

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019/TOU3/2061

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

OGAKI Sachiko

**ADHESION THERAPEUTIQUE AU DENOSUMAB
(PROLIA®) CHEZ LES PATIENTES SOUFFRANT DE
L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE**

Soutenue le 30 septembre 2019

Directeur de thèse : Professeur FARDELLONE Patrice

JURY

Président : Professeur CUSSAC Daniel
1er assesseur : Docteur CHAMPANET Bernard
2ème assesseur : Docteur BARON Michel

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janvier 2019)

Remerciements

Je vous remercie, tout d'abord, Professeur Fardellone, de m'avoir proposé ce sujet passionnant, qui me servira tout au long de l'exercice de mon métier. Je vous remercie également pour vos conseils adéquats, votre patience et pour m'avoir consacré du temps et de l'énergie malgré votre emploi du temps chargé. J'apprécie également votre disponibilité et nos échanges amicaux.

Je vous remercie, Professeur Cussac, d'avoir accepté de devenir le Président de ma thèse. La spontanéité de vos réponses comme vos remarques pertinentes m'ont aidé à progresser dans mon travail. Je vous remercie aussi pour votre souplesse et votre disponibilité malgré vos responsabilités par ailleurs.

Je vous remercie, Monsieur Champanet, d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Depuis le temps de mon stage de sixième année, vous m'avez appris et fourni des conseils spécifiques à l'exercice du travail de pharmacien d'officine. Je vous remercie pour votre patience et votre soutien.

Je te remercie, Michel, d'avoir soutenu ma démarche, en relisant et corrigeant tout mon travail. Ton aide pertinente m'a donné un coup de pouce et m'a permis de finaliser mon travail. Merci pour ta disponibilité et d'avoir été là pour moi.

Je te remercie, Nadine, pour ton aide précieuse.

Je remercie mes parents d'avoir été présents pour moi et d'avoir soutenu mes démarches malgré les distances parcourues. Sans votre soutien, je n'aurais pas pu réaliser la moindre de mes réussites. Vos remarques et vos paroles m'ont toujours donné les forces en moi. Je vous aime et j'espère pouvoir rester aussi disponible voir davantage pour vous.

Je remercie mes amis du Japon et de toute la France, de Lyon jusqu'à Toulouse et Albi, en passant par Amiens, d'avoir été là pour moi, de m'avoir aidé durant mes études de pharmacie. Nos discussions et vos présences m'ont permis de tenir et de passer des moments agréables et inoubliables. Nous avons bien rigolé ensemble.

Je remercie enfin ma petite famille, Maël et mes enfants. Vous avez été toujours là pour moi, malgré nos « droite à gauche » de la vie quotidienne. Vous avez été extrêmement patients et avez montré compréhension vis-à-vis de mes démarches. Maël, sans ta présence, je n'aurais pas pu finaliser mon travail de thèse, ton soutien au quotidien était indispensable. Je te remercie de tes aides et je t'aime. Mes petits, votre maman n'arrête pas de courir mais elle sera, j'espère, bientôt plus disponible pour vous. Merci de vos présences. Je vous aime.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	6
Sommaire des figures et tableaux.....	9
Liste des abréviations	11
Introduction.....	13
Partie I. Adhésion thérapeutique : déterminants et états des lieux	16
I_1. L'évaluation de l'adhésion thérapeutique..	17
I_1.1. La définition des termes	17
I_1.2. Les modalités d'évaluation de l'adhésion : méthodes directes et indirectes	19
I_1.3. Les questionnaires utilisés dans l'évaluation de l'adhésion thérapeutique	20
I_1.4. Les questionnaires spécifiques à l'évaluation de l'adhésion aux traitements de l'ostéoporose.....	22
I_1.5. Les modes d'expression de l'adhésion	23
I_2. Les dimensions et facteurs déterminants l'adhésion.....	24
I_2.1. Les facteurs déterminants l'adhésion thérapeutique	25
I_2.2. Les moments clés de la détermination de l'adhésion	27
I_3. Les adhésions thérapeutiques dans les traitements des pathologies chroniques.....	28
I_4. L'adhésion dans les traitements de l'ostéoporose.....	30
I_4.1. L'adhésion thérapeutique selon les classes thérapeutiques : bisphosphonates et les autres classes thérapeutiques	30
I_4.2. Différents comportements par rapport à l'adhésion selon l'expérience thérapeutique....	31
I_4.3. Les relations entre les degrés d'adhésion et les risques fracturaires	32
I_4.4. Les facteurs déterminants l'adhésion spécifiques aux anti-ostéoporotiques.....	33
I_4.5. Etudes portant sur l'adhésion au dénosumab	35
Partie II. Ostéoporose et prise en charge médicale	39
II_1. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques	40
II_1.1. Caractéristiques des fractures ostéoporotiques	41
II_1.2. Les incidences des fractures ostéoporotiques	44
II_2. Physiopathologie de l'ostéoporose	49
II_2.1. Fonctions et organisation des tissus osseux.....	49
II_2.2. Mécanismes de l'acquisition et de la perte osseuse	52

II_2.3. Les fonctions métaboliques assurées par les tissus osseux	56
II_3. La pose du diagnostic et le suivi de l'ostéoporose	60
II_3.1. Analyse des facteurs de risque fracturaire et de chute	61
II_3.2. Pratique de la densitométrie osseuse.....	63
II_3.3. Les outils de diagnostic et du suivi médical de l'ostéoporose : FRAX et marqueurs biologiques du remodelage osseux.....	67
II_3.4. Diagnostic différentiel et principes de prise en charge de la maladie	68
II_4. Médicaments utilisés dans la prise en charge de la maladie de l'ostéoporose	70
II_4.1. Mesures générales pharmacologiques : supplémentation vitamino-calcique	70
II_4.2. Médicaments spécifiques anti-ostéoporotiques.....	71
II_4.3. Séquences thérapeutiques recommandées selon les antécédents et les contre-indications	79
Partie III. Enquête de terrain sur l'adhésion thérapeutique	82
III_1. Méthodologies d'enquête	83
III_1.1. Rédaction du questionnaire d'enquête.....	83
III_1.2. Recrutement des patientes	84
III_1.3. Réalisation de l'entretien	84
III_1.4. Traitement des données d'entretien et analyse	86
III_2. Résultats et l'analyse de l'enquête.	87
III_2.1. Évaluation de l'objectif primaire de mon enquête : le degré de l'adhésion thérapeutique au PROLIA® et sa tolérance	87
III_2.2. Evaluation de l'objectif secondaire de notre enquête : le respect de l'indication remboursable du PROLIA®	95
III_2.3. Résultats concernant les contextes de la prescription et la prise en charge par le PROLIA®	98
III_2.4. Analyse des discours de nos patientes : les représentations sur le PROLIA® et sur les médicaments anti-ostéoporotiques.....	102
III_3. Résultats de l'analyse de la corrélation.....	108
III_4. Résultats sur les paramètres concernant les caractéristiques des patientes dans la prise en charge de l'ostéoporose.....	111
III_4.1. Antécédents médicaux des patientes	111
III_4.2. La prise de laitages, le suivi dentaire et les facteurs de risque à l'ostéoporose	112
III_4.3. La prise en charge médicale de l'ostéoporose	115
Conclusion	119

Bibliographie	122
Documents annexes	130
Annexe 1. Exemple du questionnaire BMQ dans l'asthme et sa version française	131
Annexe 2. L'outil FRAX.....	133
Annexe 3. Questionnaire calcique.....	134
Annexe 4. Notice concernant les effets indésirables de fractures à l'arrêt de traitement par PROLIA®	136
Annexe 5. Questionnaire Adhésion au Prolia.....	138
Annexe 6. Questionnaire concernant le Prolia	142
Annexe 7. Complément de résultats de mon enquête	148
Annexe 8. Complément de l'étude de corrélation issue de mon enquête	150

Sommaire des figures et tableaux

Figure 1. Schématisation des principales composantes de l'adhésion	19
Tableau 1. Questionnaire de Morisky à 8 questions	21
Figure 2. Les cinq dimensions de l'adhésion	24
Figure 3. Théorie sociocognitive.....	25
Figure 4. Persistance à un anti-ostéoporotique	32
Figure 5. Persistance et l'adhésion au dénosumab à 12 mois après l'observation	36
Figure 6. La diminution de l'adhésion selon la molécule et le temps	37
Figure 7. Niveaux de satisfaction lié au traitement, évalué grâce au questionnaire TSQM	38
Figure 8. Altération des micro-structures osseuses	40
Figure 9. Incidences fracturaires selon le sexe et la tranche d'âge.....	44
Figure 10. Différenciations ostéoblastiques et ostéoclastiques	50
Figure 11. Quatre étapes du remodelage osseux	51
Figure 12. Evolution de la masse osseuse selon l'âge.....	53
Figure 13. Déterminants des pics de la masse osseuse	53
Figure 14. Intrication des différents éléments dans l'activation des ostéoclastes	55
Figure 15. Flux calcique chez un adulte dans des conditions non-pathologiques	58
Figure 16. Mécanismes d'adaptation à une diminution de la calcémie.....	58
Figure 17. Risque relatif de fracture après l'évènement.....	62
Figure 18. Représentation schématique du T-Score et du Z-Score.....	66
Figure 19. Seuil d'intervention thérapeutique en fonction de l'âge et des risques fracturaires à 10 ans	67
Figure 20. Les structures chimiques du Pyrophosphate et du Bisphosphonate	73
Figure 21. Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose pos-ménopausique	81
Figure 22. Répartition des profils d'adhésion	89
Figure 23. Résultats de l'adhésion au PROLIA®	92
Figure 24. Tolérance au PROLIA®	93
Figure 25. Répartition de l'intolérance au PROLIA®	94
Figure 26. Motifs d'arrêt du PROLIA®	95
Figure 27. Répartition des patientes sous PROLIA® selon un antécédent fracturaire.....	96
Figure 28. Les motifs justifiant l'initiation du PROLIA® parmi les non-fracturées	97
Figure 29. Les motifs d'initiation du PROLIA®	98

Figure 30. La nature d'un professionnel procédant l'injection du PROLIA®	99
Figure 31. Evaluation du bénéfice thérapeutique du PROLIA®	100
Figure 32. Les satisfactions ou préférences au choix thérapeutique.....	101
Figure 33. Manifestation des craintes ou doutes avec la prise de PROLIA®	102
Figure 34. Antécédents des patientes sous PROLIA®	111
Figure 35. Nombre des médicaments en dehors des anti-ostéoporotiques pris par les patientes....	112
Figure 36. Nombre du laitage consommé quotidiennement par les patientes	113
Figure 37. L'âge de la survenue de la ménopause de nos patientes	114
Figure 38. Modalités de découverte de l'ostéoporose chez les patientes.....	115
Figure 39. La nature du premier anti-ostéoporotique reçu par les patientes	116
Figure 40. Adhésion au traitement précédant le PROLIA®	117

Liste des abréviations

- AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- BMU : *Basic Multicellular Unit*
- CFU-GM : *Colony forming Unit -Granulocyte Macrophage*
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- DPD: Désoxypyridinoline
- DRESS : *Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms*
- DXA : *Dual X-ray Absorptiometry*
- FdR : Facteur de Risque
- FESF : Fractures de l'Extrémité Supérieure du Fémur
- FRAX : *FRacture Assessement tool*
- GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- HTA : Hypertension Artérielle
- IN : *Interleukine*
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- LEC : Liquide Extra-Cellulaire
- M-CSF: *Macrophage-Colony Stimulating Factor*
- MCR : *Medication Coverage Ratio*

- MPR : *Medication Possession Ratio*
- NFκB : *Nuclear Factor-kappaB*
- OMS : *Organisation Mondiale de la Santé (équivalent de WHO : World Health Organisation)*
- OPG : *Ostéoprotégérine*
- PAO: *Phosphatase Alcaline Osseuse*
- PINP : *Procollagene type I N-terminal Propeptide*
- PTH : *Parathormone*
- RANK/RANKL : *Receptor Activator of Nuclear Factor κ (kappa)-B / RANK Ligand*
- RR : *Risque Relatif*
- SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*
- TGF-β : *Transforming Growth Factor-β*
- THM : *Traitement Hormonal de la ménopause*
- THS : *Traitement Hormonal de la Substitution*
- TNFα : *Tumor Necrosis Factor*

Introduction

Introduction

L'enjeu de la réduction des inégalités de santé occupe de plus en plus une place importante. L'apparition des Plans Cancer, ainsi que la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), reflètent la volonté politique d'améliorer à la fois l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge médicale.

L'un des objectifs de ces mesures, toujours dans une perspective de recherche de qualité et d'efficacité de la prise en charge, est de positionner les patients comme acteur central. Les programmes d'ETP (Education Thérapeutique des Patients) font partie intégrante de cette démarche, dans laquelle les patients sont invités à mieux connaître et maîtriser leur maladie.

L'étude de l'adhésion thérapeutique des patients s'inscrit dans cette tentative de placer le regard sur les comportements en matière de prise médicamenteuse des patients. Comprendre les motifs sous-tendant le choix de la prise ou, au contraire, de la non-prise d'un traitement de fond permet de réfléchir et d'identifier les façons dont on peut intervenir sur l'amélioration de l'adhésion thérapeutique. L'adhésion conditionne l'efficacité thérapeutique attendue. Sans prise régulière d'un traitement de fond, on peut difficilement s'attendre à une progression favorable de la maladie.

Il est, par ailleurs, au cœur de nos métiers de favoriser l'adhésion thérapeutique auprès des patients. Comprendre les raisons pour lesquelles ces derniers n'adhèrent plus à leur médication me paraît alors essentiel dans l'exercice du métier de pharmacien.

C'est avec ces motivations qu'il m'est apparu essentiel d'étudier l'adhésion thérapeutique. Dans cette perspective, la maladie de l'ostéoporose a semblé d'autant plus adaptée qu'elle fait difficilement ressentir sa présence. L'intérêt de suivre un traitement paraît, dans ce contexte, moins évident pour les patients. Le niveau d'adhésion thérapeutique aux anti-ostéoporotiques s'avère, en effet, particulièrement faible. En plus de l'invisibilité de la maladie, les modalités de prise que requièrent la prise des bisphosphonates, chefs de file des anti-ostéoporotiques, participent le plus souvent à décourager la continuité de la prise des traitements de fond.

Mes problématiques sont les suivantes : quels sont les degrés d'adhésion des patientes ostéoporotiques post-ménopausiques au PROLIA® (déno-sumab) ? Quels sont les motivations et ressentis exprimés par nos patientes au sujet de leur prise médicamenteuse ?

Nous partons de l'hypothèse selon laquelle les degrés d'adhésion au PROLIA® s'avèrent élevés par rapport à d'autres médicaments anti-ostéoporotiques. Les raisons pour lesquelles le recours à ce médicament récent peut favoriser l'adhésion thérapeutique sont de plusieurs ordres.

La forme galénique de ce produit, tout d'abord, à injection sous-cutanée, pourrait avoir un impact sur le niveau de l'observance. Une injection, de par la rareté de son exécution et les spécificités de sa voie d'administration, pourrait donner l'apparence d'une plus grande

efficacité thérapeutique et faciliter son observance. L'administration de ce produit nécessite, par ailleurs, le contact avec un professionnel de santé. Cet « accompagnement » par un professionnel pourrait inciter les patientes à se maintenir dans un processus de prise médicamenteuse sur la durée.

Sa fréquence d'administration, par ailleurs, réduite au rythme d'une seule injection tous les 6 mois, peut paraître moins contraignante pour les patientes et notamment pour celles qui sont polymédiquées.

Il s'agit, dans mon enquête, d'apprécier, comme premier objectif, les degrés d'adhésion thérapeutique au PROLIA®, ainsi que sa tolérance. Nous évaluerons, comme objectif secondaire, le respect de son indication remboursable.

Pour ce faire, nous analyserons, tout d'abord, les différents travaux réalisés sur le sujet de l'adhésion thérapeutique (Partie I). Nous exposons, ensuite, les caractéristiques de la pathologie de l'ostéoporose ainsi que sa prise en charge (Partie II). Nous détaillerons, enfin, les résultats de l'enquête que j'ai menée auprès des patientes ostéoporotiques (Partie III).

Partie I.

Adhésion thérapeutique : déterminants et états des lieux

Partie I. Adhésion thérapeutique : déterminants et états des lieux

De nombreuses études ont été réalisées aujourd'hui sur le thème de l'adhésion thérapeutique, reflétant un intérêt croissant sur ce sujet. Ces travaux s'intéressent le plus souvent aux facteurs intervenants positivement ou négativement sur les degrés d'adhésion. Leurs résultats convergent, soulignant le phénomène de l'adhésion suboptimale et la présence de facteurs divergents dans sa compréhension.

Dans cette première partie, nous verrons, dans un premier temps, les méthodes d'évaluation de l'adhésion qui sont employées dans les différents travaux (I_1). Nous illustrerons, dans un deuxième temps, les dimensions, ainsi que les facteurs déterminants de l'adhésion (I_2). Après avoir vu une synthèse rapide de l'état des lieux sur la question de l'adhésion, abordée dans deux pathologies chroniques (I_3), nous illustrerons, enfin, les caractéristiques de l'adhésion thérapeutique aux médicaments anti-ostéoporotiques (I_4).

I_1. L'évaluation de l'adhésion thérapeutique

La lecture des différents travaux portant sur la question de l'adhésion permet de nous rendre compte de l'existence de différentes notions, ainsi que de la divergence de leurs définitions. Les termes de l'observance, de la compliance, de la persistance, de la concordance, de la maintenance, de l'implémentation, ou encore, de l'adhésion sont retrouvés dans ces littératures.

I_1.1. La définition des termes

Les définitions des termes utilisés dans les travaux ne sont pas toujours concordantes. L'une ou l'autre peut se chevaucher, voire parfois même s'inverser.

C'est, d'abord, la notion de l'observance thérapeutique qui est la plus couramment employée dans les travaux sur l'adhésion thérapeutique. Il s'agit du degré d'adéquation entre ce qui a été prescrit par un professionnel de santé et ce qui a été réalisé par un patient¹. Pour d'autres auteurs, l'observance correspond au respect de la posologie de traitement comme prescrit, et ce sur une durée prévue².

La notion de la « compliance », ensuite, a été et continue à être utilisée pour décrire de près la même dimension que décrit l'observance. Ce terme commence, cependant, à décliner au

1 Selon Morris et Schultz, l'observance consiste en « Degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime prescrit, l'exercice ou la prise de médicament ». cf. LAMOUREUX A. et al., « Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? », *Revue des Maladies Respiratoires*, 2005, vol. 22, p.32.

2 GUENETTE L., GUILLAUMIE L. et MOISAN J., « L'adhésion au traitement médicamenteux, Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer », *Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique*, octobre 2011, p.1.

profit de celui de l'observance. Le terme de la compliance en français sous-entend, en effet, une idée de la soumission à la décision par le corps médical³. Cette idée devient, par conséquent, en décalage avec les progrès qu'ont fait les travaux sur la question. L'idée, en effet, de la nécessité de prendre en compte les souhaits et modes de vie des patients dans le choix thérapeutique, est de plus en plus mise en avant. La dimension du renforcement de l'autonomie des patients dans la prise en charge de leur propre pathologie est aussi de plus en plus encouragée. La prise en importance d'une coopération⁴ commune entre le soignant et le soigné est traduite par l'émergence, par ailleurs, du terme de la « concordance ».

Le terme de la « persistance » s'intéresse, cette fois-ci, à la continuité et à la durée de la prise médicamenteuse. La persistance est mesurée sur une période précise. Le terme d'« implémentation » s'approche de celui d'observance, mais concerne plus particulièrement les patients « persistants »⁵.

L'observance, ou la compliance, et la persistance peuvent être étudiées, en outre, en termes de non-observance, ou non-compliance, et de non-persistance. La non-compliance se définit, comme on le verra par la suite, par le MPR (*Medication Possession Ratio*). Il s'agit de prendre moins de 80% de quantité des médicaments prescrits. La non-persistance se définit comme un écart de plus de 90 jours où n'a pas eu lieu la prise médicamenteuse⁶.

La notion de l'adhésion remplace, pour certains, celle de l'observance et regroupe, pour d'autres et ce, de plus en plus fréquemment, les différentes dimensions que comportent les notions qui viennent d'être décrites. L'adhésion à un traitement se définit habituellement par le « degré avec lequel le comportement de la personne coïncide avec les recommandations du professionnel de santé »⁷. Pour certains, l'adhésion thérapeutique intègre à la fois l'observance et la persistance⁸ (figure 1). Pour d'autres, l'adhésion se décompose en trois concepts ; en plus des deux (observance et persistance) qui viennent d'être cités, s'y rajoute la notion de l'acceptation du traitement.

³ LAMOUREUX A et al., *ibid.*, p.32.

⁴ STEGEMANN S. et al. "Adherence measurement systems and technology for medications in older patient populations", *European Geriatric Medicine*, vol.3, 2012, p.254.

⁵ L'implémentation décrit la façon dont le patient persistant gère et s'administre son traitement jour après jour. Cf. SCHNEIDER M-P. et al., « Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire », *Revue Médical Suisse*, vol.9, 2013, p.1032.

⁶ CAIROLI et al., « Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence », *International Journal of Women's Health*, 2015, vol.7, p.834.

⁷ GUENETTE L., MOISAN J. et GUILLAUMIE L., « L'adhésion au traitement médicamenteux ; Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer », *Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique*, oct. 2011, p.1.

⁸ AUBRY-ROZIER B. et LAMY O., « Adhésion thérapeutique et maladies chroniques : l'exemple de l'ostéoporose », *Revue Médicale Suisse*, 15 juin 2011, p.1316.

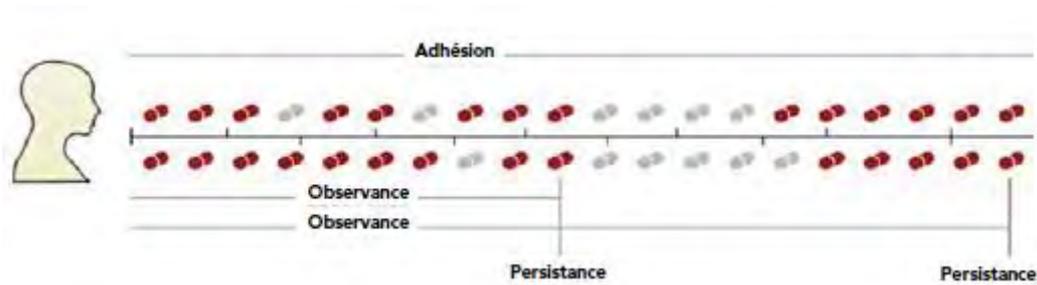


Figure 1. Schématisation des principales composantes de l'adhésion⁹

Un élargissement des champs d'interprétation de l'adhésion a été en outre proposé par plusieurs auteurs. L'adhésion thérapeutique ne devrait pas, selon Allenet, être considérée comme une finalité en soi, mais comme un indicateur d'adaptation du patient aux contraintes imposées par la maladie et son traitement¹⁰.

Pour les auteurs comme Lamouroux et al., les dimensions que comprend l'adhésion thérapeutique dépassent le simple cadre médical. Ils placent cette dernière comme l'interprétation d'un « rapport » médical et social, en perpétuelle évolution¹¹. Dans ce sens, l'adhésion thérapeutique intègre les points de vue subjectifs et intrinsèques des patients, les attitudes et les motivations de ces derniers vis-à-vis d'un choix thérapeutique qu'ils ont effectué en accord avec les recommandations des prescripteurs.

Selon leur degré d'adhésion, et ce en prenant en considération l'adéquation du moment de prise, six niveaux de l'adhésion sont aujourd'hui théorisés¹². Cela permet de nous situer et de qualifier les différents degrés de l'adhésion thérapeutique.

Après avoir vu les définitions des différents termes utilisés dans la littérature, il convient d'illustrer les méthodologies d'étude utilisées dans leurs études.

I_1.2. Les modalités d'évaluation de l'adhésion : méthodes directes et indirectes

Plusieurs méthodes de mesure de l'adhésion ont été exploitées. Il en existe deux catégories. Ce sont ce que l'on appelle les méthodes directes et indirectes. Parmi elles, il n'y a pas de

⁹ GUENETTE L., GUILLAUMIE L. et MOISAN J., « L'adhésion au traitement médicamenteux, Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer », *Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique*, octobre 2011, p.1-4.

