pris qu'une dose contre 36,4% deux, 31,2% trois et 11,7% quatre (42).

Une étude française de 2013 (43) montre qu'à un an chez les patients avec ostéoporose fracturaire, 41% des patients ont réalisés la première injection prescrite. Les raisons de non-observance sont le plus souvent inconnues, celles évoquées étant les craintes du patient, les conseils d'autres professionnels de santé (notamment le médecin traitant et le dentiste), des difficultés de perfusion, et des pathologies odontologiques.

Aucune donnée européenne ne permet à ce jour de déterminer le niveau d'observance de l'acide zolédronique concernant les perfusions ultérieures.

C. Objectifs :

1. Objectif Principal :

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer le niveau d'observance concernant la deuxième perfusion d'acide zolédronique chez des patients ostéoporotiques en France.

2. Objectif Secondaire :

Elle cherche également à déterminer les facteurs de non-observance afin de mettre en évidence de possibles pistes d'amélioration, ainsi qu'à évaluer le rôle du médecin généraliste.

II. Matériel et Méthodes :

A. Type et principe de l'étude :

Ce travail est une étude observationnelle rétrospective réalisée par questionnaires écrits et téléphoniques auprès d'une population de patients hospitalisés dans le service de rhumatologie de l'HIA Bégin pour une fracture ostéoporotique. Un accord était demandé à tout sondé avant le recueil des données.

B. Population :

Les critères d'inclusion des personnes dans l'étude étaient :

- il devait avoir été hospitalisé dans le service de rhumatologie de l'HIA Bégin entre janvier 2012 et août 2013,
- un des diagnostics codés selon la CIM 10 pendant leur séjour correspondait à une ostéoporose compliquée de fracture(s), c'est-à-dire les codes M80, (44)
- une prescription d'Acide Zolédronique (aclasta®) avait été réalisée à la sortie,
- un compte-rendu hospitalier précisant cette prescription et la justifiant était adressé au patient et à son médecin généraliste.

Si un de ces critères n'était pas rempli ou que la personne interrogée ne souhaitait pas participer à cette étude, elle était exclue.

C. Réalisation du questionnaire :

Pour répondre aux objectifs de cette thèse, un premier questionnaire a été élaboré. (annexe 2) Il comporte 3 parties :

- La première est une feuille d'information destinée au patient sondé concernant l'étude, et précisant l'anonymat des données ainsi que son droit de refuser de répondre et de participer.
- La seconde correspondait à des questions générales : la date de naissance, le sexe, le type d'ostéoporose et s'il y avait ou pas eu un traitement anti-ostéoporotique antérieur (et si oui lequel).
- La troisième permettait de répondre aux objectifs en se renseignant sur la prise de la première perfusion d'acide zolédronique ainsi que de la deuxième. Les coordonnées des médecins traitants et, si celle-ci avait été réalisée, du cabinet d'infirmiers ayant réalisé la deuxième perfusion. Cette disposition devait permettre de contacter ultérieurement les infirmiers pour confirmation de la deuxième prise d'acide zolédronique et les généralistes pour déterminer leur rôle dans la prescription et l'observance des anti-ostéoporotiques.

Après rédaction du questionnaire, il a été testé auprès de deux personnes ne travaillant pas dans le domaine médical pour s'assurer de la compréhension du document avant son utilisation.

Un deuxième questionnaire (annexe 3) à destination des médecins généralistes a été réalisé pour répondre à l'objectif secondaire de cette étude. Il leur était demandé :

- s'ils prescrivaient des anti-ostéoporotiques et plus particulièrement de l'acide zolédronique,

- s'ils considéraient que l'observance pouvait être améliorée par ce traitement et/ou avec une éducation du patient,
- s'ils pensaient avoir un rôle à jouer concernant l'observance du patient.

Ce questionnaire s'accompagnait également d'une feuille d'information.

D. Recueil des données :

Les données ont été recueillies entre juillet 2015 et avril 2016. Un premier courrier a été adressé aux personnes retenues pour l'étude, accompagné d'une enveloppe timbrée adressée à l'hôpital Bégin pour le retour.

Devant un nombre très insuffisant de réponses, et notamment par retour de courrier pour mauvaises adresses, le protocole a été modifié. Des appels téléphoniques ont été réalisés auprès des personnes n'ayant pas répondu ou refusé de participer. La même information leur était donnée par orale, avec possibilité de refuser de répondre. Ils étaient alors exclus de l'étude. Puis les mêmes questions que par écrit leur étaient posées. Enfin, un deuxième courrier a été adressé, à nouveau avec une enveloppe timbrée.

Après la réception des résultats, un appel auprès des cabinets d'infirmiers dont les coordonnées étaient fournies par les sondés était réalisé pour confirmer les réponses positives données. Si celles des médecins généralistes étaient données, un courrier leur était adressé comprenant une enveloppe timbrée adressée au service de rhumatologie de l'HIA Bégin et le questionnaire dédié.

E. Analyse statistique :

Toutes les informations recueillies ont alors été encodées anonymement dans un tableur Open Office®. Une étude statistique a alors été conduite avec expression des résultats en pourcentage ou valeur absolue.

III. Résultats :

A. Description de l'échantillon :

A partir des critères d'inclusion décrits ci-dessus, 94 personnes ont été retenues pour participer à cette étude. A l'issue du premier envoi du questionnaire, il a été obtenu 8,511% de réponses ainsi que 16 retours de courrier pour mauvaise adresse. Il a été décidé de relancer les personnes n'ayant pas répondu, et n'ayant pas refusé de répondre, par téléphone puis par l'envoi d'un second questionnaire.

A l'issu, il a été recueilli les réponses de 36 des 94 personnes retenues (38,298%). Les 58 autre personnes ont été exclues (Figure 1). De plus, l'une de ces 36 personnes a été exclue car elle a réalisé sa première injection d'acide zolédronique presque deux ans après la prescription grâce aux rappels de son médecin traitant, et n'était pas encore arrivée à la date de la seconde injection quand elle a été sollicitée pour l'étude.

Ainsi, l'étude s'appuie sur les réponses de 35 personnes.

B. Caractéristiques de la population :

Les patients ont un âge répartis entre 54 et 101 ans, avec une moyenne de 83,86 ans. 3 patients ont moins de 60 ans et 9 plus de 90 ans. (Annexe 3).

Les autres descriptifs sont exposés dans la figure 2.

C. Résultats concernant la prise d'acide zolédronique :

Une personne ne savait plus si elle avait fait ou pas la deuxième perfusion. Elle est comptée comme non réalisée.

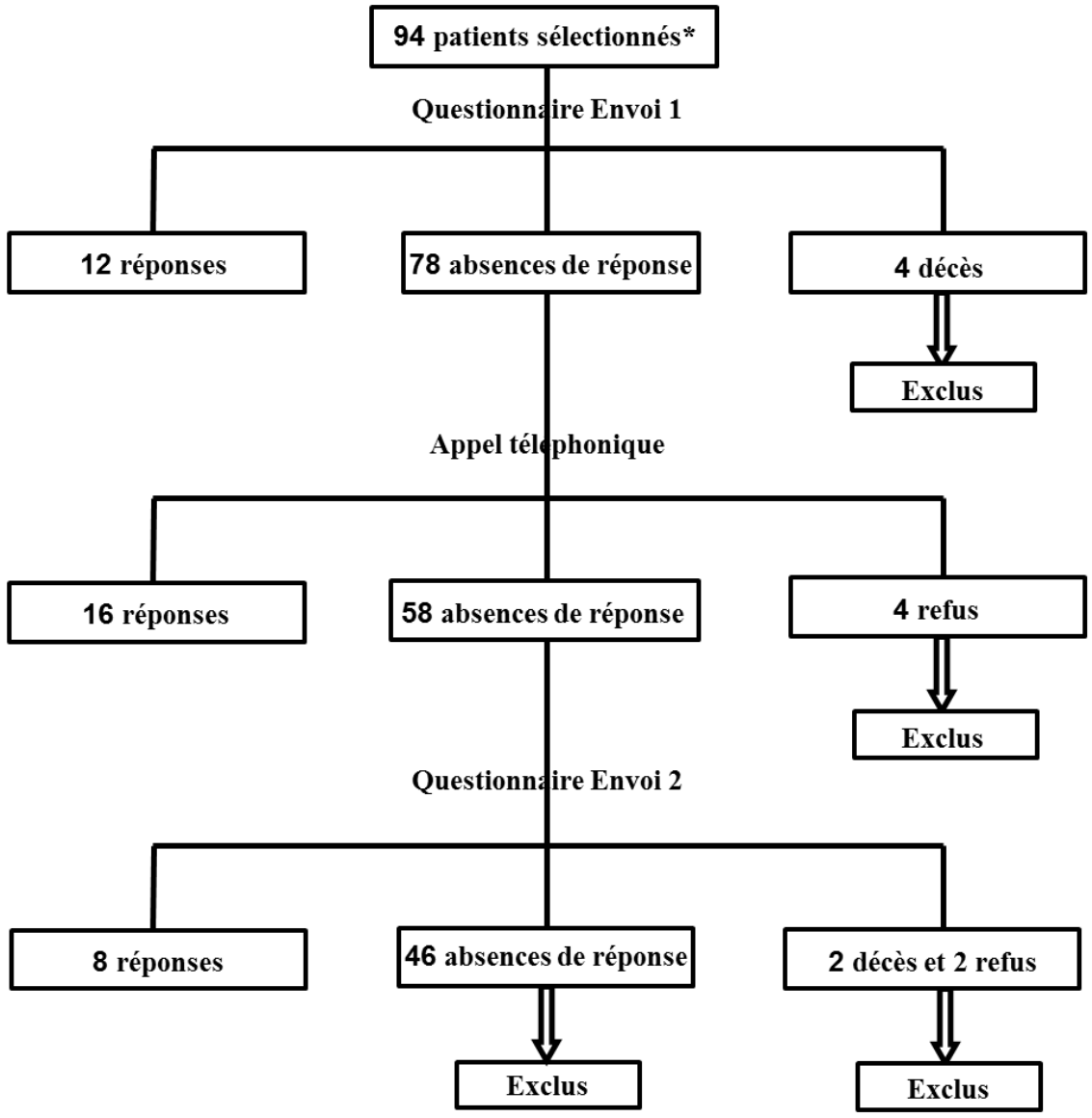
Sur les 35 sondés, 28 personnes ont réalisé une injection d'acide zolédronique (soit 80%) contre 7 non (soit 20%). Parmi ces 28 personnes, 18 ont continué le traitement et 10 l'ont arrêté, soit respectivement 64,29% et 35,71%.

Les raisons de non réalisation ou d'arrêt du traitement par acide zolédronique (Annexe 4) était assez diverses et comportaient :

- le médecin traitant, soit par changement de traitement, soit par absence de renouvellement (manque d'information du médecin traitant ou par choix).
- les effets indésirables (céphalées, bouffées de chaleur).
- l'absence de bénéfices attendus ou ressentis (« traitement facultatif », « absence de soulagement »).
- le manque d'information des patients (« ne savait pas s'il fallait ou pas refaire une perfusion ou quand »).
- troubles cognitifs.

Chez les 18 personnes ayant faite la deuxième perfusion, 7 ont fourni les coordonnées des cabinets ayant réalisé le geste. Après contact auprès des 7 infrastructures, seule 1 réponse a été obtenue, positive donc confirmant celle donnée initialement.

Figure 1. Constitution de l'échantillon.



***critères d'inclusion :**
1.il devait avoir été hospitalisé dans le service de rhumatologie de l'HIA Bégin entre janvier 2012 et août 2013,
2.un des diagnostics codés selon la CIM 10 pendant leur séjour correspondait à une ostéoporose compliquée de fracture(s), c'est-à-dire les codes M80, (32)
3.une prescription d'Acide Zolédronique (aclasta°) avait été réalisée à la sortie,
4.et un compte-rendu hospitalier précisant cette prescription et la justifiant était adressé au patient et à son médecin généraliste.

Figure 2. Caractéristiques de la population.

Sexe	Homme	9	25,71%
	Femme	26	74,29%
Type d'ostéoporose	Post-ménopausique	10	28,57%
	Cortisonique	4	11,43%
	Masculine	9	25,71%
	Alcoolique	0	0,00%
	TCA	0	0,00%
	Post-chimiothérapie	0	0,00%
	Hyperparathyroïdie	1	2,86%
	Ne savait pas	11	31,43%
Traitement antérieur	Oui	13	37,14%
	Non	15	42,86%
	Ne savait pas	7	20,00%

D. Médecins Généralistes :

Sur les 36 réponses obtenues, les coordonnées de 23 médecins généralistes ont été récupérées. Le second questionnaire leur a été adressé et 10 d'entre eux l'ont retourné rempli (annexe 5), soit un taux de réponses de 43,48%

D'une façon générale, 9 déclarent prescrire des anti-ostéoporotiques, dont 8 qui l'instaurent. Le dernier assure le suivi et renouvellement uniquement.

Pour l'acide zolédronique, 6 prescrivent ce traitement, dont 2 qui le débutent. Parmi les 4 autres, 3 considèrent que ce traitement relève du rhumatologue et 1 que sa balance bénéfice-risque est insuffisante. Sa posologie (une perfusion annuelle pendant 5 ans) pourrait permettre une meilleure observance selon 5 médecins ; 3 sont d'un avis contraire et 2 ne se prononcent pas.

Concernant l'observance, tous les médecins estiment que l'éducation en général joue un rôle. 7 considèrent qu'ils ont un rôle en tant que généralistes car :

- les patients les consultent régulièrement ;
- ils rappellent l'intérêt et la date du traitement ;
- ils répondent aux questions des patients, notamment pour ce qui est des effets indésirables cités sur les notices

Pour ce qui est des 3 autres médecins :

- 1 ne se prononce pas ;
- 1 ne se trouve pas compétent, n'intervient pas dans la prescription initiale, le suivi ou le renouvellement des anti-ostéoporotiques, cela relevant pour lui du domaine du rhumatologue ;
- 1 souligne que les patients sont plus motivés avec l'acide zolédronique puisqu'ils le prennent dans les suites d'un tassement ou d'une fracture, quand les traitements oraux sont souvent mal tolérés et donc arrêtés.

IV. Discussion :

A. Introduction :

Cette étude concerne une question pour laquelle il n'y avait pas de réponse dans la littérature lors de son lancement et au début du recueil des données : l'observance à deux ans pour l'acide zolédronique dans l'ostéoporose fracturaire. Depuis le début de l'année 2016, d'autres études se sont penchées sur ce sujet, comme une étude taïwanaise publiée en février et dont il sera fait cas plus tard.