¹⁰ ALLENET B. et al., « Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol.71, 2013, p.136.

¹¹ LAMOUREUX A et al., *ibid.*, p.33.

¹² Il s'agit, en ordre dégressif, de type; "Nearly adherent", "Mainly adherent with some irregular timing", "Occasionally missing dose and irregular timing", "Some drug holiday periods", "More often drug holidays and some dose omissions", and "Take the drug only few times or never". Cf. STEGEMANN S. et al., *ibid.*, p.255.

« gold standard ». Elles comportent toutes des avantages et des inconvénients, mais apportent des résultats complémentaires dans l'analyse de l'adhésion.

Les méthodes directes reposent sur un dosage ou l'observation directe du comportement du patient. Ce sont :

- Les dosages des médicaments et/ou de leurs métabolites dans l'échantillon plasmatique ou urinaire ;
- Le dosage des marqueurs biologiques ou cliniques reflétant la consommation d'un médicament ;
- L'observation du patient lors de la prise médicamenteuse.

Les méthodes indirectes reposent sur l'étude des dossiers médicaux et des récits. Ce sont donc :

- Une analyse des données administratives (dossiers, prescription...) ;
- Les systèmes de monitoring (un décompte des comprimés, système électronique...) ;
- Les mesures auto-rapportées par le patient ou par ses proches (questionnaires, agendas de suivi, les entretiens...) ;
- Un avis des soignants.

L'évaluation de l'adhésion à l'aide des méthodes indirectes est plus communément pratiquée, de par la facilité de sa mise en œuvre. Les méthodes directes, considérées par certains comme les méthodes les plus fiables, nécessitent, en effet, un encadrement spécifique liée à une observation continue¹³.

Les méthodes de l'auto-report, méthode sur laquelle je me suis appuyée pour réaliser mon enquête, se base sur l'utilisation d'un questionnaire et d'un entretien. Malgré ses désavantages, par le fait de se fonder sur les contenus subjectifs rapportés par les patients, l'utilisation de cette méthode permet aussi d'avoir accès aux éléments qualitatifs, tels que les perspectives et les points de vue soutenus par ces derniers.

I_1.3. Les questionnaires utilisés dans l'évaluation de l'adhésion thérapeutique

Plusieurs types de questionnaires dans l'évaluation de l'adhésion thérapeutique ont été validés et utilisés par les communautés scientifiques. Parmi eux, le plus connu doit être le questionnaire de Morisky, ou *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS). Ce questionnaire a été plus récemment adapté à 8 items (Tableau 1). Il permet de positionner en trois niveaux

¹³ FAIRMAN K. et MOTHERAL B., "Evaluating Medication Adherence: Which Measure is Right for Your Program?", *Journal of Managed Care Pharmacy*, vol.6, No.6, Nov/Dec 2000, p.500.

d'adhésion thérapeutique (faible, moyen et élevé) un patient. L'évaluation du niveau de l'observance se base sur le calcul simple d'un score final¹⁴.

Tableau 1. Questionnaire de Morisky à 8 questions¹⁵

1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés contre (nom de la condition) ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament contre (nom de la condition) ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments contre (nom de la condition) sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre (nom de la condition) ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris vos médicaments contre (nom de la condition) hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre des médicaments contre (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre (nom de la condition) ?	Non = 1
8.	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre (nom de la condition) ?	
***	Choix de réponses et scores pour la question 8.	
	Jamais/Rarement – 1	De temps en temps – 0,75
	Régulièrement – 0,25	Parfois – 0,5
		Tout le temps – 0

Note : Il est possible de remplacer (nom de la condition) par « votre médicament » ou par le nom précis du médicament.

A côté des questionnaires centrés sur l'observance et la persistance, d'autres s'intéressent aux éléments plus subjectifs. Ce sont des questionnaires qui interrogent la satisfaction, les croyances, les préférences et les compétences liées à la prise du traitement. Nous pouvons citer, comme principaux, le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM)¹⁶ et

¹⁴ GUENETTE L., MOISAN J. et GUIKKAUMIE L., *Ibid.*, p.2. Les résultats de MMAS classe en trois niveau le degré de l'adhésion ; élevé si le score atteint son maximum (8 points), moyenne s'il est entre 6 et 7, et faible, enfin pour un score inférieur à 6.

¹⁵ GUENETTE L., GUILLAUMIE L. et MOISAN J., *Ibid.*, p.2.

¹⁶ Le TSQM s'intéresse à la perception individuelle de la satisfaction thérapeutique. Il porte sur l'aspect de l'efficacité, la convenance, les effets indésirables et la satisfaction. Il comprend 14 items et propose 4 niveaux de réponses à chaque item. Les scores varient de 0 à 100 et un score élevé signifie une grande satisfaction. Cf. REYNOLDS K. et al., "Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates, *Quality of Life Research*, n°23, 2014, p.2112. Les contenus de ce questionnaire sont protégés par le droit d'auteurs et ne seront pas cités donc dans mon travail.

le *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)*¹⁷. La question de la préférence au dénosumab a été exploitée, par exemple, à l'aide du questionnaire TSQM. Les résultats de cette étude vont être développés plus tard dans cette partie.

I_1.4. Les questionnaires spécifiques à l'évaluation de l'adhésion aux traitements de l'ostéoporose

Certains questionnaires sont spécifiques à l'évaluation de l'adhésion aux anti-ostéoporotiques. La dernière version du questionnaire de Morisky, développée au départ pour une évaluation de l'adhésion aux anti-hypertenseurs oraux, a été adaptée pour l'évaluation de l'adhésion aux médicaments anti-ostéoporotiques. C'est ce que l'on appelle « Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale », ou l'OS-MMAS-8 (pour 8 items)¹⁸. La formulation de certaines questions a été adaptée pour la maladie de l'ostéoporose, afin que l'on puisse mieux saisir les barrières et les comportements autour de l'adhésion. La validité de ce questionnaire a été démontrée à plusieurs reprises. Un récent travail a souligné, par exemple, une concordance des résultats entre ceux qui ont été évalués à l'aide du calcul du MPR (*Medication Possession Ratio*) et ceux réalisés à l'aide de ce questionnaire.

Trois questionnaires interrogeant l'aspect de la croyance et de la satisfaction dans l'évaluation de l'adhésion aux anti-ostéoporotiques ont été relevés. Ce sont *Osteoporosis-Specific Belief about Medicines Questionnaire (BMQ)*¹⁹, *Adherence Evaluation of Osteoporosis treatment (ADEOS)*²⁰ et *the Preference and Satisfaction Questionnaire (PSQ)*²¹.

L'Osteoporosis-Specific Belief about Medicines Questionnaire (BMQ), tout d'abord, comprend 11 items et 25 questions. L'objectif principal de BMQ est d'évaluer les croyances, ainsi que la perception liée aux traitements prescrits. Il évalue 3 sujets principaux, qui sont : 1) la nécessité perçue par le patient de prendre le(s) médicaments anti-ostéoporotique(s) prescrit(s) ; 2) les craintes sur les effets indésirables potentiels ; et enfin 3) la préférence d'un médicament particulier par rapport à d'autres.

Les questions de l'Adherence Evaluation of Osteoporosis treatment (ADEOS) portent, quant à eux, à la fois sur les comportements de la prise médicamenteuse et sur les aspects plus subjectifs, tels que les croyances et les perceptions, ainsi que sur les besoins d'information. Les réponses proposées à chaque question comportent plusieurs inclinaisons, permettant aux patients de se positionner au mieux selon ce qu'ils évaluent correspondre.

¹⁷ SEAMS évalue une efficacité individuelle à prendre correctement un traitement prescrit. Les 13 items donnent un score variant de 13 à 39. Plus le score est élevé, plus autonome est le malade dans la gestion de leur traitement.

¹⁸ L'utilisation du questionnaire OS-MMAS est protégée par une licence. La citation de son contenu nécessite une demande de permission et ne sera pas citée ici. Cf. REYNOLDS K. et al., *Ibid.*, p.2116.

¹⁹ Cf. Annex 1. « Exemple du BMQ dans le domaine de l'asthme et sa version française ».

²⁰ BREUIL V. et al., "Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women", *Osteoporosis International*, 2012, n°23, p.447 et p.451.

²¹ CAIROLI E., ELLER-VAINICHER C. et CHIODINI I., "Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence", *International Journal of Women's Health*, 2015, vol.7, p.834.

The Preference and Satisfaction Questionnaire (PSQ) a été développé, enfin, pour comparer le dénosumab et l'alendronate. Il consiste en 34 items de questions et explore les sujets de la préférence, de la satisfaction et les gênes liées à la prise de ces traitements. Ce questionnaire a été utilisé dans l'étude DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) sur laquelle nous reviendrons également plus tard dans cette partie.

I_1.5. Les modes d'expression de l'adhésion

En reflétant la variabilité des méthodes employées pour l'évaluation de l'adhésion, plusieurs manières d'exprimer les niveaux d'adhésion sont possibles.

En ce qui concerne l'observance, tout d'abord, la mesure du MPR, *Medication Possession Ratio*, est souvent employée²². Il se calcule en divisant le nombre de comprimés pris sur une période donnée par le nombre qui aurait dû être pris.

Pour définir les degrés de l'observance à partir des résultats du MPR, un seuil déterminant au moins la « bonne » observance nécessiterait d'être fixé. Ce seuil doit être déterminé en prenant en compte la gravité de la maladie, pour laquelle quelques oublis même de court terme sont susceptibles d'engager parfois un pronostic vital. C'est le cas, par exemple, des traitements de certaines maladies infectieuses et de traitements en oncologie²³. Ce seuil est souvent fixé, pour le traitement d'une pathologie chronique, au taux de 80%. Les patients chez qui les valeurs du MPR dépassent (supérieure ou égale à) 80%, sont alors considérés comme *bons observants*²⁴.

Sur une approche semblable à celle du MPR, le MCR, ou *Medication Coverage Rate*, repose sur le calcul du nombre de jours où le patient est couvert par le médicament à action prolongée²⁵. Le MCR est ainsi plus couramment utilisé dans l'évaluation de l'observance des médicaments injectables à action prolongée²⁶. Les études portant sur l'adhésion thérapeutique au dénosumab, de par sa voie d'administration sous-cutanée et sa fréquence d'injection semestrielle, utilisent, par conséquent, la notion du MCR pour exprimer les degrés de l'observance thérapeutique.

Pour la mesure de la persistance, ensuite, un accord sur la méthodologie de l'évaluation semble moins évident. Le taux de la persistance moyenne correspond à la moyenne de la

²² La période choisie pour mesurer l'observance est souvent fixée sur la durée d'un an. AUBRY-ROZIER et LAMY, *Ibid.*, p.1316.

²³ DUJARDIN F. et ROUSSIGNOL X., « L'adhésion du patient à son traitement, une difficulté thérapeutique méconnue », *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique*, vol.96 2010, p.1019.

²⁴ Trois niveaux de l'observance peuvent être souvent repérés selon les valeurs du MPR, l'observance faible (MPR inférieur à 50%), moyenne (entre 50 et 79% du MPR) et enfin élevée (supérieur ou égal à 80% de MPR). Cf. REYNOLDS K et al., *Ibid.*, p.2109.

²⁵ HADJI P. et al., "Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study", *Osteoporosis International*, 2015 vol.26, p.2480.

²⁶ HADJI et al. *Ibid.*, p.2480.

persistance de l'ensemble des patients sur la période observée. Il s'agit donc d'évaluer sur combien de temps en moyenne les patients sont restés persistants.

Ayant illustré quels outils d'évaluation et d'expression disponibles pour la description de l'adhésion thérapeutique, il convient, ensuite, de nous intéresser aux dimensions qu'engloberait l'adhésion, ainsi qu'à ses facteurs déterminants.

I_2. Les dimensions et facteurs déterminants l'adhésion

Les variables qui interviennent dans la détermination des degrés d'adhésion thérapeutique ont été regroupés, par l'OMS, en 5 dimensions (Figure 2)²⁷. Ce sont 1) les systèmes de santé comprenant la possibilité de l'accès aux soins (*Health system*), 2) les conditions sociales et économiques dans lesquelles se trouvent ces systèmes, ainsi que l'individu malade (*Social/economic factors*), 3) les investissements que nécessite le suivi thérapeutique (*Therapy-related factors*), 4) les facteurs liés au patient (*Patient-related factors*), et enfin 5) les contextes dans lequel a eu lieu la prescription (*Condition-related factors*)²⁸.

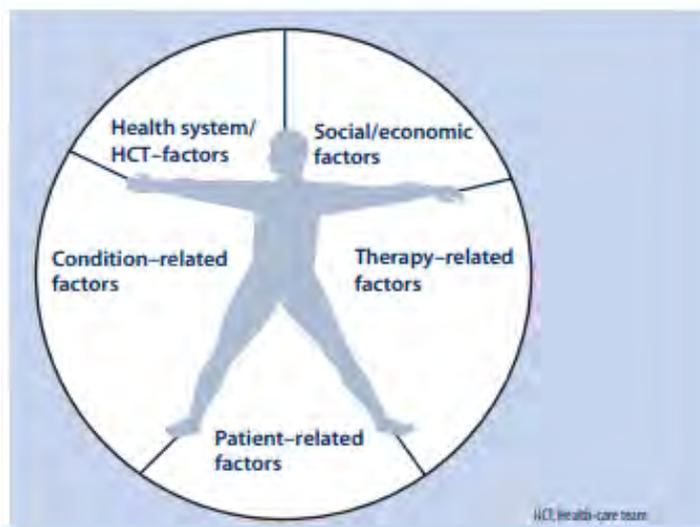


Figure 2. Les cinq dimensions de l'adhésion

A côté de ces 5 dimensions explicatives qui sont, entre elles-mêmes, étroitement liées, le modèle socio-cognitif d'un comportement humain vient compléter la compréhension médico-

²⁷ SCHNEIDER M-P. et al., *Ibid.*, p.1033.

²⁸ ALLENET B. et al., *Ibid.*, p.136 et p.137.

sociale de l'adhésion médicamenteuse²⁹. On compte également 5 composants dans ce modèle (Figure 3). Ce sont ; 1) les connaissances des risques liés à la maladie, 2) les attentes quant au traitement (*outcome*), 3) le *self-efficacy* (sentiment d'efficacité personnelle), 4) les bénéfices perçus du changement et 5) les facilitateurs et les barrières liés à la prise régulière du traitement.

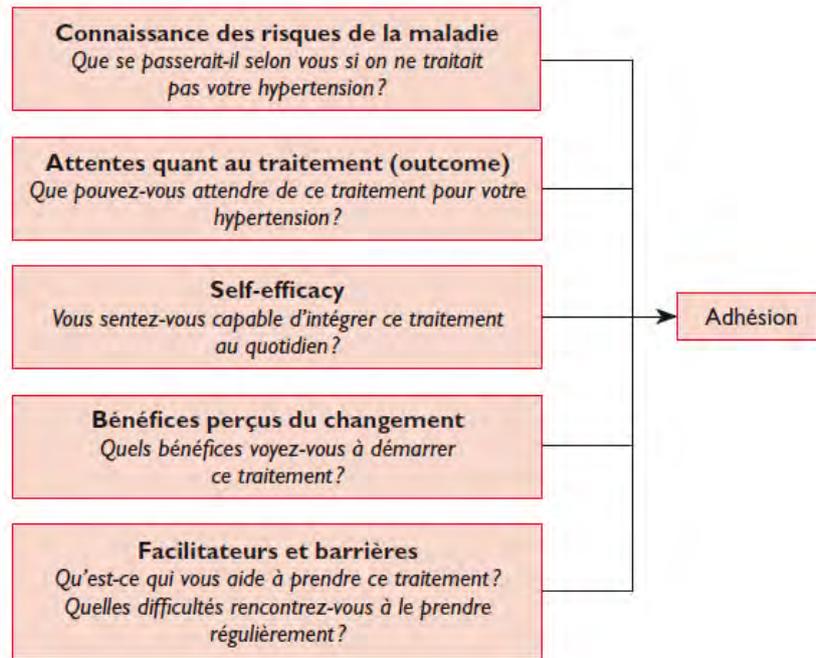


Figure 3. Théorie sociocognitive

La prise de connaissance de ces différentes dimensions que comprend l'adhésion thérapeutique permet de mieux aborder les caractères multidimensionnels de leurs facteurs déterminants.

I_2.1. Les facteurs déterminants l'adhésion thérapeutique

Plusieurs facteurs sont identifiés dans la détermination des degrés de l'adhésion thérapeutique. On compte les facteurs liés au patient lui-même, au médicament et aux environnements.

Concernant d'abord les patients, les facteurs biologiques et médicaux, ainsi que les contextes de vie qui les entourent, peuvent conditionner les comportements de la prise médicamenteuse. Les facteurs susceptibles de les éloigner de l'adhésion optimale aux traitements sont :

²⁹ SCHNEIDER M-P. et al., *Ibid.*, p.1033 et p.1034.

- Facteurs liés à l'état de santé : un âge avancé, un affaiblissement de l'état général, la présence de comorbidité, notamment de la pathologie mnésique, la présence d'autres traitements concomitants ;
- C'est aussi les connaissances sur la prise en charge médicale, telles que les faibles connaissances sur la maladie, sur les traitements et sur les risques encourus ;
- Et enfin la capacité pratique, telle que l'autonomie réduite du patient, les difficultés à organiser et à gérer seul son traitement, l'absence de l'entourage, une intégration sociale peu importante.

Concernant les médicaments, ensuite, les facteurs pouvant défavoriser une bonne adhésion sont :

- Les efficacités thérapeutiques invisibles ou dont l'apparition nécessite un délai important, les effets indésirables de nature grave, d'intensité importante et de fréquence élevée. Nous insistons sur le fait que les critères de l'efficacité thérapeutique, ainsi que celui de la tolérance, même « perçues », jouent un rôle primordial comme déterminants de l'adhésion thérapeutique. Plus l'effet thérapeutique est visible et ce rapidement, plus les patients sont convaincus de la nécessité de la prise médicamenteuse. Plus la nature de l'effet indésirable du produit susceptible de les atteindre est grave, moins les patients ont envie de les prendre.
- La non-praticité liée à la prise de médicament, la fréquence élevée de la prise, les exigences liées aux modalités de prise, la voie d'administration contraignante et la taille importante d'un comprimé à l'administration *per os* peuvent aussi défavoriser l'accès et le maintien d'une bonne adhésion thérapeutique.

Les environnements sociétaux qui entourent les patients dans la prise en charge médicale jouent, enfin, un rôle essentiel. On peut noter, comme facteurs défavorisant une bonne adhésion : l'accès aux soins difficile, telles que les distances géographiques élevées pour accéder à un établissement de soin, l'organisation complexe des soins et le coût élevé de soins supportés par le patient.

Le contenu de la prise en charge que l'on peut proposer peut aussi venir démotiver la poursuite thérapeutique. La qualité de la relation peu satisfaisante entre les prescripteurs-patients, le contenu insuffisant de l'information reçue par les professionnels de santé et l'absence de programmes d'éducation des patients concernant la maladie, peuvent réduire l'adhésion.

Ces différents facteurs peuvent aussi être regroupés selon leur nature non-modifiable ou, au contraire, modifiable, sur laquelle nous pouvons agir. Les facteurs non-modifiables concernent, parmi d'autres, l'état actuel de santé des malades et les modalités de prise d'un médicament. Les facteurs modifiables comprennent les représentations qu'ont les patients sur les maladies et les médicaments. Il est donc possible d'agir sur les facteurs modifiables, à travers, par exemple, un renforcement des connaissances sur les maladies. Leurs habitudes de vie et les environnements de prise en charge, via par exemples la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique, ont également la possibilité d'être rectifiés, afin de les mettre sur une bonne piste.

Entre le sujet malade, les médicaments et les contextes de la prise en charge, se trouvent l'interprétation et le ressenti du malade. Les paramètres subjectifs, comme la satisfaction, la préférence, ou encore la motivation liée à la poursuite thérapeutique semblent traduire l'intrication de l'ensemble des facteurs déterminants de l'adhésion. Les facteurs déterminants l'adhésion s'avèrent multi-dimensionnels, il est, par ailleurs, essentiel d'obtenir une bonne adhésion dès le début après l'initiation du traitement. Les aspects du décrochage précoce d'un traitement de fond après son initiation, ainsi que de l'importance d'optimiser une adhésion primaire, vont être plus détaillés dans les deux dernières sous-parties suivantes.

I_2.2. Les moments clés de la détermination de l'adhésion

Plusieurs travaux soulignent l'importance d'obtenir une bonne adhésion « primaire ». Cette dernière peut être mesurée par les degrés avec lesquels les patients nouvellement diagnostiqués vont chercher leurs nouveaux traitements³⁰. Les périodes suivant la primo-prescription d'un traitement constituent, en effet, un moment clé déterminant les degrés de l'adhésion secondaire, c'est-à-dire de l'adhésion sur un plus long terme.

Les patients manifestant une observance optimale dans les 3 premiers mois après le début de leur traitement ont tendance à rester « adhérents ». Les personnes auprès desquelles on a du mal à obtenir une première adhésion ont tendance, au contraire, à décrocher plus facilement de leur traitement sur le long terme.

Après avoir examiné les facteurs déterminants l'adhésion thérapeutique, ainsi que l'importance que constitue l'adhésion primaire, nous verrons, ensuite, quelles ont été les grandes lignes des résultats d'études portant sur cette question. On s'arrêtera d'abord sur les adhésions liées à quelques pathologies chroniques, avant d'observer les particularités liées aux thérapeutiques anti-ostéoporotiques.

³⁰ SCHEEN A.J. et GIET D., « Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions », *Revue Médicale Liège*, 2010, vol.65, n°5-6, p.239.

I_3. Les adhésions thérapeutiques dans les traitements des pathologies chroniques

Nous verrons les synthèses de travaux sur l'adhésion aux traitements chroniques de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'asthme, avant de voir les impacts potentiels de la substitution générique sur l'adhésion thérapeutique. Les études partagent le constat d'une faible adhésion thérapeutique. Un certain abandon de la prise médicamenteuse et ce dans un délai court après la primo-prescription ont été relevés dans les traitements de plusieurs pathologies chroniques.

- **Le cas des anti-hypertenseurs**

Les études de l'adhésion par rapport aux antihypertenseurs ont démontré une tendance à l'interruption thérapeutique prématurée, ainsi qu'un faible niveau de respect de la prise médicamenteuse. Ces tendances sont associées à la diminution de l'efficacité thérapeutique, ainsi qu'à l'augmentation de l'apparition de complications.

Le déclin de la persistance des traitements anti-hypertenseurs intervient, tout d'abord, très tôt dans les 6 premiers mois, voir dans les 3 premiers mois pour les nouveaux diagnostiqués. La faible adhésion se traduit par un taux de 20% d'interruption à 6 mois de traitement et de 28.5% à un an après l'initiation³¹.

Friocourt, après avoir rapidement évoqué la diversité des motifs d'interruption soulignés par les hypertendus, démontre une des particularités de l'adhésion aux anti-hypertenseurs. Les classes thérapeutiques initialement prescrites ont, d'abord, un impact sur les adhésions à long terme. La persistance à un an aux sartans est plus élevée (de 64%) que pour le reste de l'ensemble des anti-hypertenseurs. La persistance a été, au contraire, plus faible chez les patients utilisant les diurétiques. La notion, ensuite, de turbulence thérapeutique est aussi évoquée comme étant associée à la persistance thérapeutique. Celle-ci exprime le nombre de changements thérapeutiques intervenus dans les 6 premiers mois après la prescription initiale aux anti-hypertenseurs. Les risques de la non-persistance ont été démontrées, de 7 et de 25% pour les sujets ayant connu, respectivement, une seule fois ou plus de deux fois un changement thérapeutique sur la période concernée.

- **Le cas des anti-asthmatiques**

L'asthme fait partie des pathologies, comme pour l'ostéoporose, qui restent sous-traitées. Une faible adhésion thérapeutique aux anti-asthmatiques a été mise en évidence depuis ces 20 dernières années, et ce malgré les évolutions thérapeutiques accomplies durant cette période³². Un faible niveau d'adhésion aux traitements de fond est constaté, malgré, cette fois-ci, la visibilité de la maladie lors de la crise.