B. Matériel et Méthode :

Cette étude cible la population générale des personnes avec ostéoporose compliquée de fracture(s). Afin, d'être le plus représentatif possible, aucun critère d'exclusion n'a été retenu. Ainsi, l'ensemble des patients ayant été hospitalisés dans le service de rhumatologie de l'HIA Bégin durant une période donnée (janvier 2012 à août 2013), dont un des diagnostique était codé M80 et pour lesquels il a été prescrit à leur sortie de l'acide zolédronique ont été inclus. Les étiologies de l'ostéoporose n'entraient pas en ligne de compte, pas plus que l'âge, les pathologies associées ou l'existence d'un traitement anti-ostéoporotique antérieur. Cela a permis d'obtenir une population finale très diversifiées : 47 ans de différence entre le plus jeune et le plus âgé, 25,71% d'hommes, 4 causes d'ostéoporose représentées. (figure2)

Par contre, des éléments incitent à la prudence pour extrapoler les résultats de l'étude à la population générale : son caractère unicentrique et un nombre de réponse peu important en faveur d'une faible puissance de l'étude. Ce deuxième point est détaillé ci-après.

En outre, cette étude comporte deux biais :

- un biais de sélection : les personnes n'ayant pas répondu sont potentiellement différentes de celles ayant répondu. Pour en minimiser l'impact, le protocole a été

modifié en cours d'étude. Alors qu'initialement un seul questionnaire devait être envoyé par courrier aux sélectionnés, il a été ajouté un appel téléphonique puis un nouvel envoi par courrier du questionnaire. Cela a permis de passer de 12 à 36 réponses (12,77 à 38,30%). Une des 36 personnes ayant répondu a dû être exclue, puisqu'elle avait réalisé sa première injection plus d'un an après la prescription initiale, sur rappel de son médecin traitant, et n'était pas encore arrivée à la date anniversaire.

- un biais d'information : en lien avec la méthode de recueil, différents mécanismes sont en jeu. Le premier est un défaut de mémorisation, l'étude étant rétrospective et la population âgée à très âgée (polymédication ? Troubles cognitifs?). Le deuxième est la prévarication. Les personnes inclues habitaient le plus souvent à proximité de l'HIA Bégin, qui de ce fait était un hôpital où ils pouvaient être amené à être pris en charge. C'est pourquoi le schéma d'étude prévoyait de vérifier, en cas de réponse positive, la bonne réalisation de la perfusion d'acide zolédronique auprès des cabinets d'infirmiers par appel téléphonique. Malheureusement, la confirmation n'a été possible que pour une personne, soit que les coordonnées ne nous avaient pas été communiquées, soit par refus de réponse par ces cabinets. Une autre façon de limiter ce biais a été par l'utilisation d'un même questionnaire, par téléphone et par courrier, le plus simple possible et testé au préalable sur des personnes n'appartenant pas au milieu médical.

Enfin, pour conforter les pistes de réflexion et répondre à l'objectif secondaire, un second questionnaire a été adressé aux médecins traitants dont les coordonnées nous avaient été fournies. 23 généralistes sont ainsi contactés et 10, près de la moitié, ont répondu, signe de leur intérêt pour ce sujet. Le nombre de réponses est bien sûr insuffisant pour permettre une généralisation, mais elles apportent des indications complémentaires intéressantes.

C. Résultats :

1. Nombre de réponses :

Le taux de non-réponse observé est élevé (61,70%), avec dans 22 cas une absence de retour du fait de l'impossibilité de joindre les personnes (adresses et numéros de téléphone n'étant plus valable). Pour ces derniers, ils peuvent avoir déménagé ou avoir été institutionnalisé, et alors avoir changé de médecin et/ou spécialiste avec le risque d'absence de suivi du traitement, voir être décédés. Dans la population générale, on peut aussi s'interroger sur ce qu'il est possible de faire en cas de perte de contact avec la personne pour faire suivre l'information d'une pathologie et d'un traitement.

2. Objectif principal :

Les réponses obtenues ont permis de mesurer chez les personnes inclues ayant reçu la première dose d'acide zolédronique, un niveau d'observance de la deuxième injection de 64,29%.

a. Autres études concernant l'observance pour l'acide zolédronique :

Il convient de mettre ces chiffres en perspective avec les résultats relevés avec les autres études ou publications sorties récemment sur ce même sujet.

Tout d'abord, une étude taïwanaise (42) est sortie en février 2016. Elle est unicentrique, rétrospective et observationnelle :

- Elle porte sur une population de 154 adultes ostéoporotiques qui avaient déjà reçu une dose d'acide zolédronique entre janvier 2008 et décembre 2011.
- Elle consiste à suivre, en situation de vie réelle et au long cours, l'observance de ce traitement. Les autres éléments suivis étaient l'évolution de la densité minérale

osseuse, l'incidence de nouvelle(s) fracture(s), les modifications du dosage sanguin de béta-C-telopeptide, l'adhérence au traitement et la survenue d'effets secondaires.

- Sur le plan de l'observance, le temps d'exposition moyen était de 29,5 mois (+/- 15,5) avec 15,6% des patients n'ayant eu qu'une dose, 36,4% que deux, 31,2% que trois et 11,7% que quatre.

Elle relève donc un taux d'observance de 85% environ à 24 mois chez des patients ayant tous eux au moins une prise. Ce taux est bien meilleur que celui retrouvé dans notre étude (64,29%). Plusieurs éléments peuvent contribuer à cet écart :

- elle concerne une population asiatique et les résultats ne sont pas forcément transposables à une population française.
- la population étudiée n'est pas la même en terme de critères d'inclusion, puisqu'elle inclut les patients ostéoporotiques sans fracture.
- la moyenne d'âge est plus basse (77,1 ans contre 84).

Notre taux se rapproche d'avantage de celui d'une étude américaine datant de 2012 (41) qui comparait l'observance pour l'acide zolédronique à celle pour l'ibandronate intra-veineux :

- elle portait sur un échantillon de personnes choisit aléatoirement parmi les patients pris en charge dans un centre d'assurance maladie entre 2005 et 2009.
- elle relève le nombre de jour de couverture médicamenteuse dans les 18 mois suite à la première injection soit d'acide zolédronique, soit d'ibandronate.
- elle montre que 32% des personnes inclues n'avaient pas réalisées la deuxième perfusion d'acide zolédronique.
- elle montre également une meilleure couverture médicamenteuse à 18 mois sous acide zolédronique (61%) que sous ibandronate (43%).

Dans notre étude, 35,71% de ceux ayant fait la première injection n'avait pas fait la seconde. Les deux taux sont donc proches. Pour autant, il convient de noter que, là aussi, la population diffère : les patients peuvent avoir une ostéoporose fracturaire ou non, ils vivent aux États-Unis et le système de santé n'est pas le même.

b. Comparaison aux autres traitements anti-ostéoporotiques :

Il n'est pas possible de comparer les résultats de l'étude avec ceux retrouvés dans la littérature concernant d'autres traitements, méthodes et populations différant. Il est par contre intéressant de voir la tendance qui se dégage :

- la méta-analyse de Kothawal publiée en 2007 comparait 24 études de 1990 à 2006 et retrouvait que le traitement anti-ostéoporotique est poursuivi dans 42% des cas entre 13 à 24 mois. (30)
- plus récemment, une étude italienne d'avril 2016 montre que pour l'alendronate (associé ou non à du calciferol) et le risendronate, l'observance est de 54% à 6 mois, 46% à 1 an et 33% à 3 ans. (45)
- une étude suisse (46) met en évidence, après revue de la littérature, une observance des bisphosphonates oraux à 12 mois entre 30 à 60% et à 24 mois entre 16 et 46%. La même étude, par une approche observationnelle cette fois, et chez des patients ayant déjà eu une dose, a retrouvé une observance pour le dénosumab de 83% à 12 mois, 69% à 18 mois et 62% à 24 mois.