³¹ FRIOCOURT Patrick, « Adhésion et persistance médicamenteuse dans le traitement de l'hypertension artérielle », *Annales de Gériatrie*, Vol.3, n° spécial 1, février 2011, p.10

³² LAFOREST L. et al., « L'adhésion thérapeutique dans l'asthme en France : revue générale », *Revue des maladies Respiratoires*, 2017, vol.34, p.216.

Lorsque les patients sont sous un traitement de fond, ce dernier n'est, en effet, pas régulièrement pris. Douze mois après l'initiation de leur traitement de fond, moins de 10% de patients étaient persistants. Cela entraîne comme conséquence un contrôle insuffisant de la maladie.

Impact de la substitution générique sur l'adhésion

Outre la question des pathologies, la substitution par un générique a un impact sur l'adhésion. Dans une étude réalisée par Colombo et al., l'adhésion à une molécule de traitement de fond de cinq pathologies chroniques, à savoir l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète, la psychiatrie et l'ostéoporose, a été analysée en cas de substitution³³. Pour les cinq molécules (amlodipine, simvastatine, metformine, sertraline et alendronate), la substitution par un générique a entraîné une diminution de l'adhésion et de la persistance thérapeutique. Le changement de l'aspect même du conditionnement peut parfois engendrer une confusion et amener à un « décrochage » du traitement.

Les phénomènes de la non-observance thérapeutique sont ainsi observés dans les différentes pathologies chroniques. Les traitements de l'ostéoporose ne sont pas non plus épargnés. Nous étudierons la problématique de la faible adhésion thérapeutique pour les anti-ostéoporotiques, avant d'illustrer les résultats d'études portant sur l'adhésion au dénosumab.

³³ COLOMBO Giorgio L. et al., "Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local healthcare Units in the Lombardy Region of Italy", *Atherosclerosis Supplements*, 21, 2016, p.1-8.

I_4. L'adhésion dans les traitements de l'ostéoporose

Dans les traitements de l'ostéoporose, l'adhésion thérapeutique s'avère suboptimale, comme pour d'autres pathologies chroniques. Les particularités, liées, à la fois, à la pathologie, cliniquement « silencieuse », et aux thérapeutiques, qui présentent différentes modalités d'administration, expliqueraient aussi en partie la variabilité des degrés d'adhésion thérapeutique auxquels elles sont associées.

Différentes études soulignent, premièrement, un faible niveau d'adhésion à l'ensemble des médicaments anti-ostéoporotiques. Les chiffres varient selon les études, liés aussi à la variabilité des méthodologies d'étude mises en œuvre. Environ la moitié des patients, globalement, aurait arrêté leur traitement spécifique anti-ostéoporotique avant 1 an après leur initiation. Sur un ensemble de médicaments anti-ostéoporotiques spécifiques, après une seule année de traitement, 2/3 des patientes présentent une adhésion non-optimale (le MPR < à 80%).

Les études sur l'adhésion aux anti-ostéoporotiques ont été réalisées sur les différentes classes thérapeutiques anti-ostéoporotiques. Parmi elles, un grand nombre a porté sur la famille des bisphosphonates.

I_4.1. L'adhésion thérapeutique selon les classes thérapeutiques : bisphosphonates et les autres classes thérapeutiques

Parmi l'ensemble des classes thérapeutiques anti-ostéoporotiques, les bisphosphonates, prescrits en première intention, sont les molécules également les plus étudiées dans l'analyse de l'adhésion thérapeutique. Dans cette classe pharmacologique, qui demande le respect de modalités de prise particulières (la prise nécessite d'être à jeun le matin, de les prendre dans un grand verre d'eau peu minéralisée du robinet et de rester en position non-allongée sans manger durant au moins une demi-heure), l'observance et la persistance sont basses, et ce même à court terme après la première prescription.

Concernant les degrés d'adhésion primaire seuls, d'abord, une étude démontre qu'autour de 30% des patients primo-prescrits aux bisphosphonates ne vont même pas aller chercher les médicaments dans les deux mois suivant la prescription³⁴.

Une étude belge révèle, par ailleurs, la précocité de l'arrêt thérapeutique aux bisphosphonates. Au cours des 6 premiers mois après la primo-prescription de l'alendronate, 42% des patients arrêtent, en effet, la prise de ce médicament³⁵. La persistance moyenne de la prise de bisphosphonate, d'ailleurs, est estimée à 184 jours, correspondant donc environ à 6 mois depuis le début de leur prescription³⁶.

³⁴ REYNOLDS K et al., "Primary non-adherence to bisphosphonates in an integrated healthcare setting", *Osteoporosis International*, April 2013, DOI: 10.1007/s00198-013-2326-5.

³⁵ RABENDA V. et REGINSTER J.Y., « Prévention de traitement de l'ostéoporose : éviter l'inertie clinique et motiver l'adhésion au traitement », *Revue Médicale Liège*, 2010, n° 65, vol.5-6, p.361.

³⁶ CAIROLDS et al., *Ibid.*, p.834.

L'adhésion secondaire aux bisphosphonates, ensuite, est également marquée par une pente défavorable. La persistance décline de la première année de traitement à la troisième, passant de 40 à 18% de patientes traitées.

D'autres auteurs avancent des chiffres plus optimistes sur la prise à long terme des bisphosphonates. Les études menées par l'équipe de Stefka montrent une persistance relativement élevée de plus de 86% après un an de traitement par les bisphosphonates (l'alendronate et le risédronate)³⁷. Une tendance à la baisse de l'adhésion est cependant relevée, 2 ans après l'initiation, avec un taux de 59%³⁸. Les résultats de leur étude montrent, en outre, une périodicité de l'interruption thérapeutique. Cette dernière intervient vers la fin de l'intervalle entre deux consultations d'un spécialiste, à 6/12/18 mois post-thérapeutique. L'auteur suppose que ces interruptions viennent de l'attente, de la part des patients, du renouvellement de leur prescription.

Outre les bisphosphonates, les autres classes thérapeutiques sont aussi concernées par le phénomène de l'arrêt thérapeutique précoce. 6 à 7 mois après la prescription, ¼ des patients arrêtent la prise de leurs traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Une interruption thérapeutique concernant le SERM touche, également, 6 à 7 mois après le début de la prescription, 1/5 de l'ensemble des patientes. Même les calciums et les vitamines D pour la supplémentation ne sont pas épargnés par ce phénomène d'interruption thérapeutique précoce. Un an après l'initiation, la majorité des patients, sans précision de chiffre cependant dans la littérature, disent avoir arrêté la prise de calcium et de vitamine D³⁹.

I_4.2. Différents comportements par rapport à l'adhésion selon l'expérience thérapeutique

Les travaux qui s'intéressent aux périodes où interviennent les interruptions thérapeutiques soulignent aussi les liens entre niveaux d'adhésion primaire et secondaire.

Dans les travaux de Garcia-Sempere, la différence entre l'adhésion primaire et l'adhésion secondaire est abordée par la notion d'*expérience* au traitement⁴⁰. Il s'agit, dans cette étude effectuée auprès des patients ayant un antécédent de fracture de hanche, d'évaluer les degrés d'adhésion des primo-prescrits (patients naïfs), ceux qui ont débuté des traitements spécifiques après la fracture, et des patients « expérimentés », c'est-à-dire ceux qui avaient déjà un anti-ostéoporotique un an avant la survenue de leur fracture. Les auteurs soulignent une distinction entre ces deux populations. Les « naïfs » présentaient, à chaque période, un niveau d'adhésion plus faible que les « expérimentés » (Figure 4). 58,7% et 66%,

³⁷ STEFKA I. et al., "Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women", *Folia Medica*, 2011, vol.53-3, pp.25-31.

³⁸ *Ibid.*, p.27.

³⁹ RABENDA V. et REGINSTER J.Y., *Ibid.*, p.361.

⁴⁰ GARCIA SEMPERE A. et al., "Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. The PREV2FO population-based retrospective cohort study", *Scientific Reports*, Sep. 2017, n°7:11784, DOI:10.1038/s41598-017-10899-6.

respectivement, des naïfs et des expérimentés étaient persistants à 12 mois après le début de leur étude. Les résultats de cette étude exposent ainsi la fragilité de l'adhésion chez les primo-prescrits. L'adhésion s'avère vraisemblablement plus facile à maintenir une fois obtenue, qu'à obtenir, ce qui nécessite le changement des habitudes de vie des patients. Les résultats de certains travaux ont démontré, d'ailleurs, que l'adhésion des patients qui prennent des bisphosphonates au-delà de 5 ans restait aux alentours de 50%⁴¹, niveau équivalent à celui que l'on constate après un an de traitement.

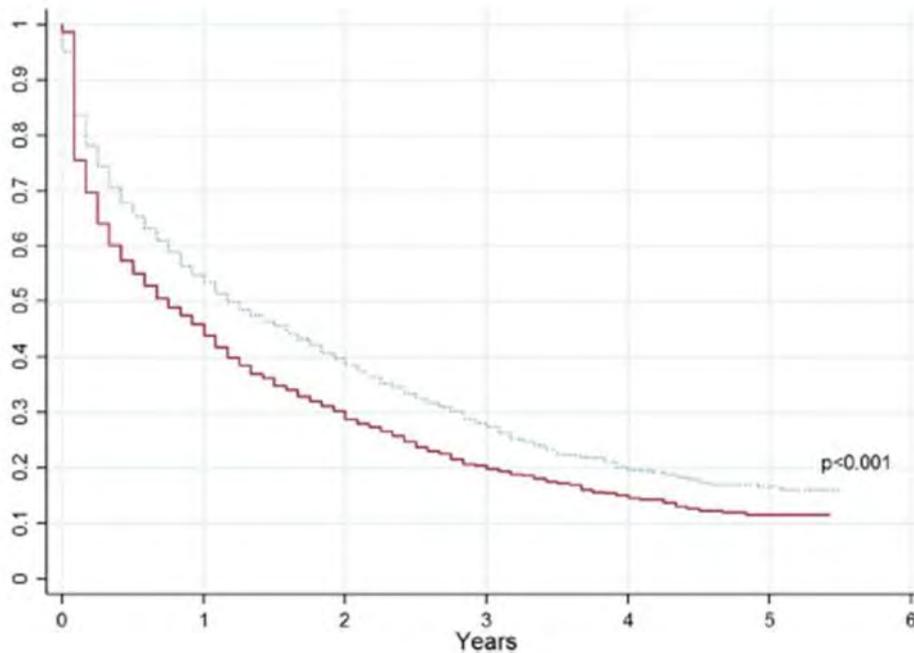


Figure 4. Persistance à un anti-ostéoporotique. En ordonnée : la persistance. En rouge : Utilisateurs Naïfs ; en gris : Utilisateurs expérimentés⁴².

I_4.3. Les relations entre les degrés d'adhésion et les risques fracturaires

Quelques travaux se sont intéressés à un éventuel lien entre les degrés d'adhésion thérapeutique et les risques de fracture. Les études portant sur les adhésions aux bisphosphonates démontrent, malgré la variation des méthodes d'évaluation d'adhésion employées, la présence d'un lien entre adhésion et risques fracturaires. L'étude menée par Patrick souligne une réduction de 28% et de 33%, respectivement, des risques fracturaires aux

⁴¹ KUZMANOVA S.I et al., "Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women", *Folia Medica*, 2011, vol.53-3, p.29.

⁴² GARCIA SEMPERE A. et al., *Ibid.*, p.5.

niveaux de la hanche et des vertèbres, lorsque l'adhésion est bonne⁴³. Une autre étude récente a trouvé, par ailleurs, qu'une faible adhésion, au contraire, était associée à une augmentation du risque fracturaire des hanches, vertébral et non-vertébral. Les deux études ont démontré que la présence de ces liens se confirme pour toutes les tranches d'âge. Les relations entre le niveau d'adhésion et les risques fracturaires n'ont pas été, cependant, démontrées au niveau des poignets.

L'enjeu de l'adhésion comporte, par conséquent, des dimensions liées à l'efficacité thérapeutique et clinique. Il semble alors justifié de nous intéresser aux facteurs déterminants spécifiques à l'adhésion aux anti-ostéoporotiques.

I_4.4. Les facteurs déterminants l'adhésion spécifiques aux anti-ostéoporotiques

Globalement, l'efficacité et les profils de tolérance des médicaments jouent un rôle déterminant dans le maintien des adhésions thérapeutiques. Parmi les autres facteurs identifiés, celui de l'antécédent fracturaire, ainsi que celui de la modalité de prise, semblent être particuliers aux anti-ostéoporotiques. Les anti-ostéoporotiques proposent en effet une variété de fréquence et de modalités de prise impactant significativement la praticité de prise dans la vie réelle. Nous nous arrêterons donc sur l'illustration de ces deux critères qui peuvent influencer les degrés d'adhésion.

- **Antécédent de fracture :**

L'expérience d'un événement fracturaire, complication cliniquement visible de l'ostéoporose, a été citée comme facteur favorisant une meilleure adhésion thérapeutique des patients. Dans l'étude de Hadji et al., le degré de l'adhésion chez les patients ayant un antécédent fracturaire s'élevait à près de 46%, contrairement à 44% chez ceux qui n'ont pas vécu de fracture⁴⁴.

- **Praticité de la prise : les fréquences, les modalités de la prise médicamenteuse et la voie d'administration**

La réduction de la fréquence de la prise orale de bisphosphonate a été associée à une amélioration, certes modeste, de l'observance thérapeutique. Dans la prise de bisphosphonate, le passage de la prise quotidienne à la prise hebdomadaire a permis d'améliorer l'adhésion auprès des patients. La part des patientes post-ménopausiques qui

⁴³ PATRICK A.R. et al., "The Complex Relation between Bisphosphonate Adherence and Fracture Reduction", *Journal of Endocrinology and Metabolism*, July 2010, vol.95 (7), p.3252 et p.3257.

⁴⁴ Hadji et al., *Ibid.* p. 2382.

était considérée comme bonne observante (MPR \geq 80%) aux bisphosphates oraux, soit quotidiens, soit hebdomadaires, s'élève, respectivement à 40% et 57%⁴⁵.

Parmi les voies injectables, connues pour favoriser une meilleure adhésion, cette tendance se confirme également. Une non-adhésion, cette fois-ci, s'avère beaucoup plus importante pour un médicament nécessitant une prise quotidienne plutôt qu'une prise espacée. Sans s'intéresser aux classes thérapeutiques mais seulement à la fréquence de la prise, Hadji et al. montrent que même parmi les injectables, la fréquence de l'injection a un impact réel sur la non-compliance. Cette dernière s'élève à plus de 76% pour un médicament nécessitant une injection quotidienne. Elle s'élève, pour un médicament nécessitant une injection semestrielle (tous les 6 mois), à 28%⁴⁶.

Les deux médicaments injectables à la prise espacée, utilisés dans le traitement de l'ostéoporose sont le zolédronate et le dénosumab. Le premier est un bisphosphonate intraveineux, à la fréquence d'une seule perfusion annuelle. Le dénosumab est à injection sous-cutané, une fois tous les 6 mois. Les études comparatives entre les deux molécules sont peu nombreuses aujourd'hui et les résultats existants manquent, par ailleurs, de concordance. Il serait intéressant de connaître les résultats d'études comparatives sur les degrés d'adhésion entre ces deux médicaments injectables à fréquence d'administration faible. Cela permettrait d'affiner d'avantage les paramètres qui agissent sur les adhésions thérapeutiques.

Les modalités de prise semblent aussi avoir un impact sur l'adhésion thérapeutique. Deux études, SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic intervention*) et TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*), connues notamment pour avoir démontré la réduction du risque fracturaire lié à l'utilisation du ranélate de strontium, ont également montré un niveau d'observance plus important de la prise quotidienne du ranélate de strontium durant les trois années de suivi⁴⁷. Les modalités de prise de cette molécule, le sachet de granulés à dissoudre dans l'eau le soir à distance de deux heures des repas avant le coucher, semble être plus aisés, que ceux associés à la prise de bisphosphonates⁴⁸. Environ $\frac{3}{4}$ des patients, dans ces deux études, ont présenté un taux de MPR supérieur ou égal à 80%⁴⁹. Le niveau de satisfaction liée à ce traitement s'est aussi révélé meilleur que celui obtenu par l'utilisation de bisphosphonates.

Les travaux portants sur les anti-ostéoporotiques ont ainsi démontré les spécificités des facteurs intervenant dans les adhésions thérapeutiques. Les études portant sur l'adhésion au dénosumab ont été effectuées, démontrant l'intérêt de cette molécule sur le plan de l'amélioration de l'adhésion.

⁴⁵ RABENDA V. et REGINSTER J.Y., *Ibid.*

⁴⁶ HADJI P., JACOB L. et KOSTEV K., "Gender- and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany", *Patient Preference and Adherence*, 2016:10, p.2381-2382. Par <https://www.dovepress.com>

⁴⁷ MEUNIER P.J., §15 « Les traitements de l'ostéoporose, en dehors du traitement hormonal substitutif », MEUNIER P.J. (dir.), *L'ostéoporose*, Masson, Paris, p.141., 2005.

⁴⁸ Les auteurs associent cette bonne observance liée à la prise de ranélate de strontium à son meilleur profil de tolérance gastro-intestinal. Cette molécule a cependant été retirée, comme sera précisé dans la deuxième partie, à cause de ses effets indésirables de l'accident thrombo-embolique et les syndromes de DRESS.

⁴⁹ RABENDA V. et REGINSTER J.Y., *Ibid.*, p.363. La valeur du MPR était restée autour de 80% durant les 3 années de suivi.

I_4.5. Etudes portant sur l'adhésion au dénosumab

La mise sur le marché relativement récente du dénosumab explique le nombre encore faible d'études sur cette molécule. Parmi elles, quelques études sur l'adhésion au dénosumab (Dmab ou PROLIA®) ont été réalisées en comparaison avec les bisphosphonates, comme ce qui étaient le cas dans les études de son profil d'efficacité et de sécurité.

Plusieurs équipes se sont intéressées, par ailleurs, à la notion de satisfaction ou de préférence thérapeutique, et les mettent en lien parfois avec celle de l'adhésion thérapeutique. Une bonne satisfaction relative aux traitements est associée, en effet, à une persistance plus importante. Les femmes qui ont un niveau de satisfaction globale moindre avec un traitement anti-ostéoporotique oral ont 37% de plus de chance d'interrompre ou de changer leurs traitements, par rapport aux autres femmes qui en sont plus satisfaites⁵⁰.

Une étude internationale non-comparative menée par l'équipe de Hadji avait, tout d'abord, pour objectif d'évaluer l'observance (à travers la mesure du MCR) et la persistance au dénosumab à 12 mois après le début de l'étude. Concernant l'observance au dénosumab, son MCR dépassait 90% pour les 4 pays dans lesquels ils ont réalisé l'étude⁵¹. Le taux de persistance au Dmab était également élevé dans les 4 pays⁵². Il s'est situé entre 87 et 95.3% (Figure 5)⁵³.

⁵⁰ PALACIOS S. et al., "Treatment Satisfaction in postmenopausal Women Suboptimally Adherent to Bisphosphonates Who Transitioned to Denosumab Compared With Risedronate or Ibandronate", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, March 2015, n°100 (3), p.488.

⁵¹ La moyenne de la persistance à 12 mois entre les 4 pays (Allemagne, Autriche, la Grèce et la Belgique) se situait entre 91,3 et 95,4%. Cf. HADJI P. et al., "Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study", *Osteoporosis International*, 2015, vol. 26, p.2483.

⁵² La persistance dans cette étude a été définie comme le fait de recevoir la deuxième injection à un délai de 6 mois + 8 semaines. L'adhésion est définie comme le fait de recevoir les deux injections consécutives dans un délai de 6 mois ±4 semaines. La notion, d'ailleurs, de l'adhésion et de la persistance se rapproche, selon certains auteurs, lorsque l'on mesure le MCR.

⁵³ HADJI P. et al., *Ibid.*, p.2483.

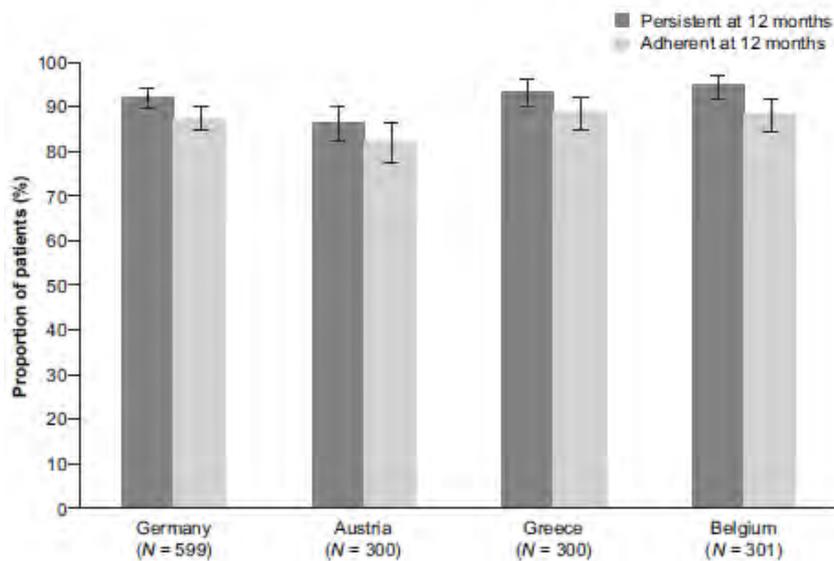


Figure 5. Persistance et l'adhésion au dénosumab à 12 mois après l'observation

Deux grandes études comparatives sur les adhésions au dénosumab ont été réalisées. Ce sont les études DECIDE (*Determining Efficacy: Comparison of Initiating DENosumab versus alendronate*) et STAND (*Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab*). Elles ont comparé, à partir des résultats obtenus, issus du questionnaire PSQ (*Preference and Satisfaction Questionnaire*), les degrés d'adhésion entre l'alendronate et le dénosumab, et ont examiné la question de la préférence et de la satisfaction.

La compliance, mesurée à 12 mois après le début des études, a été très importante pour les deux molécules. Elle s'élevait, pour les études DECIDE et STAND, respectivement à 93% et 94% pour le dénosumab et à 91% et 94% pour l'alendronate⁵⁴. Ces études génèrent de fait un suivi plus régulier pour les personnes étudiées, ce qui peut biaiser les résultats en termes de compliance. Elles mettent toutefois en exergue des distinctions significatives entre les deux molécules en matière de préférence et de satisfaction. Parmi les patients qui ont exprimé une préférence, une part significativement importante d'entre eux ont préféré la voie d'administration injectable à celle d'un comprimé. Par rapport à la fréquence d'administration, une part également plus importante des patients a été satisfaite par une administration tous les 6 mois, plutôt que par une administration hebdomadaire. En termes, enfin, de choix sur le long terme, un nombre plus important de patients a déclaré qu'ils choisiraient une injection semestrielle plutôt qu'un comprimé hebdomadaire, car elle serait plus en adéquation avec leur mode de vie et parce qu'elle engendrerait moins de gênes organisationnelles.

⁵⁴ CAIROLI et al., *Ibid.*, p.836.

Les degrés de satisfaction ou de préférence au traitement

L'étude DAPS (*Dmab Adherence Preference Satisfaction study*), en utilisant le questionnaire PSQ également, ainsi que le questionnaire le BMQ (*Belief about medicine questionnaire*), compare les deux notions (préférence et satisfaction) entre l'alendronate et le Dmab. Les patientes post-ménopausiques, d'un effectif de 250, ont reçu une molécule, puis l'autre sur une période totale de deux ans. L'utilisation du dénosumab a été associée à une moindre non-adhésion et à une moindre non-persistence (Figure 6). La part de non-adhésion au bout d'un an de traitement s'élève à 23.4% pour l'alendronate, avec une fréquence hebdomadaire de prise par voie orale. Elle s'élève, pour le dénosumab, à 11,9%. La part de la non-persistence, ensuite, dans la première année de traitement était de 20,2% pour l'alendronate et de 9,5% pour le dénosumab.