Il semble que l'utilisation de l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose, par rapport à d'autres traitements, pourrait permettre d'avoir une observance similaire (dénosumab) sinon meilleure (bisphosphonates oraux, alendronate, risendronate). Il est à noter que, contrairement à ces autres anti-ostéoporotiques, l'acide zolédronique à un effet qui s'étend au-delà de la date de réalisation de la perfusion suivante. Ainsi, une étude de 2013

a montré que comparativement à un placebo, 3 ans après une dose unique d'acide zolédronique la densité minérale osseuse au niveau du col du fémur était augmentée de 3,7%. (47)

Cette étude montre donc qu'à deux ans, l'acide zolédronique a une observance certes insuffisant mais a priori meilleure que celles observées dans la littérature pour les autres molécules anti-ostéoporotiques. En complément, d'autres études réalisées de façon totalement indépendante obtiennent des taux d'observance meilleurs ou du même ordre de grandeur pour la réalisation de la seconde injection d'acide zolédronique. Même si les populations diffèrent, de même que les modes opératoires, cette convergence conforte les résultats de la présente étude.

3. Objectif secondaire:

Cette étude a en parallèle fait le point sur les raisons de non observance des patients. Il a pu ainsi être mis en évidence un certain nombre de critères et donc de pistes.

a. Critères d'observance :

- *Les patients :*

Les réponses au questionnaire envoyé aux patients indiquent clairement les raisons de leur non-observance. Les principaux critères influençant l'observance observés sont :

- l'information : selon les cas, le traitement peut être perçu comme facultatif (perdu au milieu d'autres traitements plus importants) ou inefficace (déception devant l'absence d'une amélioration clinique).
- l'influence du médecin traitant : son avis conditionne souvent la poursuite ou non du traitement. Cette influence est notamment visible dans deux des cas de cette étude. Le premier s'est retourné vers son généraliste pour remplir le questionnaire (il suivait le traitement). Le second a refusé de répondre sur l'avis de son médecin.

- *Les médecins généralistes :*

On l'a vu, le généraliste joue un rôle influent dans l'observance et l'enquête pratiquée auprès de quelques-uns d'entre eux est riche d'enseignements :

- ils sont conscients de leur rôle dans l'observance (informer, prise des traitements),
- l'éducation leur semble particulièrement importante,
- il semble y avoir un avis disparate sur cette molécule en termes d'observance.

- *Les facteurs d'observance :*

Au terme de ce travail, entre les éléments apportés par la littérature et les réponses aux questionnaires, il ressort un certain nombre de facteurs influençant l'observance d'un traitement.

- Concernant tous les traitements anti-ostéoporotiques :
  - une expression de la maladie par ses complications, les fractures, comme c'était le cas pour les personnes inclues dans cette étude. Tant qu'elles ne surviennent pas, l'évolution de la maladie n'est pas perçue,
  - l'absence d'amélioration clinique suite à la prise des traitements, dont le rôle est de diminuer le risque de fracture, sans le supprimer totalement,
  - l'existence d'effets indésirables,
  - une mauvaise opinion des soignants sur ces traitements,
  - des troubles cognitifs (oubli d'une prise, oubli du médicament...).
- Concernant l'acide zolédronique :
  - des difficultés à perfuser,
  - des difficultés de compréhension du traitement proprement dit: comment une prise annuelle peut-elle suffire ?

- un délai de un an entre deux prises rendant nécessaire une bonne coordination des différents acteurs de soins (infirmiers, spécialistes, généralistes) afin d'éviter les oublis,
- les effets indésirables de cette molécule, dont l'autorisation de mise sur le marché pour l'ostéoporose a été obtenue plus récemment que pour les autres anti-ostéoporotiques, qui ont tendance à inquiéter, bien que les plus graves soient très rares et communs pour beaucoup aux autres traitements (ostéonécrose de la mâchoire...).

Un certain nombre de ces facteurs s'applique donc à tous les traitements de l'ostéoporose, et les pistes de réflexion qu'ils engendrent également. D'autres sont spécifiques à l'acide zolédronique, et il s'avère que certains avantages, comme le délai de un an entre chaque injection, peut également se révéler un handicap s'il n'y a pas synchronisation des acteurs de santé.

b. Pistes d'amélioration :

Tout d'abord, rappelons que l'étude porte sur l'observance d'un traitement ciblant une pathologie : l'ostéoporose. Les enjeux de celle-ci concernent des millions de Français, avec une morbi-mordidité majeur et des coûts se chiffrant en milliards. C'est donc un vrai problème de santé publique. Les pistes d'améliorations sont à mettre en perspective avec les enjeux. Certaines des pistes seront propres à l'acide zolédronique, d'autres communes aux autres traitements anti-ostéoporotiques.

Concernant l'acide zolédronique :

- Ce traitement semble améliorer l'observance par rapport à d'autres à prises plus rapprochées. Il serait intéressant de réaliser des études complémentaires pour observer l'observance sur les 5 ans de traitements et pour la comparer à celles des

autres molécules. En effet, si les résultats de cette étude se confirmait, et à condition de suivre les recommandations concernant sa prise, l'acide zolédronique serait à privilégier.

- Une action primordiale à réaliser pour cette molécule est le rappel de la prise suivante. De nombreux acteurs peuvent intervenir. Il y a le spécialiste, le généraliste, les infirmiers mais aussi la famille si elle est au courant. Aujourd'hui, la sécurité sociale adresse directement aux assurés des informations concernant des dépistages à réaliser (cancer du côlon, du sein...). Il pourrait s'envisager un système similaire pour les traitements à prises espacées où elle pourrait rappeler au patient de solliciter son médecin. Cela serait particulièrement intéressant en cas de déménagement ou institutionnalisation, donc le plus souvent de changement des soignants, la sécurité sociale pouvant suivre les changements d'adresses. Cela éviterait les oublis, mais aussi les doubles perfusions.

De façon plus générale :

- La prise en charge de l'ostéoporose doit être un travail d'équipe entre les différents acteurs de santé intervenant.
- Il est nécessaire d'éduquer les patients, et s'ils sont d'accord, leurs proches. Cette éducation peut être le résultat d'actions concertées et complémentaires. Elle passe par un échange avec le médecin (spécialiste et/ou généraliste), avec réponse aux questions et vérification de la compréhension. Des documents simples et didactiques de type flyers expliquant la maladie, ses traitements et les enjeux peuvent être élaborés et distribués. Des sites internet existent déjà (48) (49) (50) mais de qualités inégales et des sites en particulier peuvent être conseillé. C'est d'ailleurs ce que fait le site de la Société Française de rhumatologie (51) quand elle oriente vers le GRIO

(Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) (52). Enfin, cette éducation peut être beaucoup plus large par des campagnes d'information nationales.

V. Conclusion :

L'ostéoporose est une ostéopathie fragilisante de prévalence élevée, et en hausse avec le vieillissement de la population. Ses complications fracturaires occasionnent une lourde morbi-mortalité et un coût économique lourd. Cela fait de cette pathologie un problème de santé publique majeure. Pour les personnes atteintes, le traitement vise donc à diminuer le risque fracturaire. Il repose sur trois éléments clés : des règles hygiéno-diététiques (activité physique, limiter les chutes...), une correction des carences vitamino-calciques et des traitements anti-ostéoporotiques. Le choix de la prise en charge est adapté à chaque patient selon l'étiologie de l'ostéoporose, la survenue de fracture(s), les facteurs de risque et l'ostéodensitométrie. Des scores aident à la décision, tel que le FRAX qui détermine le risque statistique de fracture à 10 ans d'une personne donnée.