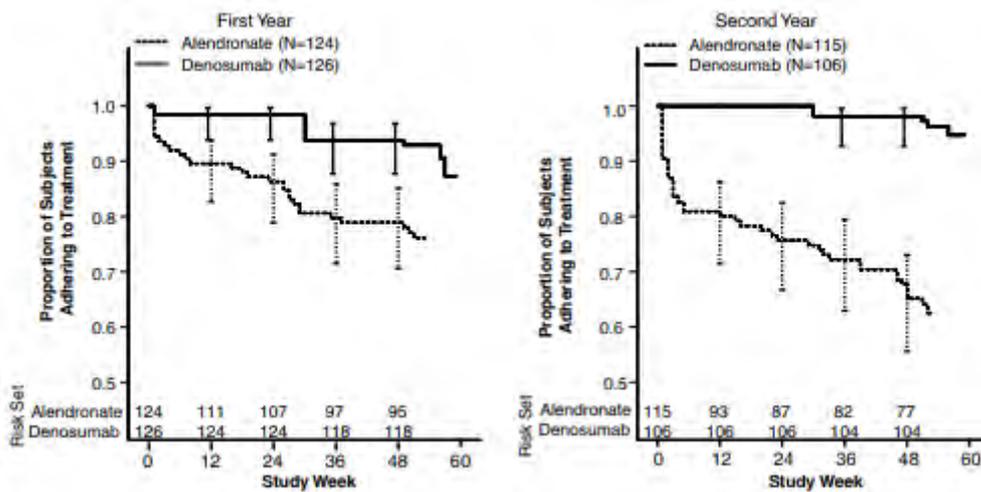


Figure 6. La diminution de l'adhésion selon la molécule et le temps. La ligne discontinue : Alendronate ; la ligne continue Dénosumab⁵⁵.

Concernant le niveau de satisfaction, mesuré à travers les trois critères principaux (la fréquence, la voie d'administration et la convenance), le traitement par le Dmab a obtenu un score plus important, reflétant une satisfaction plus grande par rapport au traitement par alendronate⁵⁶. En termes de préférence entre les deux molécules, parmi les quelques 200 patientes interrogées, 92,4% ont préféré le dénosumab.

Dans l'explication possible de la différence d'adhésion entre les deux molécules, l'équipe met en avant l'avantage que présente l'administration du dénosumab. Outre la fréquence moindre de son administration en comparaison avec les bisphosphonates oraux, sa voie

⁵⁵ FREEMANTLE N. et al., "Final results of the DAPS (*Denosumab Adherence Preference Satisfaction*) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women", *Osteoporosis International*, 2012, vol.23, p. 317-26.

⁵⁶ *Ibid.*, pp.317-326.

d'administration injectable nécessite de passer par un professionnel de santé. Cette rencontre crée l'occasion pour les professionnels et les patients d'échanger et de rappeler l'importance de la continuité de la prise du médicament, plutôt que de compter uniquement sur la vigilance des patients.

Une autre étude, effectuée par l'équipe de Palacio, a comparé les degrés de satisfactions seuls. A l'aide du questionnaire TSQM, l'étude a comparé le niveau de satisfaction thérapeutique entre les deux molécules de bisphosphonates oraux à la prise mensuelle (l'ibandronate et le risédronate) et le dénosumab.

Sur la période d'étude d'un an, c'est le traitement par le dénosumab qui a généré au questionnaire le score le plus élevé, reflétant un niveau de satisfaction plus important que les deux molécules de bisphosphonates mensuels (Figure 7). Parmi les 4 domaines interrogés dans le questionnaire (l'efficacité et les effets indésirables perçus, la convenance et enfin la satisfaction globale), c'est principalement l'aspect de la convenance qui a le plus pesé sur la détermination de l'adhésion thérapeutique.

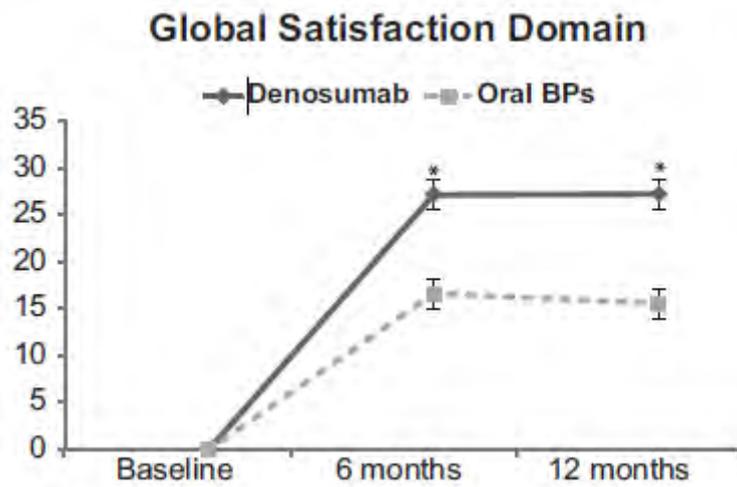


Figure 7. Niveaux de satisfaction liés au traitement, évalués grâce au questionnaire TSQM⁵⁷

Le traitement par le dénosumab semble engendrer une satisfaction et, par conséquent, une adhésion plus importante, que les molécules de bisphosphonates utilisées en première intention. La fréquence d'administration semestrielle, associée à une voie d'administration nécessitant le plus souvent le contact avec un professionnel de santé, semblent participer au maintien du traitement sur le long terme.

Après avoir parcouru les différentes dimensions de l'adhésion thérapeutique, nous nous arrêterons, dans une seconde partie, sur les caractéristiques de la pathologie même de l'ostéoporose et de sa prise en charge.

⁵⁷ PALACIOS et al., *Ibid.*, p.E490.

Partie II.

Ostéoporose et prise en charge médicale

Partie II. Ostéoporose et prise en charge médicale

L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une masse osseuse basse, accompagnée de la détérioration de la micro-architecture du tissu osseux. Cette définition comprend la dimension quantitative et qualitative de l'altération du tissu osseux (Figure 8). Cette dernière conduit à une fragilité osseuse et à une augmentation substantielle, par conséquent, du risque de fractures⁵⁸.

La survenue de fractures, conséquence et expression visible de la fragilité osseuse, est souvent cause d'un handicap, lié à la réduction de la mobilité des patients. Elle vient compléter la fragilité des patients, dont l'état de santé avait déjà été amoindri.

Certains types de fractures ostéoporotiques sont, de plus, associés, directement ou indirectement, à l'augmentation statistiquement significative de la morbi-mortalité. Dans ce contexte, il nous paraît intéressant d'illustrer les physiopathologies, ainsi que les conditions de la prise en charge de l'ostéoporose. Avant ces étapes, nous illustrerons la place qu'occupe cette pathologie en matière de santé publique. Elle permettra de comprendre notre vigilance par rapport à la nécessité d'améliorer la prise en charge de cette maladie.

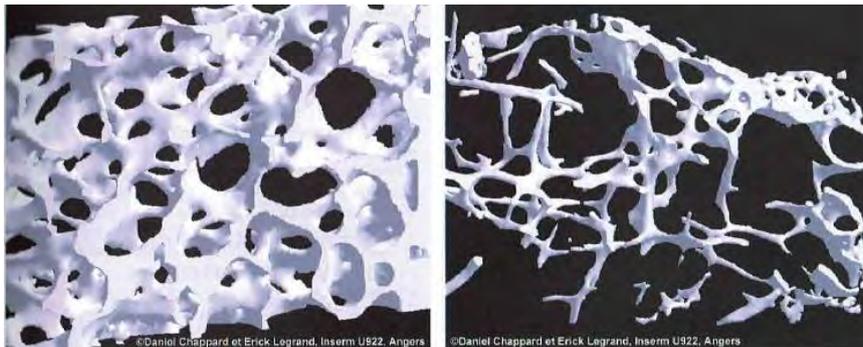


Figure 8. Altération des micro-structures osseuses. A gauche : chez les jeunes adultes ; à droite : chez une patiente ostéoporotique⁵⁹.

II_1. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques

La maladie de l'ostéoporose est un enjeu majeur de santé publique. Ses conséquences que nous venons de souligner, aussi bien sur la morbi-mortalité, que sur les coûts économiques, justifient sa place prépondérante. Il est cependant aisé et admis de réaliser les études épidémiologiques de l'ostéoporose par une épidémiologie des fractures. Nous illustrons, dans

⁵⁸ PECK W. et al., "Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatments of Osteoporosis", *The American Journal of Medicine*, Jan. 1991, vol.90, p.107.

⁵⁹ ORCEL Philippe, §19 « Physiopathologie d'un vieillissement osseux », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuse de l'adulte*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2008, p.171.

un premier temps, les incidences des fractures ostéoporotiques. Il est à noter qu'elles ne représentent que la partie émergée de l'« iceberg »⁶⁰.

II_1.1. Caractéristiques des fractures ostéoporotiques

Les fractures ostéoporotiques, ou encore les fractures de fragilité, surviennent d'un choc traumatique de « basse énergie ». Une fracture de fragilité est définie comme une « fracture résultant d'un traumatisme dont l'énergie est inférieure ou égale à celle résultant d'une chute de sa hauteur en marchant »⁶¹. En pratique quotidienne, elle fait appel à tout type de fractures survenu à la suite d'une chute, comme repère, de la hauteur de la taille de l'individu⁶². Les fractures par fragilité osseuse concernent plus particulièrement les trois sites où siège l'os trabéculaire⁶³. Ce sont donc : les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur et l'extrémité distale de l'avant-bras. Les fractures ostéoporotiques touchant ces trois sites, constituent une part essentielle des fractures survenant après 50 ans⁶⁴. Les sites qui sont, au contraire, considérés en dehors des fractures par fragilité sont les suivants : le crâne, l'os de la face, le rachis cervical, les doigts et les orteils⁶⁵.

Les fractures ostéoporotiques ont la particularité de présenter des caractéristiques variables, en fonction de l'âge, du sexe et enfin de la localisation géographique des patients.

II_1.1.A. Répartition des incidences fracturaires selon l'âge, le sexe et la géographie

La courbe de l'incidence fracturaire selon l'âge, dessine une forme « bimodale ». Les deux pics de l'incidence fracturaire correspondent à l'âge adolescent et à l'âge mur. Le plus souvent, les origines traumatiques des fractures sont différentes. Les jeunes se fracturent lors d'un traumatisme important, alors que les individus plus âgés lors d'un traumatisme peu important.

Le sexe constitue, par ailleurs, une variable essentielle dans l'épidémiologie des fractures. Les courbes que dessinent les incidences fracturaires selon l'âge ont une forme distincte entre hommes et femmes. L'incidence fracturaire continue, chez l'homme, à monter progressivement à partir de 35-40 ans, et ce après le premier pic du jeune âge. Chez les femmes, l'incidence de tous les types de fracture augmente progressivement à partir de 35

⁶⁰ FARDELLONE Patrice, « Epidémiologie de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques », p.162. in DE VERNEJOU Marie-Christine et MARIE Pierre (dir), *Ibid.*

⁶¹ BRIOT Karine et ROUX Christian, §16 « Définition, diagnostic et risque fracturaire », p.147, in DE VERNEJOU Marie-Christine et MARIE Pierre (dir), *Ibid.*

⁶² BRIOT K. et al., "2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis", *Joint Bone Spine*, Feb 2018, sur <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.02.009>.

⁶³ KEEN Richard, §1 « Physiopathologie de l'ostéoporose », in CLUNIE et KEEN (cor), *Ostéoporose*, Elsevier Masson, 2009, Issy-les Moulineaux, p2.

⁶⁴ FARDELLONE Patrice, *Ibid.*, p.162.

⁶⁵ Ce dernier type de fracture, au niveau de l'extrémité distale de l'avant-bras, est appelé une fracture de Pouteau- Colles. BRIOT Karine et ROUX Christian, *Ibid.*, p.147.

ans, avant de s'accroître de façon exponentielle à l'âge mur. Les garçons constituent, par ailleurs, la majorité des sujets fracturés à l'âge jeune, alors que les femmes, vivant plus longtemps, sont majoritaires dans un événement fracturaire à âge avancé.

Une variation géographique des fractures :

Le constat d'une variable géographique est aussi intéressant à souligner. En Europe, l'incidence des fractures décrit un gradient nord-sud. Le nombre de fracture est, en effet, plus important dans les pays scandinaves que dans les pays du sud⁶⁶. Ce phénomène est valable, de plus, aussi bien pour les fractures vertébrales, que pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF). Le gradient dessine, par ailleurs, une tendance inverse du sud au nord lorsque l'on s'intéresse aux Etats-Unis.

En France, un gradient d'ouest vers l'est est observé dans les incidences des FESF. Quelques exceptions échappant à cette tendance nationale ont été aussi relevées, à savoir la région parisienne et la Bretagne⁶⁷. Les régions côtières échappent aussi à cette tendance et leurs populations sont moins touchées par les fractures de la hanche.

Plusieurs explications de ce phénomène de gradient, dans différentes régions du monde ont été suggérées, mais il n'y a rien de certain. Il peut venir de facteurs non-modifiables, comme la génétique concernant le pic de masse osseuse ou de la corpulence, ou de facteurs environnementaux tels que la différence d'ensoleillement, les habitudes alimentaires ou le mode de vie. Sont suggérés, comme facteurs pouvant potentiellement expliquer cette répartition tendancielle de fractures : les types d'habitation, rurale ou urbaine, ainsi que le niveau socio-économique lié aussi aux disparités géographiques.

Dans cette tendance différentielle des fracturaires, certains types de population sont d'autant plus exposés aux risques de fractures.

II_1.1.B. Sujets concernés par l'ostéoporose et les coûts économiques de la prise en charge

Lorsque l'on s'intéresse aux particularités des fractures ostéoporotiques, nous apercevons la prédominance de certains sujets concernés. Ce sont les populations féminines et âgées, qui sont les plus touchées par les fractures. Les coûts économiques, liés à la prise en charge de la maladie, sont d'autant plus conséquents, qu'ils sont liés au fait de soigner une population vulnérable.

⁶⁶ FARDELLONE Patrice, *Ibid.*, p.163.

⁶⁷ Ce sont les deux études françaises qui soulignent cette tendance dans l'incidence des trois sites de fracture (de la hanche, de l'humérus et du radius). Cf. CURRAN Desmond et al., « Epidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature », *Revue du rhumatisme*, n°77, 2010, pp. 583.

Populations concernées par l'ostéoporose :

Concernant la nature des sujets touchés par cette maladie, les fractures ostéoporotiques surviennent notamment chez des populations âgées, et ce particulièrement parmi les sujets féminins (Figure 9). En 2013, parmi les 177 000 patients qui se sont rendus à l'hôpital suite à une fracture de tous sites, deux-tiers de ces sujets étaient âgés de plus de 70 ans et les trois-quarts de l'ensemble de ces patients étaient des femmes⁶⁸. L'étude réalisée par la Commission Européenne estime, par ailleurs, un passage, dans l'Union Européen, du nombre de fractures vertébrales de 23.7 millions en 2000 à 37.3 millions en 2050, ce qui représenterait une augmentation de 57%⁶⁹. Dans le contexte démographique actuel particulier, où l'on assiste à une augmentation de la classe d'âge avancé, le fardeau de cette pathologie continue à peser de façon considérable sur nos sociétés.

Coûts économiques de la maladie :

Les coûts économiques liés à la prise en charge de la maladie sont constitués par des coûts directs et indirects. Ils regroupent, entre autres, les coûts nécessaires aux personnels, aux examens, aux médicaments et aux frais liés au maintien de l'infrastructure. Aux Etats-Unis, ce coût annuel est estimé à 8 milliards de dollars⁷⁰. Il est estimé, qu'avant 2025, que le coût atteindra 25.3 milliards de dollars⁷¹. En Angleterre, il s'élève à l'équivalent de 960 millions de dollars US pour une population de 50 millions⁷². L'ensemble des coûts, directs et indirects, induits par une fracture, se situe entre 12 et 14 000 euros dans l'année suivant la fracture vertébrale et celle de la hanche⁷³.

Après avoir abordé ces premières spécificités des sujets concernés par la maladie, nous verrons les caractéristiques liées aux incidences fracturaires selon les sites de fractures.

⁶⁸ BRIOT K. et al., *Ibid.*, p.2.

⁶⁹ European Commission, *Ibid.*, p.17.

⁷⁰ FARDELLONE P., *Ibid.*, p.166.

⁷¹ COSMAN F. et al., "Clinician's Guide to prevention and treatment of Osteoporosis", *Osteoporosis international*, 2014, n°25, p.2361.

⁷² BARRETT-CONNOR E., "The Economic and Human Cost of Osteoporosis Fracture", *The American Journal of Medicine*, vol. 98, suppl 2A, Feb 1995, p.2A-3S.

⁷³ LESPESSAILLES E. et al., « Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant, », *Revue du Rhumatisme*, vol. 76, 2009, p.686.

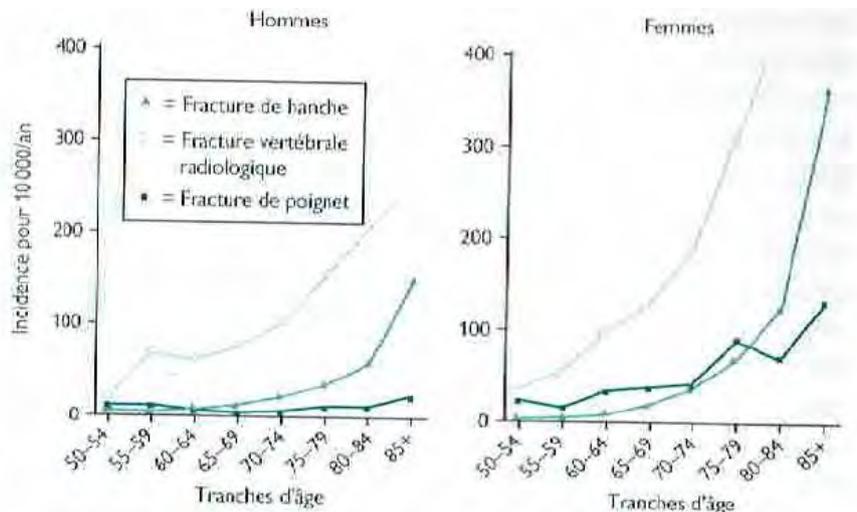


Figure 9. Incidences fracturaires selon le sexe et la tranche d'âge⁷⁴

II_1.2. Les incidences des fractures ostéoporotiques

Les poids sociétaux des fractures, en termes de santé publique et économique, s'expliquent à la fois par les conséquences de ces événements sur la morbi-mortalité et par le nombre important et croissant des sujets concernés. La survenue des fractures ostéoporotiques de n'importe quel site a pour conséquences divers impacts négatifs sur la santé. Elle entraîne le plus souvent de la douleur chronique, une réduction de la mobilité et de l'alitement. Le niveau de l'autonomie des patients diminue après l'évènement de fracture, aussi bien au niveau de l'habillage, qu'au niveau de la motricité⁷⁵. Sa conséquence fonctionnelle impacte aussi leur santé psychique et leur intégration socio-professionnelle.

II_1.2.A. Impacts des fractures sur la morbi-mortalité

Différentes études démontrent, tout d'abord, que la survenue de fractures augmente la morbi-mortalité de l'individu. Tous les types de fractures ostéoporotiques confondus sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité, sauf pour les fractures de poignets⁷⁶ qui, elles-mêmes sont associées à un risque accru de la survenue ultérieure d'autres fractures. La définition même de « fracture sévère » fait d'ailleurs appel à la notion d'excès de mortalité.

⁷⁴ CLUNIE et KEEN, *Ibid.*, p.12.

⁷⁵ Environ la moitié des patientes (49%) s'habille seule après l'évènement de fracture, contrairement à 86% avant fracture. 15% et 8% d'entre elles marchent seule à l'extérieur et sur l'escalier après fractures, alors que les chiffres s'élevaient, avant fractures, respectivement à 75% et 63%. Cf. MEUNIER (dir), §26 « Ostéoporose, handicap et qualité de vie », *Ibid.*, p.220.

⁷⁶ Les auteurs TRAN et al. soulignent que les études réalisées sur les impacts de fractures non-vertébrales, de la hanche et du col de fémur sur la mortalité restent controversées. TRAN T. et al., "Population-Wide Impact of Non-Hip Non-Vertebral fractures on mortality", *Journal of Bone and Mineral Research*, vol.32, n°9, Sep 2017, p.1806.

Les fractures sont considérées comme sévères si elles ont pour conséquence un excès de mortalité⁷⁷.

Mortalités selon les sites de fractures ostéoporotiques :

En termes de mortalité selon les sites de fractures ostéoporotiques, ce sont les fractures de la hanche, ou celles de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), qui sont associées à un excès de mortalité le plus conséquent. L'excès de mortalité sur ces sites s'élève à, entre 10 et 20%, durant la première année qui suit la fracture⁷⁸. C'est dans l'année suivant la survenue de la fracture, et ce notamment dans les 6 premiers mois⁷⁹, voire les 4 premiers mois⁸⁰, que surviennent le plus de décès. Les complications respiratoires et cardiovasculaires représentent les principales causes de cette mortalité précoce.

La survenue de fractures vertébrales est aussi associée à une surmortalité. Cette dernière augmente, contrairement aux fractures de la hanche et du fémur, plutôt avec le temps⁸¹. Comparé aux femmes du même âge n'ayant pas eu de fracture, le taux de survie à 5 ans s'avère moins élevé chez les femmes qui ont vécu au moins une fracture vertébrale. Les fractures vertébrales sont, par ailleurs, considérées comme meilleurs prédicateurs du risque fracturaire ultérieur. Elles augmentent par 5 le risque d'avoir d'autres fractures vertébrales et par 2 à 3 le risque d'avoir des fractures sur d'autres sites⁸². Les résultats de ces deux études ne sont pas tout à fait concordants, atténuant les résultats d'études soulignant la prédominance féminine des fractures ostéoporotiques sur le site vertébral.

Après avoir vu les conséquences significatives des fractures sur les morbi-mortalités, nous illustrerons les caractéristiques des incidences des fractures vertébrales et non-vertébrales.

II_1.2.B. Caractéristiques des fractures ostéoporotiques vertébrales et non-vertébrales

Fractures vertébrales :

Ce sont, parmi l'ensemble de fractures ostéoporotiques, les types de fractures les plus fréquemment observés. Concernant la France, l'incidence annuelle de nouvelles fractures

⁷⁷ Les sites concernés par les fractures sévères sont les suivants : la hanche, l'humérus proximal, les vertèbres, le pelvis, le sacrum, le col fémoral, le fémur distal, le tibia proximal et les cages thoraciques lorsqu'elles sont touchées plus de 3 en même temps. Cf. BRIOT et al., *2018 Update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis*, *Ibid.*, p.2.

⁷⁸ RAJAGOPAL et al., §2 « Epidémiologie des fractures ostéoporotiques », in CLUNIE Gavin et KEEN Richard, *Ibid.*, p.10.

⁷⁹ CURRAN D. et al., « Epidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature », *Revue du rhumatisme*, n°77, 2010, p.583.

⁸⁰ FARDELLONE Patrice, *Ibid.* p.166.

⁸¹ L'auteur suggère donc que l'excès de mortalité liée à la fracture vertébrale peut être expliqué plutôt par les comorbidités que présentent les patients que par les fractures elles-mêmes. FARDELLONE P., *Ibid.*

⁸² COSMAN F. et al., "Clinicians' Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis", *Osteoporosis International*, 2014, n°25, p.2361.

vertébrales était estimée, dans les années 1980, à entre 40 000 et 65 000⁸³. Elle était estimée, en 2001, à environ 70 000 cas annuels.

Elles ont la particularité d'avoir une origine moins traumatique (fracture spontanée par tassement) et de passer inaperçue. Seul un quart des fractures vertébrales sont issues d'un traumatisme, les autres se sont manifestées lors de la réalisation d'activités quotidiennes⁸⁴. Seul un tiers de ces fractures s'avèrent être symptomatiques⁸⁵. Du côté des professionnels, il n'existe pas de consensus sur les moyens de la détermination des fractures par déformations vertébrales. Ces différents facteurs conduisent à un sous-diagnostic de la maladie, ainsi qu'à la sous-estimation de l'incidence des fractures vertébrales.

Les données sur l'incidence des fractures vertébrales ne sont pas nombreuses en France. Les études européennes EPOS (*European Prospective Osteoporosis Study*) ou EVOS (*European vertebral Osteoporosis Study*) nous offrent une vue globale sur l'incidence des fractures vertébrales en Europe. L'EVOS a étudié, en 1996, la fréquence des déformations vertébrales des sujets, hommes et femmes âgés entre 50 et 75 ans, répartis dans 36 centres des pays de l'Union Européenne. Lunt et al. ont étudié, en s'appuyant sur les données de l'étude EVOS, la relation entre les résultats densitométriques et la prévalence de la déformation vertébrale⁸⁶. Les auteurs soulignent que la prévalence de déformations vertébrales de tout type confondu, s'avère similaire entre les deux sexes : 12,2% pour les hommes et 13,8% pour les femmes⁸⁷. Chez ces dernières, les déformations vertébrales sont cependant plus associées, de façon statistiquement significative, à une faible valeur densitométrique⁸⁸.

L'étude EPOS se focalise sur une fracture vertébrale, en comprenant à la fois les critères morphométriques⁸⁹ et radiographique. Sur plus de 14 000 sujets des deux sexes, âgés de plus de 50 ans, recrutés à partir de 29 centres européens, cette étude a démontré la prédominance de l'incidence des fractures vertébrales chez les sujets féminins dans les deux types de fractures vertébrales (déformation et radiographique). L'incidence concernant une fracture morphométrique s'élève à 10.7 pour 1000 femmes et 5.7 pour 1000 hommes. Concernant une fracture vertébrale confirmée radiologiquement, ces valeurs atteignent, respectivement, 12.1 et 6.8.

⁸³ CURRAN D. et al., *Ibid.*, p.582.

⁸⁴ RAJAGOPAL V. et al., §2 « Epidémiologie des fractures ostéoporotiques », CLUNIE G. et KEEN Richard (dir), *Ibid.*, p.12.

⁸⁵ FARDELLONE Patrice, *Ibid.*

⁸⁶ LUNT M. et al., "Bone Density variation and Its Effects on Risk of vertebral Deformity in Men and Women Studied in Thirteen European Centers: The EVOS Study", *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 12, Nb 11, 1997, p.1883-1894.

⁸⁷ *Ibid.*, p.1889.

⁸⁸ Les déformations vertébrales associées à une faible valeur densitométrique sont observées chez les femmes pour 10.8% des sujets, contrairement à 8.6% pour les hommes, *Ibid.*

⁸⁹ Il s'agit de se baser sur l'analyse des déformations vertébrales. FELSEBERG D. et al (EPOS Study Group Authors), "Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)", *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol.17, n° 4, 2002, p.716-724. Les critères morphométriques utilisées sont les suivants : une réduction d'au moins 20% ou 4mm de l'une des trois hauteurs (antérieur, médian ou postérieur) du corps vertébral.

Après avoir illustré les incidences des fractures vertébrales, intéressons-nous aux fractures non-vertébrales. La prédominance des sujets âgés et féminins est aussi observée, en effet, dans les fractures non-vertébrales.

Fractures non-vertébrales :

Il s'agit plus particulièrement des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) et des fractures de l'extrémité distale de radius (poignet). Les études dénombrent une croissance des FESF depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Elles ont démontré une double tendance de l'augmentation des FESF avec l'âge et sa prédominance féminine.

Les fractures du col fémoral touchent, notamment, les sujets âgés de plus de 85 ans. Chez les femmes, les FESF causées chez les plus de 85 ans représentent, à elles seules, environ la moitié de l'ensemble des fractures. La même tendance est relevée également chez les hommes. L'incidence fracturaire concernant la population très âgée et très fragile est appelée incidence « séculaire », et constitue un phénomène sociétal plus récent. Il reflète le mouvement démographique croissant du vieillissement de la population⁹⁰.

Les études récentes démontrent, en outre, une nouvelle tendance à la stabilisation, voire à la diminution de l'incidence fracturaire non-vertébrale. Ceci est en lien avec l'augmentation en parallèle de la population qui entraîne une augmentation du nombre absolu de fractures. C'est ainsi que le nombre absolu de fractures non-vertébrales reste important et croissant, malgré la stabilisation et la baisse, selon les tranches d'âges, de l'incidence. Cette diminution a atteint, dans les tranches d'âge, certes plus jeunes de 60-74 ans et de 75-84 ans, les taux respectivement, de 11 et de 12% entre 2002 et 2008.

Les fractures de l'extrémité distale du radius présentent des caractéristiques différentes des deux autres types de fractures décrits ci-dessus. Une étude d'estimation suggère un nombre de fractures du poignet en France, de 35 000 par an⁹¹. Son incidence augmente linéairement entre 40 et 65 ans chez les femmes caucasiennes. Seul un quart de l'ensemble des fractures du poignet concerne les hommes. Elles constituent, par conséquent, des fractures majoritairement féminines. Même si ces fractures ne sont pas considérées comme « fracture

⁹⁰ C'est, en effet, le vieillissement de la population qui justifie une augmentation en nombre absolu des fractures ostéoporotiques. Une estimation de l'augmentation de la population effectuée à la fin des années 1990 par l'Union Européen prévoit de passer, pour hommes et femmes respectivement, de 8.9 millions et de 4.5 millions en 1995, à 26.4 et 17.4 millions en 2050. Concernant la France, les études soulignent une tendance similaire. On assistera un doublement de la population âgée de plus de 75 ans entre 2000 et 2030. Une personne sur trois aura plus de 60 ans en 2030, contrairement à une sur cinq en 2000. Une projection de population réalisée par l'INSEE en 2016 souligne la continuité de cette hausse de la population à l'horizon 2070. Jusqu'en 2040, c'est la proportion de la population âgée de 65 ans ou plus qui progressera fortement, atteignant environ une personne sur quatre. Même si l'évolution serait ensuite plus modérée, la population âgée de 75 ans ou plus serait doublée en 2070 par rapport à 2013. cf. European Commission, *Report on osteoporosis in the European Community : Action for prevention*, Office for Official Publications of the European Communities, 1998, Luxembourg, p.15 ; Desmond et al., « Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France : A literature review », *Joint Bone Spine*, Feb. 2010, p.580, et INSEE, « Projection de population à l'horizon 2070 », *Insee Première*, n°1619, Nov. 2016, p.1 et 3.

⁹¹ L'estimation a été réalisée en se basant sur le taux d'incidence américain. Cf. CURRAN D. et al. *Ibid.*, p.582.

sévère », de par l'absence de leur impact direct sur la mortalité, elles sont considérées comme premières manifestations de la présence de la fragilité osseuse.

Nous avons détaillé la nature des sujets particulièrement concernés par les fractures, ainsi que les différents traits caractérisant les fractures vertébrales et non-vertébrales. Après la revue de l'épidémiologie des fractures, nous illustrerons, dans une seconde sous-partie, les physiopathologies de l'ostéoporose.

II_2. Physiopathologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose apparaît comme une conséquence de l'altération des tissus osseux. Ce dernier, pour autant, est en constant renouvellement, afin de maintenir son intégrité mécanique et fonctionnelle. Le renouvellement permanent des tissus osseux est étroitement contrôlé, grâce à l'implication de plusieurs acteurs. La dérégulation de ces systèmes entraîne, comme conséquence, la perte des tissus osseux. Nous illustrerons, dans cette sous-partie, les processus de régulation des tissus osseux, ainsi que les fonctions métaboliques qu'ils assurent.

II_2.1. Fonctions et organisation des tissus osseux

Les tissus osseux sont des tissus richement vascularisés et innervés⁹². On en retrouve deux types dans le corps humain. Ce sont d'abord : l'os cortical, composé de l'os compact. Il est composé de lamelles osseuses concentriques, au centre desquelles se trouve le canal de Havers⁹³. Il constitue le corps des diaphyses. L'os trabéculaire⁹⁴, ensuite, est formé de travées osseuses anastomosées entre elles. Ces dernières forment des réseaux tridimensionnels continus, avec la présence de cavités assez volumineuses. Ce dernier est un constituant majoritaire du corps vertébral et se trouve aussi dans les terminaisons des épiphyses des os longs.

Ces différentes structures permettent à l'os d'assurer à la fois une fonction de solidité, nécessaire au maintien, et une fonction de souplesse permettant la mobilité importante de notre corps. L'os assure, par ailleurs, une fonction métabolique de réservoir principal du calcium et du phosphore. La moelle osseuse assure en outre une fonction hématopoïétique.

Assurer ces différentes fonctions nécessite une coordination étroite entre ces éléments. Ce sont plus particulièrement les ostéoblastes et les ostéoclastes, qui sont les deux acteurs centraux assurant le renouvellement des tissus osseux.

II_2.1.A. Caractéristiques des cellules osseuses : ostéoblastes et ostéoclastes

L'os, un tissu vivant, se renouvelle de façon permanente. Ce remaniement constant du tissu osseux est appelé le remodelage osseux. Plusieurs cellules interviennent dans la régulation du remodelage osseux. Deux cellules majeures, qui exercent la synthèse et la résorption des tissus osseux, sont appelées, respectivement, les ostéoblastes (OB) et les ostéoclastes (OC). Une régulation ordonnée par ces deux types de cellules permet le maintien de la fonctionnalité physiologique et mécanique des tissus osseux.

Les ostéoblastes et ostéoclastes proviennent de lignées cellulaires distinctes (Figure 10). Les précurseurs ostéoblastiques, tout d'abord, sont issus des cellules souches mésenchymateuses.

⁹² LEVASSEUR R. et al., « Physiopathologie de l'ostéoporose », *La revue de médecine interne*, n°25, 2004.

⁹³ Le canal de Havers contient les capillaires sanguins et le tissu conjonctif.cf. MEUNIER, §2 « Diagnostic de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.14.

⁹⁴ Ou l'os spongieux.

Ces dernières prennent, au lieu de prendre d'autres voies de différenciation, la voie de la différenciation puis de l'activation ostéoblastiques. Cette différenciation s'effectue en présence de signaux spécifiques, telle la phosphatase alcaline. Le niveau de l'expression, ainsi que l'activité des ostéoblastes et des cellules stromales⁹⁵, sont contrôlés aussi par d'autres facteurs et d'hormones, comme l'IL-1, le TNF α , le PTH et l'œstrogène. Une fois devenues cellules matures, les ostéoblastes matures ont la possibilité de se différencier en ostéocytes⁹⁶, ou d'avancer vers l'apoptose⁹⁷.

Les ostéoclastes proviennent, cette fois-ci, de la lignée monocyttaire hématopoïétique. Les cellules souches CFU-GM (*Colony forming unit-granulocyte-macrophage*) se différencient puis prolifèrent, en présence de facteurs de transcription spécifiques comme le NFkB⁹⁸, en précurseurs ostéoclastiques. Dès cette étape, la présence de facteurs solubles, comme le M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*), produits puis sécrétés par les ostéoblastes, ainsi que leur interaction cellulaire directe dont on parlera ci-dessous, sont indispensables dans les processus de la différenciation ostéoclastique. Les précurseurs ostéoclastiques s'attirent, ensuite, et fusionnent, afin de former une cellule volumineuse multinucléée, qui est l'ostéoclaste mature quiescent. Suite à l'activation de ce dernier, l'ostéoclaste résorbant prend une forme caractéristique, en possession de bordures en brosse aux côtés du site de résorption.

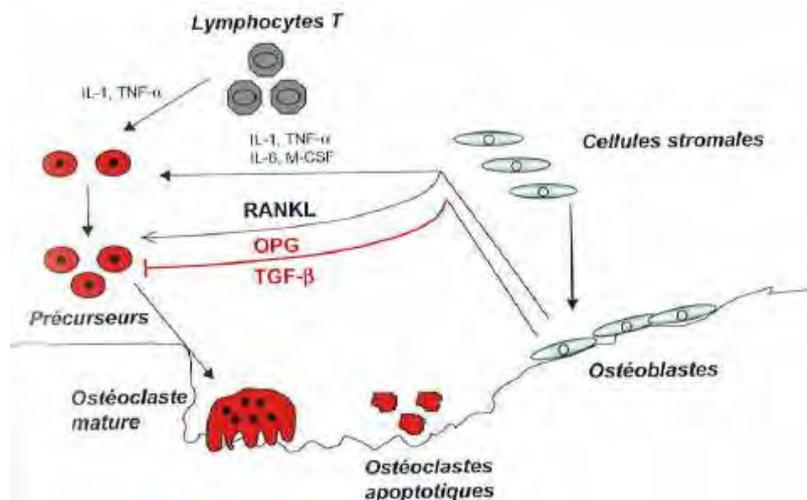


Figure 10. Différenciations ostéoblastiques et ostéoclastiques⁹⁹

⁹⁵ Les ostéoblastes ont pour origine la lignée mésenchymateuse. Certaines cellules stromales mésenchymateuses peuvent se différencier en cellules des tissus squelettiques, tels que le cartilage, l'os et la graisse.

⁹⁶ Environ 10% des ostéoblastes deviennent les ostéocytes dans les tissus ovoïdes. Ils contribuent dans l'initiation du cycle de remodelage. Cf. MARIE Pierre, « Ostéoblastes : origine et différenciation », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p.24.

⁹⁷ MARIE Pierre, *Ibid.*, p.23 Figure 3-2.

⁹⁸ NFkB pour Nuclear Factor-kappa-B, cf. LIBOUBAN L., *Ibid.*, p.5.

⁹⁹ COHEN SOLAL Martine, §13 « Cytokines et remodelage osseux », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p.125.

Les ostéoblastes et les ostéoclastes assurent la régulation dans le maintien de la masse osseuse. Ils interviennent, dans le contexte non-pathologique, à tour de rôle de façon organisée.

II_2.1.B. Processus du remodelage osseux

Le remaniement des tissus osseux est assuré par un ensemble de cellules, d'origine et de mode de fonctionnement différents. Ce sont les ostéoclastes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes qui interviennent dans les processus du remodelage osseux. Cet ensemble est appelé le *basic multicellular unit* (BMU)¹⁰⁰. Ce dernier permet d'assurer une régulation locale du remodelage osseux.

Le remodelage osseux est constitué de quatre phases non synchrones, d'une durée d'environ 3 à 4 mois (figure 11). Durant la première phase, se déroule une activation des ostéoclastes après l'état de la « quiescence ». Cette première étape se caractérise par la différenciation ostéoclastique et le début de la résorption osseuse de la matrice, auparavant calcifiée. Elle aboutit ainsi à la formation de la cavité, appelée la lacune de Howship. Durant la deuxième phase, les précurseurs ostéoblastiques sont attirés sur le site de résorption et prolifèrent. La troisième phase consiste à la synthèse, par les ostéoblastes, de la matrice osseuse. La dernière étape se constitue de la minéralisation primaire et secondaire de la matrice osseuse pour ensuite revenir à l'état de la quiescence.

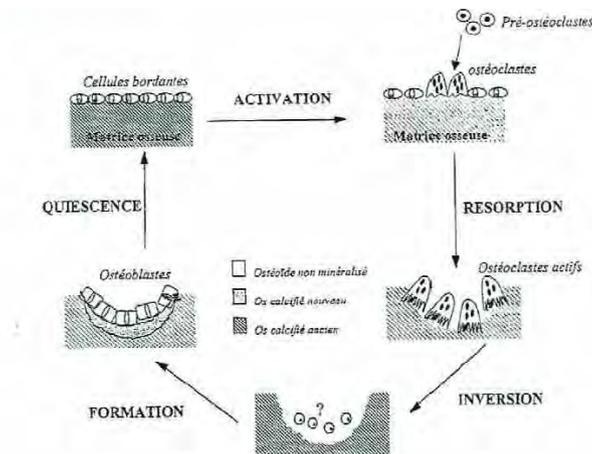


Figure 11. Quatre étapes du remodelage osseux¹⁰¹

¹⁰⁰ LIBOUBAN Hélène, §1 « Remodelage osseux », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p.3.

¹⁰¹ KAMEL, FARDELLONE et BRAZIER (dir), « Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux mécanismes de régulation », HERRION et FARDELLONE (dir), *Os, activité physique et ostéoporose*, Collection de pathologie locomotrice et de médecine orthopédique, Masson, Paris, 2005, p.2.

Toute accélération du remodelage osseux se traduit par une augmentation du recrutement des BMU. Ce changement aboutira à la multiplication du nombre des déficits élémentaires au sein des tissus osseux et accélérera, par conséquent, la perte osseuse¹⁰².

La vitesse et l'intensité avec lesquelles se déroule le remaniement osseux sont, par ailleurs différentes selon la nature du tissu osseux. Le remaniement s'effectue, en effet, de façon beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire, touché plus particulièrement par les fractures ostéoporotiques, de l'ordre de 8 fois plus, que dans l'os cortical¹⁰³. Cela explique, avec ce que l'on vient d'illustrer, la fragilité et la vulnérabilité auxquelles sont exposées certaines localisations osseuses.

II_2.2. Mécanismes de l'acquisition et de la perte osseuse

Dans un état physiologique non-pathologique chez un adulte jeune, un équilibre entre la résorption et la formation osseuse est assuré, permettant la réparation et le renouvellement constant du tissu. Dans des situations où apparaissent des déséquilibres entre ces deux mécanismes, comme l'augmentation de la résorption, en période de ménopause, et la diminution de la formation osseuse, qui intervient lors d'une corticothérapie prolongée, apparaît une perte osseuse.

L'intensité avec laquelle se réalisent le modelage et le remodelage osseux varie en fonction du stade de la vie et du sexe d'un individu. Durant la phase de croissance de l'enfance et de l'adolescence, beaucoup de BMU serviront au modelage osseux. Le modelage osseux fait intervenir la phase de la formation osseuse, sans au préalable faire intervenir, contrairement au remodelage, la phase de résorption. Il entraîne, par conséquent, une importante croissance radiale de l'os. Nous verrons donc comment se dessine l'évolution de la masse osseuse en fonction du stade de vie d'un individu.

II_2.2.A. L'évolution de la masse osseuse selon l'âge et le sexe

La courbe de l'évolution de la masse osseuse selon l'âge et le sexe dessine une forme gaussienne (Figure 12). Le pic de la croissance de la masse osseuse se situe vers l'âge de l'adolescence et peut monter jusqu'à l'âge de 20 ans. Il constituera, tout au long de la vie d'un individu, un déterminant crucial de la rigidité osseuse. La masse osseuse reflète, en effet, une grande partie de la capacité de la résistance mécanique des pièces osseuses¹⁰⁴. La courbe forme, ensuite, un plateau jusque 35-40 ans. Le remodelage osseux commence à se déséquilibrer, par la suite, en faveur de la perte osseuse.

¹⁰² MEUNIER et al., Chapitre 2 « Mécanismes de la perte osseuse. Conséquences thérapeutiques », p.15., MEUNIER, Ostéoporose, *Ibid.*

¹⁰³ BRAZIER et FARDELLONE, Chapitre 19 « Traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie », in CALOP (dir), *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 4^{em} édition, Elsevier Masson, Paris, 2012, p.313.

¹⁰⁴ COFER, « Ostéoporose » dans *Abrégé en Rhumatologie*, 4^e édition, Paris, Elsevier Masson, p.37.

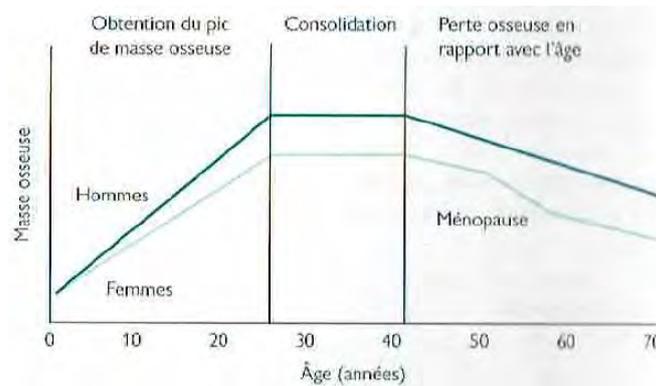


Figure 12. Evolution de la masse osseuse selon l'âge¹⁰⁵

Il est alors important d'avoir un pic osseux élevé. On compte deux paramètres intervenant dans la détermination du niveau du pic osseux (Figure 13). C'est, tout d'abord, l'hérédité qui constitue une majeure partie du déterminant. Les statuts hormonaux font partie d'un paramètre et dépendent en partie du patrimoine génétique. Ce sont, deuxièmement, les facteurs environnementaux, comme la pratiques d'activités physiques, ainsi que l'apport nutritionnel protéino-calciqque et le niveau d'ensoleillement, qui interviennent dans la constitution du pic osseux d'un sujet.

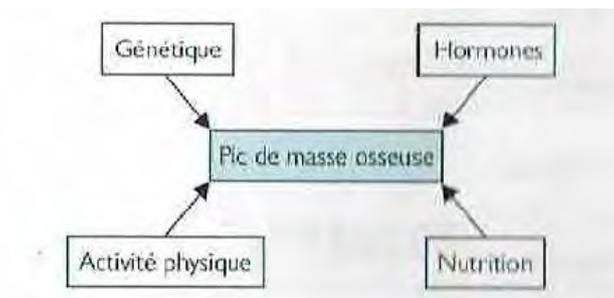


Figure 13. Déterminants des pics de la masse osseuse¹⁰⁶

L'importance de la perte osseuse diffère, par ailleurs, les deux sexes. Chez les hommes, la perte osseuse, liée au vieillissement, est progressive. Elle est liée à la diminution non brutale de la sécrétion androgénique testiculaire. Chez les femmes, la perte osseuse marque, au contraire, une diminution nette au moment de la ménopause. La carence oestrogénique liée

¹⁰⁵ CLUNIE et KEEN, *Ibid.*, p.4.

¹⁰⁶ *Ibid.*, p.4.

à cette période accélère la perte osseuse de l'ordre de 2 à 3% annuel durant les 3 à 5 ans suivant la survenue de la ménopause et s'atténue par la suite¹⁰⁷.

Après avoir vu les caractéristiques physiopathologiques de la genèse de l'ostéoporose, il convient, dès lors, d'illustrer les mécanismes cellulaires et moléculaires intervenant dans ce processus. Il me paraît, en effet, essentiel de comprendre les façons dont les différents acteurs s'intriquent au cours du remodelage osseux. Cette illustration permet aussi de comprendre comment agit le dénosumab (Dmab) ou PROLIA®, le médicament auquel je m'intéresse dans ce travail. L'avancement des connaissances plus précises de la physiopathologie de l'ostéoporose a permis, en effet, d'élucider l'intrication entre les différents acteurs. Dans ce travail de thèse, je détaillerai uniquement les voies de RANK/RANKL/OPG, dans le but de clarifier les mécanismes d'action du dénosumab.

II_2.2.B. Mécanismes moléculaires et cellulaires de la genèse de l'ostéoporose

Nous avons vu que l'implication des cellules ostéoblastiques est requise pour la différenciation et l'activation des cellules ostéoclastiques. Au niveau moléculaire, les mécanismes d'une interaction physique directe entre les deux cellules ont été clarifiés. Il s'agit, en effet, d'une interaction physique directe entre les éléments présents à la surface des deux cellules osseuses.

Les éléments exprimés à la surface des ostéoblastes et des ostéoclastes, permettant une interaction directe entre elles, sont de trois ordres. Ce sont les RANK¹⁰⁸, le *Recepteur Activator of Nuclear factor- κ (kappa) B*, et les deux formes de son ligand, la forme membranaire (RANKL) et sa forme soluble, appelée l'ostéoprotégérine (OPG) (Figure 14). Parmi ce trio, les RANK-Ligands assurent, tout d'abord, une fonction essentielle de régulation des voies, parmi d'autres, de l'activation des cellules « partenaires ». Des mécanismes de régulation similaires impliquant les RANKL ont été, par ailleurs, découverts à la fois dans les systèmes immunitaires et dans les tissus osseux¹⁰⁹.

¹⁰⁷ COFER, *Ibid.*, p.35.

¹⁰⁸ Les RANK appartiennent à la famille des récepteurs au TNF (*Tumeur necrosis factor*). Cf. KAMEL, FARDELLONE et BRAZIER, *Ibid.*, p.4.