En cas de mise sous anti-ostéoporotiques, l'efficacité du traitement est dépendante de la molécule elle-même mais également de l'observance. Si elle est insuffisante, le patient n'est pas protégé. Donc un des enjeux de la prise en charge des patients est d'obtenir une bonne observance. Cette étude rétrospective et observationnelle, réalisée en situation de vie réelle a montré quant à elle qu'un médicament se prenant une fois par an, l'acide zolédronique, à un niveau d'observance de 64,29% à deux ans une fois le traitement débuté. Les raisons de non-observance étaient : un arrêt ou changement sur conseil de soignants, un manque d'information, des effets indésirables, l'absence de bénéfice ressenti, des troubles cognitifs.

Le niveau d'observance observé semble similaire à celui du dénosumab et meilleur que ceux des autres anti-ostéoporotiques retrouvés dans la littérature. Un traitement annuel apparaît donc un bon moyen d'améliorer l'observance, donc de diminuer le risque de fracture(s). Mais ce n'est pas suffisant et d'autres mesures doivent être prises, telles que l'éducation du patient et de son entourage, la coordination entre les différents acteurs du soin et un rappel des dates

de réalisation des doses ultérieures. Certaines de ces mesures sont applicables à tous les anti-ostéoporotiques, d'autres (le rappel des doses) à ceux dont les prises sont espacées à très espacées.

Le médecin généraliste a un rôle important à jouer, que ce soit comme prescripteur ou en intervenant dans l'éducation et l'observance. Il voit en effet régulièrement le patient et est donc un interlocuteur privilégié, à la fois pour reprendre les informations avec lui, s'assurer de sa compréhension et répondre à ses questions. Il peut rappeler les échéances de traitement et faire le lien entre le patient et le spécialiste.

Annexes :

Annexe 1 : feuille de calcul Frax

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: France Nom/Identité:

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
   Âge: Date de Naissance: A: M: J:
2. Sexe ○ Masculin ○ Féminin
3. Poids (kg)
4. Taille (cm)
5. Fracture antérieure ◉ Non ○ Oui
6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. ◉ Non ○ Oui
7. Actuellement Fumeur ◉ Non ○ Oui
8. Glucocorticoïdes ◉ Non ○ Oui
9. Polyarthrite rhumatoide ◉ Non ○ Oui
10. Ostéoporose secondaire ◉ Non ○ Oui
11. Acool trois unités par jour ou plus ◉ Non ○ Oui
12. DMO du Col Fémoral (g/cm^2)

Choisissez BMD

Effacer Calculer

Facteurs de Risques

Pour les facteurs de risques cliniques, une réponse par oui ou par non est demandée. Si le champ est laissé blanc, alors une réponse "non" sera supposée. Voir aussi Notes sur les facteurs de risques.

Les facteurs de risques utilisés sont les suivants:

Âge	Le modèle accepte les âges entre 40 et 90 ans. Si des âges inférieurs à 40 ans ou supérieurs à 90 ans sont entrés, le programme calculera les probabilités à 40 et 90 ans respectivement.
Sexe	Masculin ou Féminin. Entrer ce qui est approprié.
Poids	Le poids doit être entré en kg.
Taille	La taille doit être entrée en cm.
Fracture antérieure	Une fracture précédente signifie plus précisément une fracture antérieure à l'âge adulte survenue spontanément, ou une fracture résultant d'un traumatisme qui, chez un individu en bonne santé, n'aurait pas provoqué une fracture. Entrer oui ou non (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Parents ayant eu une fracture de la hanche.	Demander s'il y a eu une fracture de la hanche chez la mère ou le père du patient. Entrer oui ou non.
Actuellement Fumeur	Entrez oui ou non selon que le patient fume actuellement du tabac. (voir aussi les notes sur les facteurs de risques)
Glucocorticoïdes	Entrer oui si le patient est exposé aux glucocorticoïdes oraux ou y a été exposé pendant plus de trois mois à une dose de prednisolone de 5 mg par jour ou plus (ou une dose équivalente d'autres glucocorticoïdes). (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Polyarthrite rhumatoide	Entrez oui si le patient a un diagnostic confirmé de polyarthrite rhumatoide. Autrement entrez non (voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Ostéoporose secondaire	Entrez oui si le patient a des pathologies fortement associées à l'ostéoporose. Ceci inclut le diabète de type 1 (insulino-dépendant), l'osteogenesis imperfecta chez l' adulte, l'hyperthyroïdisme de longue date non-traité, l'hypogonadisme ou la ménopause prématurée (inférieure à 45 ans). la malnutrition chronique, la malabsorption et les maladies chroniques du foie.
Acool trois unités par jour ou plus	Entrez oui si le patient prend 3 unités d'alcool par jour ou plus. Une unité d'alcool varie légèrement d'un pays à l'autre de 8 à 10 g d'alcool. C'est équivalent à un verre standard de bière (285 ml), une mesure unitaire de spiritueux (30 ml), un verre de vin de taille moyenne (120 ml), ou une mesure d'apéritif (60 ml)(voir aussi les notes sur les facteurs de risques).
Densité minérale osseuse (DMO)	La DMO du col fémoral est entrée soit en T-score, soit en Z-score. Chez les patients sans test DMO, le champ doit être laissé blanc (provided by Oregon Osteoporosis Center).

Notes sur les facteurs de risques

Fracture précédente

Une situation spéciale est créée par une histoire de fracture vertébrale antérieure. Une fracture détectée par une observation radiographique seule (une fracture vertébrale morphométrique) compte comme une fracture antérieure. Une fracture vertébrale clinique antérieure dont un patient souffre des conséquences, est un facteur de risques particulièrement fort. La probabilité de fracture calculée peut alors être sous-estimée. La probabilité de fracture peut aussi être sous-estimée en présence de fractures multiples.

Tabac, alcool, glucocorticoïdes

Ces facteurs de risques apparaissent avoir un effet dépendant de la dose. Plus élevée est l'exposition, plus grand est le risque. Ceci n'est pas pris en compte et l'analyse informatique suppose une exposition moyenne. Le jugement clinique doit être exercé pour des expositions faibles ou élevées.

Polyarthrite Rhumatoide (PR)

La PR est un facteur de risques de fractures. Cependant, l'arthrose n'est pas un facteur de risque et est, éventuellement, protectrice. Pour cette raison, on ne doit pas se fier à un rapport de "rhumatisme" par un patient à moins qu'il n'y ait une preuve clinique ou de laboratoire pour étayer le diagnostic.

Densité Minérale Osseuse (DMO)

La technologie et le site de référence sont la DXA au col fémoral. Les T-scores sont basés sur les valeurs de référence NHANES pour les femmes âgées entre 20 et 29 ans. Les mêmes valeurs absolues sont utilisées pour les hommes. Bien que le modèle soit construit pour la DMO au col fémoral, la mesure de la hanche totale est considérée équivalente pour prédire une fracture chez la femme.

Website Design Sheffield by Richlyn Systems

Annexe 2. Questionnaire aux patients

Service de Rhumatologie
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Service de Santé des Armées
69 avenue de Paris, 94300 Saint-Mandé
01-43-98-50-00

objet : étude sur l'observance de l'Acide Zolédronique (Aclasta)®.