¹⁰⁹ La présence des RANKL a été découverte, tout d'abord, à la surface membranaire des lymphocytes T activés. Les RANKL participent, au sein des systèmes immunitaires, à la survie et à l'activation des cellules dendritiques.

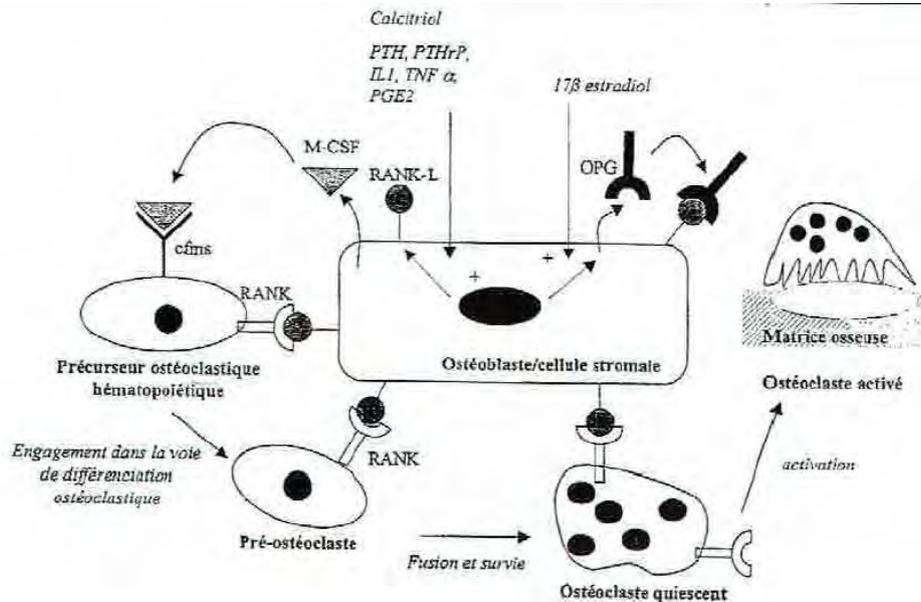


Figure 14. Intrication des différents éléments dans l'activation des ostéoclastes¹¹⁰

Synthétisés par les ostéoblastes et, soit exprimés à la surface des ostéoblastes ou des cellules stromales, soit sécrétés dans le milieu extra-cellulaire à différentes étapes de la différenciation et de la maturation ostéoclastique, les RANKL participent au contrôle du remodelage osseux. Les OPG, le RANKL soluble, sont issus, par ailleurs, du clivage enzymatique de la forme membranaire du RANKL¹¹¹. Les récepteurs aux RANKL, les RANK, sont présents, ensuite, à la surface des cellules partenaires, soit dendritiques dans le cas du système immunitaire, soit ostéoclastiques dans les tissus osseux.

Dans le cas du tissu osseux, le couplage entre les RANK, porté à la surface membranaire de l'ostéoclaste, et les RANKL, porté à la surface, cette fois-ci, des ostéoblastes, permet l'avancement de la différenciation ostéoclastique. L'augmentation de l'expression de ces ligands (du RANKL) va favoriser le processus de l'activation des voie ostéoclastiques, ainsi que leur durée de vie. Dans ce sens, le couplage entre les RANK et les RANKL aboutit à une activation de la résorption osseuse.

Les OPG, de par leur capacité à se lier aux RANK portés à la surface membranaire ostéoclastique, comme en sont capables les RANK-Ligand membranaires, empêchent la formation de ce couplage RANK/RANKL. Les OPG sont, par conséquent, considérés comme récepteurs leurres de ce couplage, bloquant le processus de la différenciation ostéoclastique. Dans ce sens, les OPG sont considérés comme les inhibiteurs physiologiques de la résorption osseuse.

¹¹⁰ KAMEL, FARDELLONE et BRAZIER, *Ibid.*, p. 3.

¹¹¹ ANGINOT, JURDIC et MAZZORANA, §2 « Ostéoclastes : origine et différenciation », in DE VERNEJOL et MARIE (dir), *Ibid.*, p.12.

L'identification de l'intrication étroite entre les trois acteurs RANK/RANKL/OPG a permis le développement d'un médicament, le dénosumab. Cet anticorps monoclonal entièrement humanisé, dirigé contre les RANK-Ligand, se fixe avec une spécificité et une haute affinité à ces derniers¹¹². La présence du dénosumab empêche la formation du complexe RANK/RANKL et inhibe, par conséquent, les processus de la résorption osseuse.

II_2.2.C. Rôles joués par les hormones œstrogènes

L'implication de l'œstrogène dans la pathogénicité de l'ostéoporose post-ménopausique est connue maintenant de longue date. Cette hormone joue un rôle primordial à la fois dans la formation et dans la résorption osseuse, non seulement chez les femmes, mais aussi chez les hommes. Chez les adultes, la fonction principale de l'œstrogène est de préserver le capital osseux qui a déjà été constitué auparavant. Lors de la ménopause, la chute brutale du taux d'œstrogène aboutit à une augmentation du remodelage osseux, avec une prédominance de la phase de résorption au détriment de la phase de la formation osseuse.

Les mécanismes à travers lesquels l'œstrogène vient réguler les processus du modelage et du remodelage osseux sont nombreux. L'œstrogène peut inhiber ou activer le niveau d'expression des facteurs de croissance et des cytokines intervenant dans la différenciation et l'activation des cellules osseuses. Elle peut agir à la fois sur les processus de la formation et de la résorption osseuse.

Une baisse de l'œstrogène a pour conséquence une augmentation de la production de l'IL ou de TNF α , activateurs eux-mêmes de la production du RANK-Ligand. La diminution de l'œstrogène favorisera, par conséquent, le couplage RANK/RANKL, renforçant l'activité résorptive des ostéoclastes. Sur les ostéoblastes, l'œstrogène exerce, au contraire, un effet anti-apoptotique, prolongeant la durée de vie de ces cellules. La présence de l'œstrogène va ainsi favoriser le processus de la formation osseuse.

Nous avons illustré les mécanismes notamment cellulaires de la physiopathologie de l'ostéoporose. Après avoir vu les différents acteurs intervenant dans la régulation du remodelage osseux, nous verrons les fonctions métaboliques qu'assurent les tissus osseux.

II_2.3. Les fonctions métaboliques assurées par les tissus osseux

L'os assure une fonction du métabolisme phospho-calcique. La partie minérale des tissus constitue un pool du stockage des minéraux, et ce notamment du phosphore et du calcium.

¹¹² FABRE, FUNK-BRENTANO et COHEN-SOLAL, Chapitre 20 « Biothérapies à visée osseuse », KAHN et al. (dir), *L'actualité rhumatologique 2017*, Elsevier Masson, 2017, Issy-les-Moulineaux, p.274.

Ce dernier est un élément indispensable dans le maintien physiologique de différentes fonctions, y compris dans la fonction neuro-musculaire.

II_2.3.A. Régulation de la calcémie

Dans notre corps humain, la calcémie libre est ajustée, de manière constante, dans la fourchette de sa normalité¹¹³, à quelques secondes près de sa variation. Dans cette régulation de la calcémie, interviennent deux organes en plus de l'intestin : le rein, à travers sa capacité d'ajustement de l'excrétion urinaire et de la réabsorption tubulaire, et l'os (Figure 15). Ces deux organes font interfaces aux compartiments extra-cellulaires et c'est via ces compartiments qu'est ajusté le niveau de la calcémie libre.

Lorsque le niveau du calcium du liquide extra-cellulaire s'abaisse, deux hormones, la PTH et le calcitriol, la vitamine D active, vont intervenir pour restaurer la calcémie (Figure 16). La diminution de la calcémie est repérée par des récepteurs CaSR¹¹⁴, entraînant, par conséquent, une stimulation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH). L'augmentation de la PTH va, d'une part, provoquer une ostéolyse des ostéocytes. Ces dernières sont présentes à la surface des unités osseuses non encore minéralisées et constituent alors une part mobilisable du pool calcique osseux¹¹⁵. L'augmentation de la PTH va conduire, d'autre part, à la stimulation de la réabsorption calcique rénale et de la production physiologique du calcitriol.

¹¹³ La calcémie normale est comprise entre 2.2 et 2.6 mmol/L.

¹¹⁴ CaSR pour *Calcium-Sensing Receptor*, HOUILLIER Pascal, Chapitre 9 « Métabolisme du calcium et du phosphate », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p. 79.

¹¹⁵ Les processus du remodelage osseux étant un processus lent et continu, ils ne participent pas au contrôle de la calcémie. Pour ce dernier, la mobilisation rapide du stock calcique osseux est nécessaire et c'est donc les ostéocytes qui assurent cette fonction.

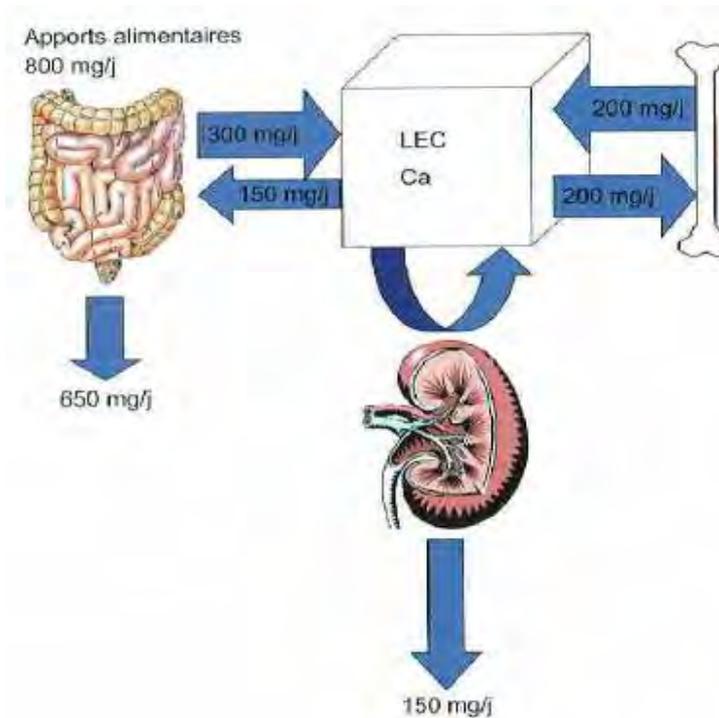


Figure 15. Flux calcique chez un adulte dans des conditions non-pathologiques¹¹⁶

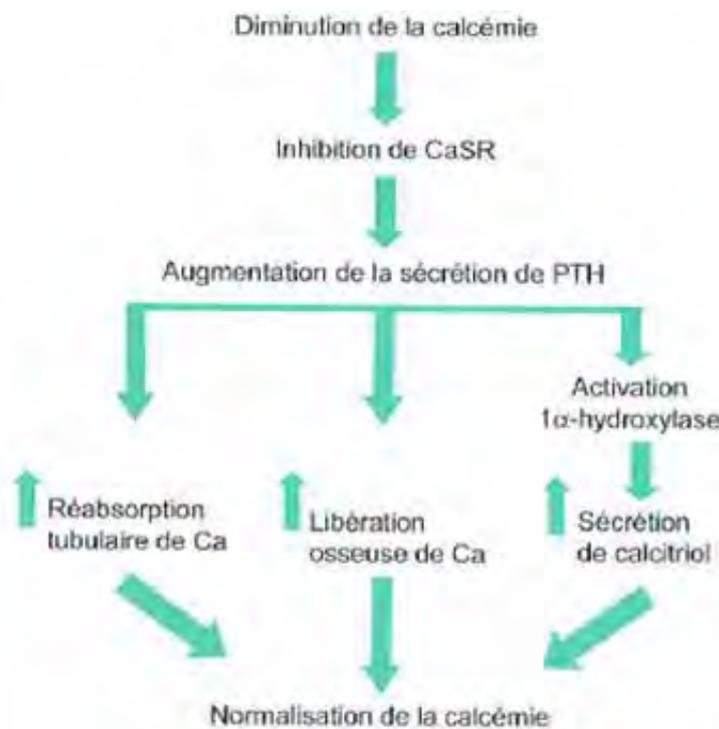


Figure 16. Mécanismes d'adaptation à une diminution de la calcémie¹¹⁷

¹¹⁶ HOUILLIER Pascal, §9 « Métabolisme du calcium et du phosphate », in DE VERNEJOL et MARIE (dir), *Ibid.*, p.77.

¹¹⁷ *Ibid.*, p.79.

II_2.3.B. Rôles de la vitamine D

Les rôles multiples qu'exerce la vitamine D ont été découverts¹¹⁸ et cette dernière est décrite comme une hormone, dont la production est contrôlée par la PTH. La 1,25-dihydroxyvitamine D contrôle l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux, à travers son action sur l'intestin, le rein et le squelette.

La fonction primordiale assurée par la vitamine D est, comme cela vient d'être décrit ci-dessus, la stimulation de l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. La vitamine D augmente, en effet, les concentrations extracellulaires de calcium et des phosphates et favorise ainsi la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses. La vitamine D inhibe, par ailleurs, la synthèse et la sécrétion de la PTH et contribue donc au ralentissement de la résorption osseuse¹¹⁹.

Nous avons illustré les physiopathologies contribuant à la genèse de l'ostéoporose, en nous concentrant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la pathogénicité. Nous observerons, dans la troisième sous-partie, les modalités de prise en charge de l'ostéoporose.

¹¹⁸ La 1,25(OH)₂-vitamine D exerce un effet de régulateur physiologique également local, intervenant dans les processus de différenciation et de la prolifération, ainsi que dans les modulations des systèmes immunitaires. Cf. GARABEDIAN Michèle, « Vitamine D », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p.89.

¹¹⁹ Lorsque le niveau de la vitamine D est insuffisant, le niveau de la calcémie extracellulaire se réduit et ce changement, repéré via les RcSCa, va provoquer une augmentation réactionnelle de la PTH (une hyperparathyroïdie secondaire) à la baisse de la calcémie.

II_3. La pose du diagnostic et le suivi de l'ostéoporose

Plusieurs études révèlent une réalité selon laquelle une faible part des patients ostéoporotiques et ostéopéniques reçoit un suivi adapté. Moins d'un quart des femmes âgées de plus de 50 ans ayant vécu une fracture ostéoporotique entre 2002 et 2011, ont reçu, aux Etats-Unis, une prescription pour un médicament anti-ostéoporotique dans les 12 mois suivant l'événement fracturaire¹²⁰. Cette part commence à augmenter aux Etats-Unis, dépassant, notamment depuis 2014, 30% pour atteindre autour de 40% en 2017¹²¹.

En France, parmi les patients qui ont vécu une fracture, seul 1/10 des patients ont passé un examen densitométrique et 15% ont initié un traitement anti-ostéoporotique¹²². Une sous-prise en charge de l'ostéoporose, révélée par différentes études, a conduit des groupes de spécialistes, comme l'AFLAR et le GRIIO, à rédiger un communiqué, dans le but d'améliorer les diagnostics et la prise en charge de cette pathologie¹²³.

Il est alors indispensable, face à ce constat, de développer des moyens de dépistage et une prise en charge adéquats. Cela nécessite une mise en consensus sur les méthodes de dépistage et de suivi médical de l'ostéoporose. La publication régulière des recommandations actualisées de prise en charge, comme on le voit aujourd'hui, permet de faciliter et d'optimiser la pratique quotidienne.

Afin d'éviter la survenue d'évènement fracturaire en étape de prévention primaire (avant la première fracture) ou secondaire (après une première fracture), il est indispensable d'analyser, dans un premier temps, les risques fracturaires et de chutes.

¹²⁰ SOLOMON et al., "Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture in U.S. patients Between 2002 and 2011", *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol.29, n°9, Sep 2014, p.1932.

¹²¹ Site américain NCQA (National Committee for Quality Assurance). HEDIS Measures and Technical Resources, "Osteoporosis Testing and Management in Older Women", consulté le 29 décembre 2018 (https://www.ncqa.org/hedis/measures/osteoporosis-testing_and-management-in-older-women/). Les chiffres, issues des assurances (HMO et PPO), varient et études ont été menées chez les femmes âgées de 65-85 ans ayant eu une fracture et ayant bénéficié par la suite une prise en charge soit densitométrique ou soit par une prescription anti-ostéoporotique dans les 6 mois suivant la fracture.

¹²² BRIOT K et al., "2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis", *Joint Bone Spine*, Feb 2018. Les auteurs se réfèrent à une présentation effectuée dans un congrès en 2015. Les données portant sur le faible niveau de la prise en charge en France concernent donc la période avant cette année.

¹²³ L'AFLAR (Association Française de lutte anti-rhumatismale) a rédigé, en novembre 2017, une lettre ouverte en réponse à une émission diffusée sur la France 5 quelques jours avant, dans laquelle les auteurs de cette lettre soulignent le problème du déficit de prise en charge de l'ostéoporose. Le GRIIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses) a rédigé, en octobre 2017, un communiqué de presse issu de la journée mondiale contre l'ostéoporose soulignant aussi ce déficit de prise en charge de la maladie.

II_3.1. Analyse des facteurs de risque fracturaire et de chute

Un interrogatoire médical auprès de chaque patient représente un moment clé de l'analyse des risques fracturaires et de chutes. Un praticien analysera, à travers une grille d'analyse précise, la présence de ces facteurs de risques. Ce sont principalement les antécédents de fracture, la présence de comorbidité, les caractéristiques biologiques, en plus de l'examen clinique, qui nécessitent d'être évalués.

II_3.1.A. Un interrogatoire sur les facteurs de risque fracturaire

Antécédent personnel de fracture :

Avant toute analyse d'autres facteurs de risque de fracture, les éléments annonciateurs majeurs du risque de survenue de fractures s'avèrent être les antécédents personnels de fractures. Le risque de refaire une fracture est doublé pour une personne âgée de plus de 50 ans et qui a un antécédent de fracture¹²⁴. Le risque d'une récurrence après un premier tassement vertébral est, à densité osseuse égale, et en présence d'un antécédent fracturaire, multiplié par 8¹²⁵. Les risques sont d'autant plus importants si cet antécédent est une fracture récente (Figure 17). Ils sont augmentés de 25% dans l'année suivant l'évènement fracturaire vertébral¹²⁶ et le risque reste accru durant les 2 à 3 années après une fracture non-vertébrale. Il reste même significatif jusqu'à 10 à 15 ans après l'évènement. Ce constat est valable pour tous les sites de fracture et le risque s'accroît selon la gravité et le nombre de fractures déjà présentes.

¹²⁴ HUNTJENS Kirstan MB et al., "The role of the combination of bone and fall related risk factors on short-term subsequent fracture risk and mortality", *BMC Musculoskeletal Disorders*, April 2013, vol. 14:121, p.1.

¹²⁵ MEUNIER et al., « Circonstances du diagnostic et diagnostic de l'ostéoporose. Les facteurs de risques », p.25.

¹²⁶ BRIOT et al., « 2018 Update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis », *Joint Bone Spin*, Feb. 2018, p.2.

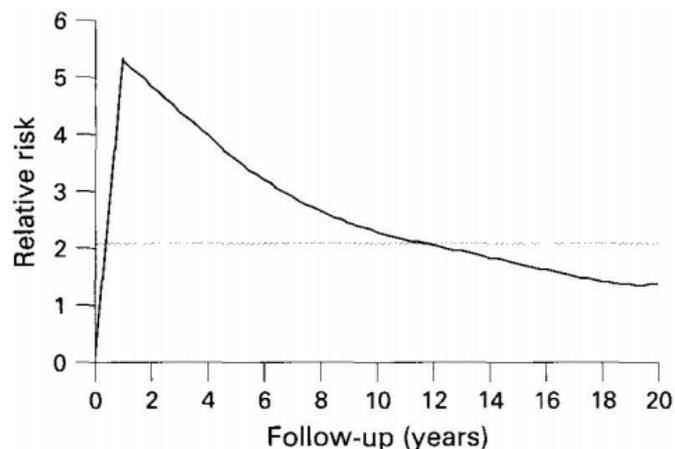


Figure 17. Risque relatif de fracture après l'évènement¹²⁷

Autres facteurs de risque de fractures :

Il est possible de distinguer les facteurs de risque dits « constitutionnels » et donc non-modifiables, et les facteurs de risque « environnementaux », sous-entendus modifiables. Parmi les facteurs de risque constitutionnels, on peut noter l'âge avancé, le sexe féminin, un antécédent familial d'ostéoporose et de fractures ¹²⁸. Comme facteurs de risque environnementaux, on peut souligner les habitudes alimentaires, notamment un faible niveau de prise de laitages et de protéines, la faible pratique d'un exercice physique régulier, une consommation excessive d'alcool et du tabac, la sédentarité et enfin une faible exposition solaire.

D'autres facteurs de risque se retrouvent au carrefour entre les facteurs constitutionnels et environnementaux. Cela implique un mécanisme à la fois génétique et comportemental. Ce sont donc : un pic faible de masse osseuse, ainsi qu'une faible masse corporelle exprimée par un indice de masse corporelle (IMC < 19 kg/m²), une ménopause précoce pour les femmes, c'est-à-dire avant 40 ans, et la présence de comorbidité, c'est-à-dire la présence de plus de 3 pathologies chroniques¹²⁹.

II_3.1.B. Facteurs de risque pour la chute

En plus des facteurs de risque proprement dits de présenter une fracture, les facteurs de risque de chute nécessiteraient d'être évalués. Les événements de chute, impliqués notamment dans les fractures non-vertébrales, sont nombreux. C'est plus fréquemment

¹²⁷ BRIOT Karine, « Actualisation 2016/2017 des recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique », Présentation au nom du GRIO, diapo 14.

¹²⁸ La part d'hérédité exercée sur la variabilité du pic de la masse osseuse va, selon les auteurs du COFER (Collège Français des Enseignements de Rhumatologie), jusqu'à 80%. COFER, *Ibid.*, p.38.

¹²⁹ BRIOT et ROUX, §16 : « Définition, Diagnostic et Risque fracturaire », in *Traité de maladies métaboliques osseuses*, *Ibid.*, p.150.

l'évènement de chute par glissement, qui cause un certain nombre de fractures de fragilité. Les chutes sont liées à la fois à l'état de santé des patients et à leurs conditions de vie¹³⁰. L'âge avancé (supérieur à 80 ans), une altération des fonctions musculaires, l'altération de la vue et l'utilisation de médicaments sédatifs peuvent favoriser une chute¹³¹. De plus, l'organisation de l'habitat, comme la présence d'un escalier ou une surface facilement glissante, favorise aussi la survenue d'une chute. En pratique, l'utilisation d'un outil simple d'analyse de risque est recommandée par les sociétés savantes. Comme pour les facteurs de risque de fracture, un antécédent de chute, indicateur très important, une appréhension pour la chute, ainsi que les troubles de l'équilibre, nécessitent d'être évalués grâce à un test simple.

En plus de l'évaluation des facteurs de risque de présenter de l'ostéoporose, un examen clinique est pratiqué. Ce dernier comprend, outre la vérification de la mobilité et de la sensibilité nerveuse, l'évaluation de la perte en taille et de l'intensité de la douleur. La taille doit être vérifiée au moins une fois par an pour vérifier l'absence de tassement vertébral. L'intensité de la douleur peut être évaluée, à l'aide, par exemple, d'une échelle visuelle analogique.

Après analyse des facteurs de risque, une mesure de la densitométrie peut s'avérer utile. Nous verrons en quoi consiste la densitométrie osseuse, ainsi que l'intérêt de sa pratique, aujourd'hui bien répandue.

II_3.2. Pratique de la densitométrie osseuse

L'utilisation de la densitométrie par méthode de l'absorptiométrie biphotonique à rayon X constitue un outil majeur dans le diagnostic et le suivi des patients ostéoporotiques. Aussi appelé le DXA, soit *Dual X-ray Absorptiometry*, il permet de mesurer la densité minérale d'une pièce osseuse aux sites à risque de fracture (les vertèbres, le fémur et l'avant-bras).

A côté d'autres méthodes telle que la tomodensitométrie quantitative (*QCT pour Quantitative Computed Tomography*) et les ultrasons qui peuvent apporter des informations intéressantes, la méthode par DXA a été choisie aujourd'hui comme méthode de référence. Une relation positive entre le risque relatif de la survenue de fractures et la réduction de la valeur des résultats densitométriques a été, d'ailleurs, largement soulignée. De nombreuses études ont en outre démontré une corrélation entre le contenu minéral d'un os et sa résistance mécanique¹³².

¹³⁰ BRIOT et al., *Ibid.*, p.4.

¹³¹ MEUNIER et al., *Ibid.*

¹³² MEUNIER, *Ibid.*, p.44.

II_3.2.A. Les avantages et les inconvénients liés à l'utilisation de la densitométrie osseuse

La technique de la densitométrie s'appuie sur l'utilisation d'un faisceau photonique, capable de fournir une image avec une bonne résolution spatiale. La dose d'irradiation reste faible et le temps que nécessite l'examen est court. Il possède également une bonne exactitude¹³³ et une bonne reproductibilité¹³⁴. Les programmes de l'assurance qualité, à travers le contrôle qualité de l'appareil et la formation régulière des manipulateurs, sont devenus obligatoires depuis 2005¹³⁵, afin de garantir une meilleure reproductibilité. L'acte est également pris en charge par l'assurance maladie lorsqu'il satisfait les conditions de remboursement¹³⁶.

Cette technique de l'imagerie a aussi ses propres limites. Si certains soulignent la bonne reproductibilité des résultats de cet appareil, d'autres soulignent, au contraire, une mauvaise reproductibilité de l'examen. Ce dernier est, en effet, appareil et manipulateur dépendant. Cela suppose que les mesures de la densitométrie pour un patient nécessiteraient d'être répétées sur le même appareil. En présence, par ailleurs, d'arthrose et de calcification aortiques, l'interprétation des résultats devient délicate voire, parfois, impossible.

L'utilisation de cette technique a en outre la limite de présenter une faible sensibilité¹³⁷, c'est-à-dire une faible capacité de détecter les personnes à risque de fracture¹³⁸. Il n'est, en effet, pas possible d'écarter les risques de fracture parmi les personnes dont les résultats densitométriques indiquent les valeurs de l'ostéopénie voire sont normales. Les résultats densitométriques sont, par ailleurs, en partie dépendants du diamètre antéro-postérieure de l'os. La mesure de la densitométrie est fondée, en effet, sur la densité surfacique et non volumétrique d'une pièce osseuse. Il est, par conséquent, nécessaire de le prendre en compte chez les patients de taille extrême.

¹³³ Le terme de l'exactitude se définit comme « l'égalité de la mesure avec la grandeur mesurée ». cf. REY DEBOVE Josette et REY Alain (dir), *Dictionnaire Le Nouveau Petit Robert de la langue française 2008*, édition Le Robert, Paris. L'exactitude associée aux mesures de la densitométrie est supérieure à 95%.

¹³⁴ MEUNIER (dir), §5 « L'ostéodensitométrie, examen-clé. Techniques et résultats », *Ibid.*, p.41.

¹³⁵ BRIOT Karine et ROUX Christian, *Ibid.*, p.147.

¹³⁶ Les conditions de remboursement de la densitométrie osseuse au tarif de 39.96 euros varient entre la population générale et celle des femmes ménopausées. L'examen est, tout d'abord, remboursable lorsqu'il peut à priori modifier la prise en charge du patient. Chez la population générale, la présence d'une fracture de basse énergie, d'un traitement cortisonique et de pathologies qui peuvent favoriser la survenue d'une ostéoporose, sont des conditions. Chez les femmes ménopausées, s'y rajoute comme conditions de remboursement, un antécédent parental de fracture du col de fémur, un antécédent personnel de prise de corticoïde au long cours, une ménopause précoce et un indice de masse corporelle faible. Une deuxième densitométrie peut être proposée au bout de 3 à 5 ans s'il y a apparition d'un nouveau facteur de risque. Site de Ameli.fr (<https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/osteodensitometrie/osteodensitometrie>), rédigé le début décembre 2018. Consulté le 7 janvier 2019.

¹³⁷ La sensibilité mesure la capacité d'un test à détecter un vrai positif parmi les malades, contrairement à la notion de spécificité dans laquelle c'est la capacité d'un test à détecter les vrai-négatif parmi les non-malades.

¹³⁸ BRIOT et ROUX, *Ibid.*, p.150.

La mesure de la densitométrie offre des informations quantitatives du statut osseux d'un patient. La mesure par le DXA ne donne pas, cependant, d'information sur ce que l'on appelle la qualité osseuse. Cette dernière regroupe la qualité de la micro-architecture osseuse (épaisseur, le nombre, l'interconnectivité et la répartition des travées osseuses), la géométrie osseuse et la qualité des collagènes de type I¹³⁹.

II_3.2.B. Les modalités d'expression de la densité osseuse

La méthode utilisée par la densitométrie osseuse mesure la quantité d'hydroxyapatite par unité de surface de projection osseuse. L'unité utilisée pour exprimer la densité osseuse, en densitométrie, est en gramme d'hydroxyapatite par cm².

L'interprétation des résultats densitométriques s'appuie, en plus des valeurs de la densité proprement dite, sur celles des T-scores. Il s'agit d'exprimer la différence en écart-type entre les valeurs mesurées du patient et les valeurs « standard », définies selon les valeurs de la population d'adultes jeunes.

Ont été définis, par les experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les valeurs seuils de l'interprétation des T-scores, en s'appuyant sur les données mathématiques et épidémiologiques :

T-score > -1 : Densité osseuse « normale »

T-score entre -1 et -2.5 : Ostéopénie

T-score ≤ -2.5 : Ostéoporose

T-score < à -2.5 et avec antécédent d'une ou plusieurs fractures : Ostéoporose sévère

Puisque les résultats en T-score sont basés sur les adultes jeunes, son utilisation aux âges extrêmes semble peu pertinente. Il est, dans ces cas, plus adapté d'utiliser un « Z-score » (Figure 18). Ce dernier prend en compte l'âge et l'ethnie du patient, en plus du critère du sexe¹⁴⁰. Pour les enfants notamment, l'utilisation du Z-score est nécessaire afin d'apporter les analyses adéquates.

¹³⁹ Les fibres de collagène de type I forment environ 90% de la matrice osseuse. Le collagène est la protéine structurale la plus abondante chez les vertébrés car il forme les trames de tissus conjonctifs.

¹⁴⁰ COSMAN et al., *Ibid.*, p.2363.

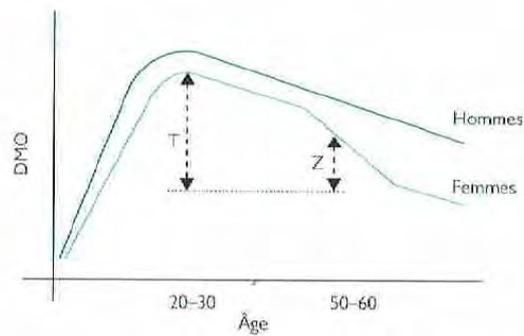


Figure 18. Représentation schématique du T-Score et du Z-Score¹⁴¹

II_3.2.C. Les liens entre les valeurs densitométriques et les risques fracturaires

La mesure de la densitométrie permet de dépister la population à risque, avant même la survenue de fractures de basse énergie. Différentes études ont démontré, en effet, une relation positive entre le risque relatif¹⁴² de fracture et la diminution de la valeur de la densitométrie. Une diminution d'un écart-type de la densité minérale osseuse (DMO) est associée à une multiplication par 2 d'un risque de fracture¹⁴³. C'est notamment au niveau du fémur où la corrélation entre les résultats densitométriques et les risques fracturaires s'avère la plus importante. Au site du col fémoral, selon Briot et Roux, le risque relatif de fracture est de 2.6. Le risque fracturaire sur ce même site, pour une patiente ayant un T-score à -3.0, est multiplié par 2.6^3 (donc par 15), par rapport à une patiente avec un T-score nul (0).

Une analyse des facteurs de risques fracturaires et de chute, ainsi que la mesure de la densitométrie, offrent de bonnes bases pour le diagnostic et le suivi de l'ostéoporose. Les autres outils sont, en outre, à notre disposition pour nous aider dans ces démarches.

¹⁴¹ CLUNIE et KEEN, *Ibid.*, p.25.

¹⁴² Les risques relatifs (RR) mesurent l'intensité de l'association entre un facteur d'exposition et la survenue de la maladie. Ils s'expriment selon un rapport de l'incidence de la maladie chez les exposés sur l'incidence chez les non-exposés.

¹⁴³ BRIOT et ROUX. *Ibid.*, p.150.

II_3.3. Les outils de diagnostic et du suivi médical de l'ostéoporose : FRAX et marqueurs biologiques du remodelage osseux

II_3.3.A. Le FRAX

Le FRAX, the *Fracture Assessment tool*¹⁴⁴, est un outil de quantification du risque de fracture majeure ostéoporotique (hanche, vertèbres, avant-bras, épaules) selon l'âge du patient (Figure 19)¹⁴⁵. Il permet d'estimer les risques fracturaires d'une personne sur la période de 10 ans, en fonction de la présence ou non de certains facteurs de risque et de la valeur densitométrique du col fémoral. Ce guide est utile lorsque l'analyse de tous facteurs de risque, y compris les valeurs densitométriques, ne démontre pas une indication claire de mise en route du traitement¹⁴⁶.

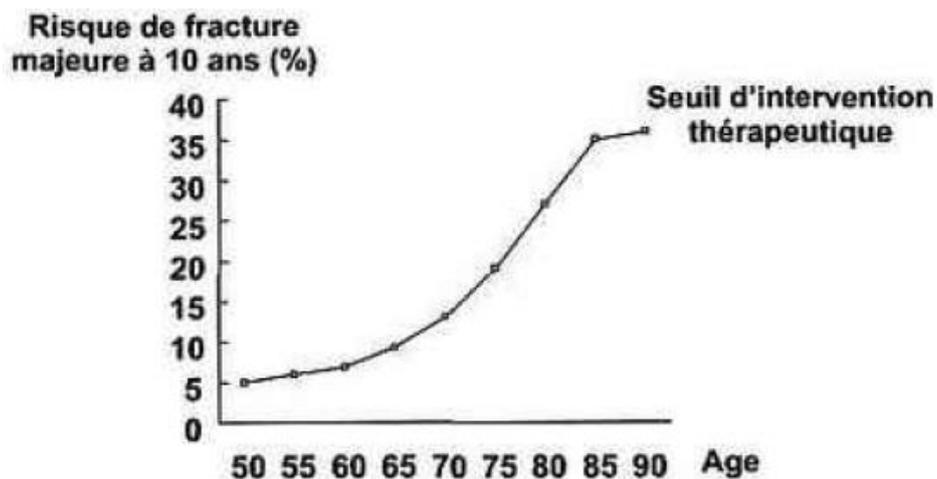


Figure 19. Seuil d'intervention thérapeutique en fonction de l'âge et des risques fracturaires à 10 ans¹⁴⁷

Il suffit de saisir les algorithmes pour que l'on obtienne le pourcentage de risque fracturaire à 10 ans. Le seuil d'intervention thérapeutique est déterminé en fonction de l'âge du patient.

L'outil, pratique, n'est pas dénué d'inconvénient. Puisque l'algorithme est fondé sur les données fémorales. Si le patient a, par exemple, une valeur normale à ce site mais faible sur d'autres sites, les résultats par le FRAX sous-estimeraient les risques de fractures. La sous-

¹⁴⁴ Site de GRIIO, « Index de risque fracturaire », <http://www.grio.org/membres/frax-tool.php>, consulté le 30 octobre 2018. Cf. Annex 2 « Outil FRAX ».

¹⁴⁵ Site : www.sheffield.ac.uk/FRAX consulté le 8 janvier 2019.

¹⁴⁶ BRIOT et al., « 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis », *Ibid.*, p.4.

¹⁴⁷ BRIOT et al., « Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique », *Revue du Rhumatisme*, Issy-les-Moulineaux, mai 2012, p.4.

estimation du risque fracturaire concerne aussi le cas de fractures récentes, de la présence de multi-fractures et de la présence de facteurs de risque de chute¹⁴⁸.

En plus de l'outil FRAX, les marqueurs biologiques de la résorption osseuse peuvent être mesurés dans certaines conditions. Nous verrons seulement en quelques descriptions l'utilité de ces marqueurs biologiques.

III_3.3.B. Marqueurs biologiques du remodelage osseux

Plusieurs marqueurs biologiques osseux ont été repérés, mais leur mesure ne fait pas partie des pratiques de routine. L'intérêt des marqueurs a été souligné, d'une part, pour une aide à la décision thérapeutique, notamment pour identifier les femmes ostéopéniques à risque de fracture, et, d'autre part, dans le suivi et dans l'évaluation de l'effet thérapeutique du médicament¹⁴⁹. On peut noter, parmi ces marqueurs, l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse (PAO) et le propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP), comme marqueurs de la formation osseuse, et les produits de dégradation du collagène de type I comme la désoxypyridinoline (DPD) et les télopeptides associés (CTX, NTX et ICTP), comme marqueurs de la résorption osseuse. On voit le plus souvent les résultats de CTX et de NTX dans la littérature. Ce sont, en effet, des marqueurs sensibles dans l'ostéoporose post-ménopausiques et dans le suivi des traitements par les bisphosphonates¹⁵⁰.

Après avoir illustré les outils utilisés pour le diagnostic de l'ostéoporose, nous développerons quelques éléments principaux de la prise en charge de la maladie.

II_3.4. Diagnostic différentiel et principes de prise en charge de la maladie

II_3.4.A. Diagnostic différentiel de l'affection osseuse

La pose du diagnostic de l'ostéoporose suppose d'avoir éliminé tout autre cause de la fragilité et de la douleur osseuse. Ce sont notamment les affections malignes osseuse (métastases et myélomes) et métaboliques (l'ostéomalacie et hyperparathyroïdie primitive) qui nécessiteraient d'être différenciées¹⁵¹.

¹⁴⁸ COSMAN et al., *Ibid.*, p.2367.

¹⁴⁹ Dans l'évaluation de l'effet et de l'observance de certains traitements, on mesure le niveau du CTX sérique dans les 3 à 12 mois après l'initiation de ce dernier. La mesure nécessiterait d'être faite au moins 6 mois après l'évènement de fracture et le matin. Cf. BRIOT et al., *Ibid.*, p.8.

¹⁵⁰ GARNERO Patrick, §8 « Marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose », in DE VERNEJOU (dir), *Ibid.*, p.64-65.

¹⁵¹ MENIER et al. « Diagnostic différentiel de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.58.

L'apparition de l'ostéoporose, par ailleurs, peut être secondaire à la présence d'autres pathologies, ainsi qu'aux traitements associés. Les pathologies favorisant l'apparition de l'ostéoporose secondaire sont, le plus souvent, les contextes de l'hypogonadisme, les maladies endocriniennes, comme la dysthyroïdie et le diabète de type I. Ce sont aussi les maladies inflammatoires et respiratoires chroniques, les pathologies rhumatismales, comme les polyarthrites rhumatismales (PR) et digestives¹⁵². Certaines de ces pathologies nécessitent, en effet, la prise prolongée de corticoïdes. Celle-ci constitue, en plus de l'état inflammatoire chronique, un élément défavorable au maintien de la masse osseuse.

La réalisation d'un interrogatoire précis, d'un examen clinique et le bilan biologique et radiologique permettraient d'orienter les patients vers les différents diagnostics.

Une fois posé le diagnostic de l'ostéoporose, les principales trames de la prise en charge thérapeutique vont être exploitées, afin d'éviter au mieux la survenue des fractures.

II_3.4.B. La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose

La prise en charge de l'ostéoporose repose sur trois piliers¹⁵³. Il s'agit, tout d'abord, une optimisation du pic de masse osseuse, bien en amont de l'apparition de la maladie. Il passe, par exemple, par les campagnes de prévention en matière de comportements de consommation alimentaire et de produits, ainsi que de promotion de l'activité physique. Vient ensuite la prévention de la réduction de la perte osseuse, qui intervient notamment au moment de la ménopause chez les femmes. Prévenir, enfin, la survenue des fractures constitue l'objectif majeur. Les mesures hygiéno-diététiques, l'adaptation de l'environnement de vie et la prise de médicaments adéquats sont à notre disposition pour éviter tout évènement de chute et de fracture.

Au niveau du suivi, la mesure de la densitométrie n'est pas systématique. Il est pratiqué en principe tous les 2 à 3 ans et lors du changement thérapeutique. Ce que l'on souhaite vérifier, c'est l'absence de diminution de la valeur densitométrique de 0.03g/cm² ou plus. Passé ce seuil, on estime que le traitement qui a été prescrit n'est pas adapté au patient, soit au niveau pharmacologique, soit au niveau du maintien de l'observance. Après discussion, les praticiens sont amenés à modifier le traitement de fond.

Après avoir parcouru les outils qui sont disponibles pour le diagnostic et le suivi des patients ostéoporotiques, nous verrons les traitements anti-ostéoporotiques qui sont disponibles aujourd'hui.

¹⁵² TREMOLLIÈRES et RIBOT, §26 « Ostéoporose secondaire de la femme », in DE VERNEJOU (dir), *Ibid.*, p.229.

¹⁵³ MEUNIER et al., « Les objectifs des traitements de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.119.

II_4. Médicaments utilisés dans la prise en charge de la maladie de l'ostéoporose

Nous verrons, dès lors, l'ensemble des thérapeutiques anti-ostéoporotiques qui sont disponibles aujourd'hui. Après avoir vu la possibilité de la supplémentation vitamino-calcique, nous verrons les molécules anti-résorptives et ostéoformatrice, pour finir avec l'illustration des principes des séquences thérapeutiques.

II_4.1. Mesures générales pharmacologiques : supplémentation vitamino-calcique

II_4.1.A. Besoins en calcium

Le déficit en calcium a été associé, dans de nombreuses études, à la pathogénie de la perte osseuse. L'insuffisance de la vitamine D est considérée comme facteur favorisant l'apparition de l'ostéoporose, par l'augmentation réactionnelle du PTH, d'une part, et par le rôle de cette vitamine dans l'absorption du calcium, d'autre part.

Le niveau de la prise journalière du calcium alimentaire recommandée varie en fonction du stade de vie. Il est, chez un adulte, de l'ordre de 1000 mg/j. La dose calcique recommandée augmente aux âges extrêmes et chez les femmes enceintes. Elle est à 1200 mg/j, pour assurer leurs besoins physiologiques. Nous avons à notre disposition un questionnaire calcique, qui permet d'estimer les niveaux de l'apport calcique alimentaire journalier¹⁵⁴. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes en institution, une supplémentation calcique quasi systématique est recommandée. La prise du calcium en doses fractionnées durant les repas permet d'améliorer son absorption.

De nombreuses études ont été menées pour savoir s'il est possible d'établir un lien de causalité entre la supplémentation calcique et les risques fracturaires. Leurs résultats restent divergents¹⁵⁵. Les auteurs soulignent, dans les analyses de ces études, l'impact potentiel de la faible adhésion à la prise du calcium sur la divergence des résultats d'études¹⁵⁶.

¹⁵⁴ Au service de rhumatologie du CHU d'Amiens, le « Questionnaire calcique de Fardellone » est utilisé. Dans le souci du droit d'utilisation, je mets dans l'annexe 3 « Questionnaire calcique » une version du questionnaire calcique disponible sur le site du GRIO. Cf. site de GRIO, rubrique Espace grand public, le calcium et l'ostéoporose, Tests Apports calciques journaliers, Télécharger le questionnaire.

¹⁵⁵ Ils concluent le plus souvent, soit à une absence d'effet, soit la présence d'un effet favorable de la supplémentation calcique sur la réduction des risques fracturaires.

¹⁵⁶ RIZZOLI René, Chapitre 23 « Nutrition et ostéoporose », in DE VERNEJOL et MARIE (dir), *Ibid.*, p.203.

Les impacts possibles de la supplémentation calcique sur les risques cardio-vasculaires ont été, par ailleurs, suggérés¹⁵⁷. Il est alors indispensable d'évaluer pour chaque patient, et ce notamment chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux, la nécessité ou non de sa supplémentation calcique médicamenteuse.

II_4.1.B. Besoins en Vitamine D

Une hypovitaminose D, lorsque le taux sérique de vitamine D est inférieur à 30 ng/mL, est fréquente pour l'ensemble des adultes¹⁵⁸. Elle est associée à une diminution de la fonction musculaire et au risque, par conséquent, de la chute¹⁵⁹. La carence en vitamine D a été plus largement associée aujourd'hui à d'autres comorbidités, telle que l'infection et la morbi-mortalité cardio-vasculaire¹⁶⁰.

Une supplémentation est recommandée chez les sujets âgés de plus de 65 ans et chez les personnes dont la mesure sérique a révélé une insuffisance voire une carence. L'usage du cholécalciférol (la vitamine D₃) est préféré lorsque la supplémentation se fait de façon espacée. Il permet de maintenir la concentration sérique plus longtemps que l'utilisation de la vitamine D₂.

II_4.2. Médicaments spécifiques anti-ostéoporotiques

L'apparition de plusieurs classes thérapeutiques dans le traitement spécifique de l'ostéoporose a permis de diversifier la possibilité thérapeutique. Les agents médicamenteux peuvent être distingués en deux catégories selon la nature anti-résorptive ou formatrice osseuse. Ils peuvent être utilisés théoriquement en traitement préventif et curatif, mais l'AMM obtenue pour chaque molécule diffère selon les pays¹⁶¹.

Les médicament anti-ostéoclastiques, c'est-à-dire anti-résorptifs, ont pour conséquence de freiner l'activité du remodelage osseux. Ce sont les bisphosphonates, les molécules de première intention, les SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), qui ne comprennent qu'une seule molécule dans cette indication, la raloxifène (EVISTA®), les THM (Traitement

¹⁵⁷ FARDELLONE Patrice, "Statement on potential Cardiovascular Risks Associated with Calcium Supplements", *American Society for Bone and Mineral Research*, Aug. 2010. Sur le site de GRIO, cet article a été rédigé comme réponses commentaires aux études suggérant une surmortalité cardio-vasculaire liée à la prise chronique du calcium.

¹⁵⁸ On dose dans le sérum la 25-(OH)-vitamine D, considérée comme un reflet fiable de la 1,25-(OH)₂-vitamine D. cf. BENHAMOU et al., « La vitamine D chez adulte : recommandations du GRIO », *La presse médicale*, Tome 40, n°7/8, juillet-août 2011, p.675.

¹⁵⁹ Une hypovitaminose D touche, d'abord, les fibres musculaires de types II qui sont responsables de mouvements agile. Cf. CAMPBELL Gordon A., Chapitre 6 « Déficit en calcium, vitamine D et thérapeutique », in CLUNIE et KEEN (dir), *Ostéoporose*, *Ibid.*, p.62.

¹⁶⁰ BENHAMOU et al., « La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO », *La presse médicale*, 2011, vol. 40, p.674.

¹⁶¹ MEUNIER et al., chapitre 13 « Les objectifs des traitements de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.120.

Hormonal de la ménopause), la calcitonine et l'anticorps anti-RANK Ligand, le dénosumab (PROLIA®).

A côté des inhibiteurs de la résorption osseuse, est disponible un seul agent anabolisant, un médicament stimulant la formation osseuse. C'est le tériparatide (FORSTEO®), un fragment 1-34 de l'hormone parathyroïdienne (la PTH).

Un agent qui couplait ces deux mécanismes, à la fois anti-ostéoclastique et anabolisant, le ranélate de strontium (PROTELOS®), était disponible jusqu'en août 2017. Cet analogue structural du calcium permettait d'inhiber le recrutement, ainsi que les activités des ostéoclastes. Le ranélate de strontium potentialisait, par ailleurs, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes. Le ranélate de strontium a été, cependant, retiré du marché, suite à l'augmentation, depuis les années 2010, des signalements d'effets indésirables¹⁶². Les risques accrus d'évènements thrombo-emboliques veineux, ainsi que des syndromes de DRESS, liés à son utilisation, ont fait basculer la balance bénéfice-risque, défavorable au maintien de sa commercialisation.

Nous illustrerons, dès lors, les caractéristiques brèves de chaque classe thérapeutique. Les études ayant porté sur les efficacités thérapeutiques ont été réalisées plus particulièrement sur la population féminine post-ménopausique¹⁶³, ce qui explique l'étendue majoritaire des indications remboursables dans cette population.