Madame, Monsieur,

Vous présentez une ostéoporose compliquée de fracture(s) qui vous ont amenés à être hospitalisé dans notre service de rhumatologie.

Le service qui vous suit, vous a prescrit un traitement par Aclasta® (acide zolédronique) qui vous est administré en une perfusion annuelle pour une durée de 5 ans.

Afin d'améliorer votre prise en charge, nous conduisons une étude pour déterminer si ce traitement est le mieux adapté à votre situation.

Elle porte sur l'ensemble des patients ayant bénéficié de ce traitement et consiste en l'analyse de vos réponses au questionnaire ci-joint.

Ce questionnaire simple et anonyme est à nous retourner rempli dans l'enveloppe prévue à cet effet.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

En vous remerciant du temps que vous nous avez accordé, soyez assuré que vos réponses seront traitées avec la plus grande attention et contribueront à améliorer la prise en charge de votre pathologie.

Avec l'assurance de notre très sincère considération,

Questionnaire : observance de l'Aclasta°

Informations personnelles :

-Nom :

-Prénom :

-Date de naissance :

-Sexe :

☐ Femme

☐ Homme

Informations sur l'Ostéoporose :

-Type d'ostéoporose :

☐ostéoporose post-ménopausique

☐ostéoporose cortisonique (liée à la prise de corticoïdes)

☐ostéoporose endocrinienne (hyerthyroïdie, hperparathyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme)

☐ne sait pas

-Traitements anti-ostéoporotiques antérieurs à la prescription de l'Aclasta° :

☐oui

☐non

☐ne sait pas

☐si oui, lequel ?

Informations concernant la perfusion d'Aclasta° (acide zolédronique) :

-Première perfusion d'Aclasta° (acide zolédronique) réalisée (perfusion à 2 ans) :

☐oui

☐non

-Deuxième perfusion d'Aclasta® (acide zolédronique) réalisée (perfusion à 2 ans) :

☐ oui

☐ non

si oui :

par quel cabinet d'infirmière ? (avec les coordonnées si vous les avez)

à quelle date ?

si non : pour quelle raison ?

☐ Sur conseil d'un personnel soignant :

si oui, lequel ?

☐ Médecin traitant

☐ autre médecin

☐ infirmière

☐ autre

☐ Absence d'infirmière disponible pour réaliser l'injection :

☐ difficultés à être perfusé :

☐ traitement changé par le rhumatologue de ville qui vous suit :

☐ raison inconnue :

☐ autres, précisez :

Coordonnées de votre médecin traitant :

Commentaires libres :

Annexe 3. Questionnaire aux Médecins Généralistes.

Service de Rhumatologie
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Service de Santé des Armées
69 avenue de Paris, 94300 Saint-Mandé
01-43-98-50-00

objet : étude sur l'observance de l'Aclasta®.

Madame, Monsieur,

Vous suivez un des patients qui a été hospitalisé dans le service de rhumatologie pour une fracture ostéoporotique et pour lesquels nous avons initié un traitement par Aclasta®.

Nous réalisons actuellement une étude sur l'observance de la deuxième injection chez les patients ostéoporotiques, et nous nous intéressons également aux raisons faisant ou ne faisant pas prescrire l'Aclasta® aux médecins traitants de ces patients.

C'est pourquoi nous souhaitons vous poser quelques questions. Cela restera strictement anonyme, et vous pouvez vous retirez à tout moment si vous décider de participer.

En vous remerciant par avance.

1. **Concernant vos patients ostéoporotiques :**

   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

   b. Si non, assurez-vous le suivi et renouvellement des traitements anti-ostéoporotiques ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

2. **Concernant l'acide zolédronique :**

   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?

      – Prescription initiale : ☐

      – Renouvellement : ☐

   c. Si non, pour quelles raisons ?

3. **Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :**

   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

   c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?

      – Oui : ☐

      – Non : ☐

      – Pourquoi ?

Annexe 4. Résultats de l'étude Aclasta®

Âge (ans)	Sexe	Type d'ostéoporose**	Traitement antérieur	1ère injection	2ème injéction
87	Femme	1	Actonel	non	non
79	Homme	3	NSP	non	non
90	Femme	NSP*	0	oui	oui
77	Femme	1	Calci-vit D3	oui	oui
54	Homme	3	0	oui	oui
64	Femme	1	0	non	non
87	Femme	NSP	Fosavance	oui	non
85	Homme	3	NSP	oui	oui
87	Femme	1	Actonel	oui	oui
86	Femme	NSP	NSP	non	NSP
85	Femme	1	NSP	oui	oui
88	Femme	NSP	NSP	oui	oui
81	Homme	3	0	non	non
76	Femme	2	Actonel	oui	non
91	Femme	NSP	oui	oui	non
81	Homme	3	0	oui	oui
85	Homme	3	NSP	oui	non
92	Femme	NSP	0	oui	non
89	Femme	1	0	non	oui
77	Femme	2	0	oui	oui
78	Homme	3	NSP	oui	oui
84	Femme	NSP	Fosavance	oui	non
85	Femme	NSP	0	oui	non
84	Femme	NSP	oui	oui	non
85	Femme	1	oui	oui	non
91	Femme	NSP	0	oui	oui
85	Femme	NSP	0	oui	oui
87	Femme	2	0	oui	oui
66	Femme	1	0	oui	oui
90	Femme	7	0	oui	oui
90	Homme	3	0	non	non
101	Femme	1	Orocal	non	non
91	Homme	3	0	oui	oui
91	Femme	1	oui	oui	oui
77	Femme	2	Fosavance Protelos calci vit D3	oui	oui
98	Femme	1	Ranélate	oui	non

Légende :

- *NSP : ne sait pas.
- **Type d'ostéoporose :
  - 1 = post-ménopausique
  - 2 = cortisonique
  - 3 = masculine
  - 4 = alcoolique
  - 5 = TCA
  - 6 = chimiothérapie
  - 7 = hyperparathyroïdie
  - 0 = NSP
  - En gris : patiente exclue.

Annexe 5. Raisons de non réalisation de la deuxième perfusion.

1. Autre choix thérapeutique fait par le médecin traitant (Prolia®).
2. La première perfusion n'ayant apporté aucun soulagement, il n'a pas continué – ce qui était sans doute une erreur. Actuellement, il prends une ampoule d'uvedose tous les 2 mois – uvedose 100 000 UI.
3. Il n'y a pas eu de nouvelle prescription par le médecin généraliste.
4. Il a coché la case « sur conseil d'un personnel soignant : médecin traitant. »
5. Il n'a jamais pris d'aclasta®.
6. « Je n'ai pas faite la deuxième perfusion mais souhaiterais le faire, maintenant. Je vais reconsulter pour çà. »
7. Il prend du Fostéo® à la place, ayant refusé l'aclasta® car une amie a eu des problèmes après (s'est senti très mal).
8. Il ne se rappelle pas avoir eu de l'aclasta®.
9. Il a arrêté après la première prise, pour des contraintes de lieu (vit entre la France et l'Algérie).
10. Selon lui, le traitement contre l'ostéoporose est facultatif. Il ne s'est donc jamais traité.
11. Il ne se rappelle pas vraiment. Il a été hospitalisé pour des fractures vertébrales mais n'a jamais eu de perfusion en ville.
12. Il a arrêté de l'aclasta® du fait d'effets secondaires (maux de tête, châleur) et est passé au prolia®.
13. Sous calcium et vitamine D actuellement, il n'a pas refait de l'aclasta® car n'a pas eu de nouvelle prescription pour.
14. Il n'a pas fait la deuxième car il ne savait pas si il fallait ou quand.
15. Il ne sait pas pourquoi.
16. autres : Pas de raison stipulée.

Annexe 6. Réponses des Médecins Généralistes.

Réponse 1 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Oui***
   b. Assurez-vous le suivi et renouvellement des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      – ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      – ***Renouvellement***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      – ***Non***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
      – ***Oui***
   c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
      – ***Oui***
      – Pourquoi ? ***En raison de la possibilité que nous avons de voir les patientes régulièrement et de les sensibiliser au traitement et à l'hygiène de vie.***

Réponse 2 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Non***
   b. Assurez-vous le suivi et renouvellement des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      – ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      – ***Renouvellement***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      – ***Non***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?

- ***Oui***

c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
   - ***Oui***
   - Pourquoi ? ***C'est à nous que sont posées les questions sur les effets indésirables (les patients lisent la notice!). Et c'est nous qui avons le retour sur ce qu'il se passe. (Vu les délais de rendez-vous en rhumatologie !..).***

Réponse 3 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   b. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Non***
   c. Si non, pour quelles raisons ?
      - ***Rapport bénéfices-risques insuffisant.***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      - ***?***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
      - ***Oui : Toujours !***
   a. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
      - ***Oui***
      - Pourquoi ? ***Il le peut si son information médicale s'exonère de la publi-information de l'industrie pharmaceutique.... !***

Réponse 4 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      - ***Prescription initiale***
      - ***Renouvellement***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?

- ***Oui (mais en vrai, oui et non : çà dépend vraiment beaucoup des patients).***

b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
   - ***Oui : ++++***

c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
   - ***Oui : Mais c'est un rôle difficile.***

Réponse 5 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      - ***Renouvellement***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      - ***Oui***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
      - ***Oui***
   c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
      - Pourquoi ? ***Ni oui, ni non. Si le patient est sous aclasta®, c'est qu'il a fait un tassement ou une fracture donc est motivé. S'il suit un traitement oral, souvent il est mal toléré, et le patient l'arrête.***

Réponse 6 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Non***
   b. Assurez-vous le suivi et renouvellement des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Non***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Non***
   b. Si non, pour quelles raisons ?
      - ***Je laisse le soin au spécialiste rhumato de juger de l'opportunité de ce traitement.***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :

a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
   - ***Oui***
b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
   - ***Oui***
c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
   - ***Non***
   - Pourquoi ? ***Je ne suis pas assez compétent***.

Réponse 7 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Non***
   b. Si non, pour quelles raisons ?
      - ***Je laisse la prescription aux rhumatologues.***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      - ***Non : Je remarque qu'en général ils font 2 à 3 perfusions puis s'arrêtent.***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
      - ***Oui***
   c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
      - ***Oui***
      - Pourquoi ? ***Rappeler l'intérêt et la date du traitement.***

Réponse 8 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      - ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      - ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      - ***Renouvellement***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :

a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
   – ***Oui***
b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
   – ***Oui***
c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
   – ***Oui***

Réponse 9 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      – ***Non***
   b. Si non, pour quelles raisons ?
      – ***Le rhumato s'en charge...***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      – ***Bof***
   b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
      – ***Oui***
   c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
      – ***Bof***

Réponse 10 :

1. Concernant vos patients ostéoporotiques :
   a. Instaurez-vous des traitements anti-ostéoporotiques ?
      – ***Oui***
2. Concernant l'acide zolédronique :
   a. Vous arrive-t'il de le prescrire ?
      – ***Oui***
   b. Si oui, est-ce la prescription initiale ? Et/ou en renouvellement ?
      – ***Prescription initiale***
3. Concernant l'observance aux traitements anti-ostéoporotiques :
   a. Pensez-vous que du fait d'une unique perfusion par an pendant 5 ans l'acide zolédronique permettrait une meilleur observance ?
      – ***Oui***

b. Pensez-vous qu'une éducation du patient est particulièrement importante pour l'observance ?
   - ***Oui***
c. Pensez-vous que le médecin généraliste a un vrai rôle dans l'observance du patient à son traitement anti-ostéoporotique ?
   - ***Oui***

Bibliographie :

1. Haute Autorité de la Santé. Bon usage du médicament - Les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
2. Haute Autorité de la Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse juillet 2006. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf
3. N. Vilayphiou. Évaluation de la micro-architecture trabéculaire et des propriétés mécaniques osseuses in vivo chez l'humain par scanner périphérique à haute résolution : application clinique à l'ostéoporose. 15 décembre 2010. Thèse présentée devant l'université de Lyon.
4. Stavros C Manolagas. Birth and death of bone celles : basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocrine reviews. 2000;21(2):115-137.
5. Lawrence G Raisz. Pathogenesis of osteoporosis : concepts, conflicts, and prospects. The Journal of Clinical Investigation. Décembre 2005;n°12(115):3318-3325.
6. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013 8:136
7. Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan-from growth to senescence. Nat Rev Endocrinol. Sept 2015;11(9):513-521.
8. Wang H, Li C, Xiang Q, Xiong H, Zhou Y. Epidemiology of spinal fractures among the elderly in Chongqing, China. Injury. déc 2012;43(12):2109 16.
9. Mascret D. Ostéoporose : 165 000 hospitalisations par an. Le Figaro. 26/11/14.
10. Jun H-J, Kim K-J, Lee J-S, Yang S-H. Association between osteoporotic fractures and quality of life based on the Korean Community Health Survey of 2010. J Phys Ther Sci. oct 2015;27(10):3325 8.
11. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1999;9(6):469 75.
12. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. Calcif Tissue Int. avr 1993;52(4):269 72.
13. Briot K, Cortet B, et al. 2012 update of French Guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. Mai 2012;79(3):304-313.
14. Briot K, Cortet B, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Boin Spine. Décembre 2014;81(6):493-501.
15. Viprey M, Caillet P, Canat G, Jaglal S, Haesebaert J, Chapurlat R, et al. Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. PloS One. 2015;10(12):e0143842.

16. Alendronique Acide Alt 70 mg cp. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23278

17. Risédronate ALT 35 mg cpr. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28078

18. P. Kotian, A. Boloor, S. Sreenivasan. Study of adverse effect profile of parenteral zoledronic acid in female patients with osteoporosis. J Clin Diagn Res. Jan2016;10(1):OC04-6.

19. Acide Zolédronique BGA 5mg/100 mL Inj.Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=31179&info=CLASS

20. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. Ann Endocrinol. Déc 2015;76(6):650 7.

21. Prolia 60 mg/mL SOL INJ SER. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27403&info=CLASS

22. DM Black, PD Delmas, and al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The New England Journal of Medicine. May 2007;356(18):1809-1822.

23. KL Lyles, CS Colon-Emeric et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. New England Journal of Medicine. 2007;357:1799-1809.

24. Raloxifene BGA 60 mg cpr. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28847&info=CLASS

25. Forsteo 20 mcg/80microl sol inj stylo. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17122&info=CLASS

26. Protelos 2g granules sachet. Theriaque.org. http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19499&info=CLASS

27. Thèse pour le doctorat en médecine – Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines – Anandamanoharan Janini – soutenue le 14 juin 2012. Observance et médecin générale: peut-on dépister les problèmes d'observance chez les patients atteints de pathologies chroniques ?

28. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

29. Aurélien Lun, Damien Rouvière. Le médecin généraliste face à l'observance d'un traitement chronique : le modèle des antiagrégants plaquettaires. Human health and pathology. 2012. http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746661/document

30. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. Mayo Clin Proc. déc 2007;82(12):1493 501.

31. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V, Hendrychova T, Fuksa L, Holcova R, et al. Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1771 9.

32. Dombrovskiy VS, Rebrova O. Systematic review of compliance to bisphosphonates in patients with osteoporosis in Rct and Real practice. Value in Health. Nov 2015;18(7):A650.

33. Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. Osteoporos Int.2007;18(6):711-19

34. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. Am J Med. 2009;122(2 Suppl):S3-S13.

35. Siries ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to biphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women : relationship to vertebral and non-vertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006;81:1013-1022.

36. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assesment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone 2006;38:922-928.

37. van Boven JF, de Boer PT, Postma MJ, Vegter S. Persistence with osteo-porosis medications among newly treated osteoporotic patients. J Bone Miner Metab.2013;31(5):562-70

38. Lung-I Cheng, Emely Durden et al. Persistance and compliance with osteoporosis therapies among women in a commercially insured population in the united states. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. Sept 2015;21(9):824-833.

39. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with post-menopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005;21(9):1453-60.

40. Confavreux CB, Canoui-Poitrine F, Schott AM, Ambrosi V, Tainturier V, Chapurlat RD. Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. Eur J Endocrinol. 2012;166(4):735-41.

41. JR Curtis, H Yun, R Matthews, KG Saag and E Delzell. Adherence with intravenous Zolendronate and IV Ibandronate in the US Medicare Population. Arthritis Care Res. Juillet 2012;64(7):1054-1060.

42. Hsieh PC. Effectiveness and safety of zoledronic acid in the treatment of ostéoporosis. Orthopedics. Feb 2016;15:1-8.

43. L Bialé, C Glanowski, D Lechevalier, I Imbert, and F Banal. Perfusion d'acide zolédronique au domicile chez les patients ostéoporotiques : données d'observance après hospitalisation. Revue du rhumatisme 80S.2013:A321-322.

44. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. CIM-10 FR à usage PMSI. Bulletin officiel n°2015/9bis. http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf

45. Calabria, Cinconze, et al. Adherence to alendronic or risedronic acid treatment, combined or not to calcium and vitamin D, and related determinants in Italian patients with osteoporosis. Patient Prefer Adherence. 19 Avril 2016;10:523-30.

46. Karlsson L, Lundkvist J, et al. Persistence with denosumab and persistance with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis : a retrospective, observational study, and a meta-analysis. Osteoporos Int. 20015;26:2401-2411.

47. IR Reid, DM Black et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams.The Journal of Endocrinology and Metabolism. Février 2013;98(2):557-563.

48. Tout sur l'ostéoporose : http://www.tout-sur-osteoporose.fr/tout-savoir/m%C3%A9canisme-causes-et-sympt%C3%B4mes/quest-ce-que-lost%C3%A9oporose#.Vyyt4_mLRpg

49. Ameli.fr : http://www.ameli-sante.fr/osteoporose/definition-osteoporose.html

50. Passeportsanté.net : http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=osteoporose_pm

51. Société Française de Rhumatologie. G. Morlock, D.Perocheau. Ostéoporose.http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/osteoporose

52. GRIO – Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. http://www.grio.org/grandpublic.asp

Résumé en anglais :

Titre

Level of compliance of the second zoledronic acid injection at home in patients with osteoporosis complicated by fracture(s)

Résumé

Introduction : The management of osteoporosis, a public health challenge, passes among other things through anti-osteoporotic. Their effectiveness depends on their compliance, insufficient to this day. In the matter, the annual dose of zoledronic acid could be an improvement factor. This study aims to determine the level of compliance of the 2nd zoledronic acid injection in patients with osteoporosis with fractures. Are also sought non-compliance factors and the role of general practicioners.

Material and Method : 94 hospitalized patients from january 2012 to august 2013 in rheumatology at the hospital Begin and presenting osteoporosis with fracture for which zolderonic acid was prescribed to them at their exit received a questionnaire regarding taking this treatment at 1 and 2 years and specifying if need be the reasons for non-compliance. If they were designated, general practicioners received a second questionnaire.

Results : Of 35 responses, 80 % had the first infusion. Among them, 64,29 % achieved the second. Reasons for non-compliance : caregiver council, treatment deemed optional, poor understanding, side effects. 10 out of the 23 contacted general practicioners have responded. An annual dose as with the posology of zoledronic acid for 6 of them and patient education for all could improve compliance.

Conclusion : The observance of zoledronic acid seems superior to those of oral bisphosphonates and equal to that of denosumab reported in the literature. The improvement is insufficient, further action is to associate : patient education, coordination of different care actors and reminders of the following due date.

Key–words :

Osteoporosis – Adherence – Zoledronic Acid – General Practitioner

Permis d'imprimer :

VU :

Le Président de thèse
Université Paris Diderot Paris 7
Le Professeur Orcel

Date 24 juin 2016

Professeur Philippe ORCEL
Service de Rhumatologie - Centre Viggo Petersen
Pôle Appareil Locomoteur
Hôpital Lariboisière - AP-HP et Université Paris 7
2, rue Ambroise Paré - 75475 Paris cedex 10
Tél. : 01 49 95 88 25 - Fax : 01 49 95 86 31
philippe.orcel@lrb.aphp.fr

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen

Philippe RUSZNIEWSKI

Niveau d'observance
de la deuxième injection d'acide zolédronique 5 mg au domicile
chez des patients atteints d'ostéoporose compliquée de fracture(s)

Résumé :

Introduction : La prise en charge de l'ostéoporose, enjeu de santé publique, passe entre autre par des anti-ostéoporotiques. Leur efficacité dépend de leur observance, à ce jour insuffisante. En la matière, la prise annuelle de l'acide zolédronique pourrait être un facteur d'amélioration. Cette étude vise à déterminer le niveau d'observance de la 2ème injection d'acide zolédronique chez des patients avec une ostéoporose fracturaire. Sont également recherchés les facteurs de non-observance et le rôle des généralistes.

Matériel et Méthode : 94 patients hospitalisés de janvier 2012 à août 2013 en Rhumatologie à l'HIA Bégin et présentant une ostéoporose fracturaire pour laquelle de l'acide zolédronique leur a été prescrit à leur sortie ont reçu un questionnaire relatif à la prise de ce traitement à 1 et 2 ans et précisant les raisons de non-observance. S'ils étaient nommés, les généralistes recevaient un second questionnaire.

Résultats : sur 35 réponses, 80% ont fait la première dose. Parmi eux, 64,29% ont réalisé la deuxième. Raisons de non-observance : conseil du soignant, traitement jugé facultatif, mauvaise compréhension, effets indésirables. 10 des 23 généralistes contactés ont répondu. Un traitement annuel comme l'acide zolédronique pour 6 d'entre eux et l'éducation du patient pour tous pourraient améliorer l'observance.

Conclusion : L'observance de l'acide zolédronique semble supérieure à celles des bisphosphonates oraux et égale à celle du dénosumab indiquées dans la littérature. L'amélioration observée étant insuffisante, d'autres mesures sont à associer : éducation des patients, coordination des différents acteurs de soins et rappels des échéances suivantes.

Mots–clés :

Ostéoporose – Observance – Acide Zolédronique – Médecin Généraliste

UFR de Médecine Paris Diderot – Paris 7