II_4.2.A. Agents anti-résorptifs

Les Bisphosphonates

Cette famille thérapeutique comprend l'alendronate (FOSAMAX® ou FOSAVANCE®, celui-ci en association avec de la vitamine D₃), le risédronate (ACTONEL®) et le zolédronate (ACLASTA®). Ces trois molécules sont les plus utilisées et possèdent les indications de l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose.

Il s'agit d'analogues structuraux du pyrophosphate, qui leur confèrent une affinité spécifique aux cristaux d'apatite¹⁶⁴ (Figure 20). Au lieu de posséder un atome d'oxygène lié aux deux groupes phosphates, les bisphosphonates possèdent un atome de carbone lié aux phosphates.

¹⁶² Les lettres de mise en garde sur l'utilisation de ce produit ont été adressées par l'ANSM et l'AFSSAPS, rappelant la nécessité d'une utilisation restreinte de cette molécule à cause de ses effets indésirables constatés dans les études contrôlées. Cf. Lettre aux professionnels de santé, « PROTELOS® (ranélate de strontium) : nouvelles restrictions d'indication et recommandations concernant la surveillance du traitement », mars 2014. Et une lettre aux professionnels de santé, « Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation du ranélate de strontium chez les patientes ménopausées ostéoporotiques (PROTELOS®) », d'octobre 2011.

¹⁶³ COSMAN et al. *Ibid.*, p.2371.

¹⁶⁴ Les cristaux d'apatite sont des composants de la phase cristalline de la partie minérale du tissu osseux. Entremêlés aux fibres de collagène de la matrice organique, ils assurent la rigidité osseuse.

Les chaînes latérales greffées sur l'atome de carbone central leur confèrent une spécificité d'action biologique et de cinétique. La présence d'une fonction amine dans cette chaîne latérale leur confère une plus grande intensité d'action. Ce qui permet pour les molécules, telle que l'alendronate, de réduire la dose à administrer. Cela réduit en contrepartie leur biodisponibilité. Le risédronate et le zolédronate sont les bisphosphonates cycliques¹⁶⁵.

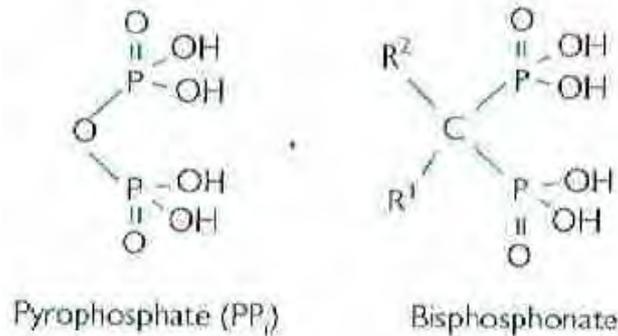


Figure 20. Les structures chimiques du Pyrophosphate et du Bisphosphonate¹⁶⁶

Lors de la phase de la résorption osseuse, les bisphosphonates, libérés localement par ces cristaux, inhibent l'activité des ostéoclastes déjà présents sur le site de résorption et empêchent aussi le recrutement d'autres ostéoclastes. La présence de ces inhibitions au niveau des unités de remodelage osseux conduit, par conséquent, à un ralentissement du processus de résorption.

Si la substitution de l'atome que nous avons indiquée ci-dessus a permis son utilisation par voie orale, la prise orale des bisphosphonates nécessite, cependant, le respect de modalités de prise bien précises. Puisque le niveau de l'absorption intestinale du produit est faible, de l'ordre de 0.5 à 5%¹⁶⁷, à cause de la présence des charges négatives des phosphonates, l'administration du médicament nécessite d'être le matin à jeun à distance de tout aliment ou médicament. Afin d'éviter une interaction avec le calcium présent dans l'eau minéralisée, il doit être pris avec un grand verre d'eau du robinet. Afin d'éviter tout contact du produit avec la muqueuse de l'œsophage au moment de la prise, le produit doit être administré en position non-allongée et implique le maintien de celle-ci durant au moins une demi-heure.

Les contraintes posées par la modalité de prise des bisphosphonates participent au faible maintien de leur observance. Afin d'améliorer l'adhésion thérapeutique aux bisphosphonates, différents plans de prise ont été proposés. La fréquence hebdomadaire de la prise de l'alendronate, au lieu de la prise quotidienne, est devenue disponible. Il est possible, pour le risédronate, de le prendre à la fréquence hebdomadaire à la posologie de 35mg, ou à la fréquence mensuelle de deux jours consécutifs par mois à la posologie de 75mg. En ce qui

¹⁶⁵ BRIOT et ROUX, chapitre 30 « Les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique », in DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Ibid.*, p.260.

¹⁶⁶ CLUNIE et KEEN, *Ibid.*, p.68.

¹⁶⁷ BRAZIER Michel et FARDELLONE Patrice, chapitre 19 « Traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie », in CALOP Jean (dir), *Ibid.*, p.318.

concerne l'acide zolédronique, son administration se fait par voie intra-veineuse et son indication est réservée à une population restreinte.

L'efficacité et la tolérance des/aux bisphosphonates :

Plusieurs études ont démontré les efficacités anti-fracturaires des bisphosphonates. La prise quotidienne de l'alendronate, tout d'abord, a été associée à une réduction d'environ de moitié (de 50%) du risque de fractures vertébrales, fémorales et radiales chez les patientes ostéoporotiques ayant un antécédent de fracture vertébrale ou ayant une densité minérale osseuse basse¹⁶⁸. L'effet positif de cette molécule sur la réduction du risque fracturaire vertébral a été aussi démontré chez les hommes. L'alendronate est aussi indiqué en cas de prévention et de traitement de l'ostéoporose cortisonique. L'essentiel du gain est obtenu notamment les deux premières années de traitement et reste significatif à la troisième année de traitement.

La prise quotidienne du risédronate, ensuite, a démontré une réduction significative du risque fracturaire vertébral de 41 à 49% selon les études, chez les femmes ostéoporotiques ayant un antécédent de tassement vertébral. Elle permet, en outre, de réduire le risque de fracture non-vertébrale de 36% pendant 3 ans¹⁶⁹. Le risédronate a aussi prouvé son efficacité chez les patientes sous corticothérapie prolongée, pour la prévention de fracture vertébrale et pour le maintien ou l'augmentation de la densité minérale osseuse lombaire et fémorale.

Le zolédronate, par sa simple perfusion annuelle, permet de réduire le risque de fracture vertébrale de 70%, de fracture non-vertébrale de 25% et de fracture du fémur de 41%. L'utilisation de cette molécule permet d'augmenter, par ailleurs, les résultats densitométriques dans les mêmes proportions que le traitement par d'autres bisphosphonates oraux¹⁷⁰.

Tolérance aux bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont habituellement bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquemment observés concernent les troubles digestifs de type nausée, diarrhée, gastrite et œsophagite. Pour ces raisons, le traitement par l'alendronate est par exemple contre-indiqué en cas de présence d'hernie hiatale avec reflux œsophagien¹⁷¹. En ce qui concerne le traitement par l'acide zolédronique, l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal après première perfusion peut être observée. Il survient dans les 48 à 72 heures après la fin de la perfusion et les symptômes s'estompent avec les traitements symptomatiques. Ce risque s'avère très faible lors des perfusions suivantes.

L'effet indésirable qui cause le plus de crainte chez les patients, reste l'ostéonécrose de la mâchoire. La majorité des signalements concernait le traitement par voie intra-veineuse comme le zolédronate à forte dose et l'utilisation au long cours, dans un contexte néoplasique.

¹⁶⁸ Chapitre 15 « Les traitements de l'ostéoporose, en dehors du traitement hormonal substitutif », in MEUNIER, *Ibid.*, p.136.

¹⁶⁹ COSMAN et al., *Ibid.*, p.2372.

¹⁷⁰ KEEN, *Ibid.*, p.73.

¹⁷¹ MEUNIER (dir), §15 « Les traitements de l'ostéoporose, en dehors du traitement hormonal substitutif », *Ibid.*, p.136.

Dans le cadre de traitements pour l'ostéoporose, ce risque est estimé à 1 cas sur 100 000 patient-années. Face à ce risque, les recommandations ont été rédigées pour, d'une part, préconiser un soin dentaire avant le démarrage du traitement et de conseiller, d'autre part, un suivi dentaire régulier à la fréquence d'au moins une fois par an, comme les recommandations adressées à la population générale. La pose par exemple d'un implant dentaire ou la réalisation de soins dentaires nécessaires sont possibles sous traitement par bisphosphonates à conditions d'avoir consulté un avis spécialisé.

A cause de la rémanence osseuse des bisphosphonates, il est préconisé de ne pas les utiliser chez les femmes pré-ménopausiques¹⁷². Puisque le traitement peut entraîner une hypocalcémie, les patients doivent avoir une calcémie normale avant l'instauration du traitement. Le médicament étant éliminé par la voie urinaire, les bisphosphonates ne doivent pas être utilisés chez un insuffisant rénal (IRC) sévère.

Après avoir vu les caractéristiques d'utilisation liés aux bisphosphonates, nous verrons les spécificités de la molécule des SERM.

L'utilisation des SERM dans le traitement de l'ostéoporose

Les SERM¹⁷³ regroupent un ensemble de molécules stéroïdienne ou non-stéroïdienne, qui interagissent avec le récepteur à l'œstrogène (RE). Les réponses tissulaires varient selon les tissus-cibles, dont la nature peut être, soit agoniste (favoriser l'effet de l'œstrogène), soit antagoniste (au contraire bloquer son effet). Le tamoxifène utilisé dans le traitement adjuvant d'un cancer du sein fait partie également des SERM. Dans le traitement de l'ostéoporose, c'est le raloxifène qui possède l'AMM comme anti-ostéoporotique.

Pour les patientes ménopausées relativement jeunes et qui présentent un risque de fracture vertébrale, le raloxifène peut être proposé. L'efficacité thérapeutique de cette molécule a été prouvée uniquement sur le niveau vertébral et non sur les fractures périphériques. L'utilisation du raloxifène nécessiterait, cependant, une réflexion sur les rapports bénéfices-risques.

Le raloxifène utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est un benzothiophène. Il possède une affinité importante aux récepteurs à l'œstrogène et un effet osseux puissant. Par différents mécanismes, la présence de cette molécule réduit la résorption ostéoclastique. Le raloxifène entraîne, tout d'abord, une stimulation de la transcription du gène du TGF- β . Ce dernier possède la propriété d'inhiber le recrutement et la différenciation des ostéoclastes.

La prise du raloxifène en comprimé demande une administration quotidienne simple, absente, contrairement aux bisphosphonates, de modalités de prise précises.

Son efficacité thérapeutique a été démontrée et c'est l'étude MORE¹⁷⁴ qui est la plus connue. Le traitement par le raloxifène a été associé à une réduction du risque de 68% et de 49 % de

¹⁷² KEEN, *Ibid.*, p.74.

¹⁷³ Les SERM sont des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

¹⁷⁴ Cette étude a porté sur plus de 7700 femmes ostéoporotiques. Cf. MEUNIER et al., *Ibid.*, p.139.

nouvelles fractures vertébrales sur, respectivement, la première année de traitement et les 4 années de traitement. Son efficacité anti-fracturaire n'a, cependant, pas été significative sur les sites périphériques.

L'utilisation de cette molécule, cependant, n'est pas adaptée à toute population féminine post-ménopausique et c'est là que mériterait de porter notre attention. Le raloxifène est dénué d'effet positif sur les symptômes de bouffée de chaleur post-ménopausique, il peut même les aggraver. Son utilisation paraît alors peu adaptée pour les femmes en début de ménopause. Le risque accru de présenter un évènement thrombo-embolique associé à la prise du raloxifène a été, par ailleurs, démontré, au même niveau que la prise prolongée d'œstrogène. Un antécédent médical de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire reste, par conséquent, une contre-indication. Son utilisation est donc réservée aux sujets à risque faible de fracture périphérique, (puisque l'effet bénéfique sur ces sites n'a pas été prouvé) de moins de 70 ans, qui ne présentent aucune contre-indication manifeste¹⁷⁵.

L'utilisation des SERM, comme nous venons de voir, nécessite autant de précaution que l'emploi des THM dont nous allons parler ci-dessous.

Traitement hormonal de la ménopause, les THM

L'œstrogène joue un rôle majeur dans la minéralisation du squelette. Les THM (traitements hormonaux de la ménopause) ont été introduits pour la prévention de la perte osseuse liée à la carence oestrogénique, qui intervient au moment de la ménopause.

Les bénéfices thérapeutiques de l'utilisation d'œstrogène ont été établis. L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) qui a porté sur plus de 27 000 femmes ménopausées a illustré une diminution du risque fracturaire de 24 % pour tous les types de fracture confondus. Au niveau de l'extrémité supérieure du fémur et des vertèbres, cette diminution a atteint, respectivement, 38 et 39 %¹⁷⁶.

Sa place dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique a cependant été réduite depuis plusieurs années. Comme l'a rapporté l'étude WHI sur les effets indésirables majeurs, plusieurs études ont souligné le risque accru d'évènements thrombo-emboliques veineux, d'accidents cardiovasculaires et de cancer de sein. L'usage des THM nécessiterait, par conséquent, une analyse du bénéfice-risque en cas de syndrome climatérique¹⁷⁷ important qui vient altérer la qualité de vie des patientes¹⁷⁸.

¹⁷⁵ En absence d'un antécédent thrombo-embolique veineux, de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexpliqué. Les sujets devraient aussi avoir des valeurs fémorales en T-score supérieure à -3 et pas de risque élevé de chutes. Cf. le document Bon usage di médicament de HAS « les médicaments de l'ostéoporose », 2014, p.4. et BRITO et al., « 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis », *Ibid.*, p.6.

¹⁷⁶ RESCHE-RIGON Michèle, § 12 « Œstrogène », DE VERJEJOL et MARIE (dir), *Ibid.*, p.112.

¹⁷⁷ Ce sont les bouffées de chaleur, troubles du sommeil et de l'humeur, sécheresse vaginale, état cutanéomuqueux.

¹⁷⁸ RIBOT et TREMOLLIÈRES, *Ibid.*, p.255.

Les travaux plus récents viennent, par ailleurs, nuancer les visions alarmistes portées sur l'utilisation des THM. Ces derniers soulignent l'intérêt thérapeutique des THS (traitements hormonaux « substitutifs », au lieu des traitements hormonaux de « la ménopause »), basés sur les molécules, le 17-béto-œstradiol et la progestérone. Il est en tout cas recommandé d'utiliser une dose faible d'œstrogène et une progestérone micronisée¹⁷⁹. Il est essentiel, par conséquent, de veiller à ce que l'effet bénéfique l'emporte sur les effets néfastes.

Calcitonine de saumon et le dénosumab

Calcitonine : la calcitonine est une hormone d'origine thyroïdienne. Sous forme de calcitonine de saumon (CADENS®) ou humaine (CIBACALCINE®), seule la forme injectable, de 50 et 100 UI, est disponible en France¹⁸⁰. Son effet anti-ostéoclastique, mais non anti-fracturaire, sur la densité lombaire a été démontré. Le coût du produit, ainsi que la mauvaise tolérance au traitement, rendent l'utilisation au long cours de ce médicament difficile. Cette molécule, de par sa propriété antalgique, est alors indiquée durant la phase douloureuse aiguë d'un tassement vertébral¹⁸¹.

Dénosumab : le dénosumab (PROLIA®), la dernière molécule anti-ostéoclastique, a obtenu son AMM en France en août 2013. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain anti-IgG₂, dirigé contre un RANK ligand (L)¹⁸².

Le dénosumab, en tant qu'anticorps anti-RANKL, se lie avec une haute affinité et spécificité aux RANKL, leur empêchant toute interaction possible avec leur récepteur¹⁸³. Une interaction entre les RANK et les RANKL s'avère, en effet, indispensable et suffisante pour la différenciation des ostéoclastes. La neutralisation, par l'introduction du dénosumab, des RANK Ligand permet, par conséquent, de freiner les activités ostéoclastiques et donc la résorption osseuse. En ce sens, ce médicament agit comme les ostéoprotégérine (OPG) physiologiques¹⁸⁴ qui, elles aussi, se fixent sur les RANKL, et inhibent ainsi la résorption osseuse.

Prescrit en deuxième intention après le traitement par les bisphosphonates, l'administration du dénosumab à la dose de 60 mg se fait par la voie sous-cutanée à la fréquence d'une fois tous les 6 mois. Son efficacité clinique anti-fracturaire a été démontrée sur les sites vertébraux

¹⁷⁹ MEUNIER et al., « Les objectifs des traitements de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.123

¹⁸⁰ BRAZIER et FARDELLONE, chapitre 19 « Traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie », p.321., in CALOP (dir), *Ibid.*

¹⁸¹ MEUNIER et al., « Traitements de l'ostéoporose », *Ibid.*, p.138.

¹⁸² FABRE, FUNK-BRENTANO et COHEN-SOLAL, Chapitre 20 « biothérapie à visée osseuse », in KAHN M.F. et al (dir), *L'actualité rhumatologique 2017*, Elsevier Masson, p.274.

¹⁸³ SCHEINER et al., "Mathematical modeling of postmenopausal osteoporosis and its treatment by the anti-catabolic drug denosumab", *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2014, vol.30, pp27., p.1.

¹⁸⁴ Les ostéoprotégérines (OPG) sont, pour rappel, des récepteurs apparentés aux R_c au TNF mais non-transmembranaires, synthétisés et sécrétés par les ostéoblastes. Cf. KAMEL, FARDELLONE et BRAZIER.

et non-vertébraux, y compris la hanche. Il est remboursé en cas de traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, en relai de traitements par les bisphosphonates¹⁸⁵.

L'efficacité du dénosumab a été testée à plusieurs reprises et ce notamment en comparaison avec les bisphosphonates. Une augmentation des valeurs densitométriques, ainsi que la réduction des marqueurs de turn-over osseux, ont été démontrées, et ce de façon plus marquée avec le dénosumab qu'avec les bisphosphonates. Son efficacité clinique a été par ailleurs démontrée dans l'étude FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months*). Le traitement par le Dmab pour une durée de trois ans a permis, dans cette étude, d'illustrer une réduction significative du risque de fracture vertébrale, non-vertébrale et sur les fractures de hanches, chez les femmes post-ménopausiques ostéoporotiques. Les résultats sur la densité minérale osseuse (DMO) ont été améliorés et les marqueurs du turnover osseux ont été aussi diminués¹⁸⁶. L'utilisation du dénosumab n'est pas, cependant, dénuée de possibles effets indésirables.

Les profils de tolérance du dénosumab démontrés ont été similaires à ceux des bisphosphonates¹⁸⁷. L'utilisation du dénosumab peut provoquer une hypocalcémie et cette dernière contre-indique son emploi. Comme pour les bisphosphonates, le traitement par le dénosumab augmente le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le traitement par le Dmab augmente, par ailleurs, le risque d'infection et des rashes cutanés¹⁸⁸. Plus récemment, plusieurs cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement ont été rapportés¹⁸⁹. Les recommandations en amont de l'arrêt de dénosumab ont été rédigés, promouvant le relai à nouveau par les bisphosphonates avant l'arrêt thérapeutique du dénosumab.

II_4.2.B. Agents ostéo-formateurs

A côté des molécules anti-ostéoclastiques, une seule ostéoformatrice nous est disponible. Il s'agit du tériparatide (FORSTEO®), fragment de parathormone.

Les parathormones (les PTH) exercent un effet catabolisant lorsque son taux sérique est élevé de façon permanente. L'effet anabolisant de cette hormone a été suggéré dès les années 1920 et on attendra les années 2000 pour connaître les résultats de son efficacité anti-fracturaire vertébrale et non-vertébrale. L'administration intermittente du PTH par la voie sous-cutanée permet, en effet, de stimuler la formation des nouveaux os, d'améliorer la masse, l'architecture et la résistance osseuses¹⁹⁰. L'action de la parathormone passe par une

¹⁸⁵ HAS, La fiche le bon usage du médicament « Les médicaments de l'ostéoporose », juin 2014, p.3.

¹⁸⁶ WATTS et al., "Safety Observations with years of Denosumab Exposure: Comparison between Subjects who received Denosumab during the randomize FREEDOM Trial and subjects who crossed over to Denosumab during the FREEDOM Extension", *Journal Bone and Mineral Research (JBMR)*, vol.32, n°7, July 2017, p.1481

¹⁸⁷ FABRE, FUNK-BRENTANO et COHEN-SOLAL, *Ibid.*, p.274- p. 280.

¹⁸⁸ COSMAN F. et al., *Ibid.*, p.2375.

¹⁸⁹ ANSM, « PROLIA® (dénosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement- Point de situation », datant du 18/06/2018. Cf. Annexe 4 « Notice concernant les effets indésirables de fractures à l'arrêt de traitement par PROLIA® ».

¹⁹⁰ DEBIAI Françoise, chapitre 31 « Traitements de l'ostéoporose : la parathormone », in DE VERNEJOL et MARIE (dir), *Ibid.*, p.270.

stimulation du recrutement des pré-ostéoblastes à partir des cellules stromales médullaires, augmentant, par conséquent, le nombre d'ostéoblastes actifs.

Une étude pivot ayant porté sur plus de 1600 femmes post-ménopausiques a démontré l'efficacité thérapeutique du tériparatide. Contre un groupe placebo, le groupe traité par le rhPTH¹⁹¹ a bénéficié, respectivement, d'une réduction de 65% et de 53% du risque de fracture vertébrale et non-vertébrale¹⁹². Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du tériparatide étaient les symptômes digestifs, tels que les nausées et les vomissements, ainsi que les vertiges et les crampes dans les jambes. Une augmentation de la calcémie a été aussi constatée au cours de son utilisation¹⁹³.

L'utilisation du tériparatide est aujourd'hui réservée, en France, à cause de son coût élevé, aux traitements de l'ostéoporose post-ménopausique avéré. Il est remboursé, en effet, chez les patientes ayant déjà eu deux fractures vertébrales. Son administration par voie sous-cutanée se fait par une injection quotidienne et le produit nécessite d'être gardé au frais. Les essais cliniques ayant été menés pour une durée inférieure à deux ans (de 19 mois), ce médicament d'exception est remboursé pour une durée maximale de 18 mois et la durée totale du traitement ne doit pas excéder 24 mois.

Nous avons parcouru l'ensemble des médicaments anti-ostéoporotiques, en soulignant leurs spécificités thérapeutiques. Nous verrons enfin quels sont les recommandations de leurs utilisations dans les pratiques quotidiennes.

II_4.3. Séquences thérapeutiques recommandées selon les antécédents et les contre-indications

En quoi consistent les séquences thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose ? Les mesures hygiéno-diététiques sont, tout d'abord, à conseiller en parallèle chez tous les patients concernés. Elles s'appuient sur le sevrage tabagique et alcoolique, ainsi que sur des exercices physiques réguliers. Une correction du statut vitamino-calcique serait, après l'évaluation de l'apport calcique alimentaire, éventuellement nécessaire, afin d'assurer une efficacité optimale de l'action des médicaments anti-ostéoporotiques. L'état bucco-dentaire nécessiterait d'être vérifié avant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique.

Les recommandations des séquences thérapeutiques pharmacologiques peuvent être schématisées comme indiqué sur la figure 21. En fonction, tout d'abord, de la présence ou non d'un antécédent de fracture et de sa sévérité, ainsi que de la valeur des T-scores mesurée du patient, le choix des molécules thérapeutiques peut varier. De manière générale, sauf présence de contre-indication, les molécules de première intention sont les bisphosphonates

¹⁹¹ Le fragment de la parathormone humaine recombinante (rhPTH1-34).

¹⁹² MEUNIER et al., « Les traitements de l'ostéoporose, en dehors du traitement hormonal substitutif », *Ibid.*, p.140.

¹⁹³ KEEN Richard, §10 « L'hormone parathyroïdienne », CLUNIE et KEEN (dir), *Ibid.*, p.97.

(alendronate, le risédronate ou l'acide zolédronique). L'acide zolédronique est la molécule de choix chez les patients ayant déjà eu une fracture du col de fémur.

L'utilisation du raloxifène, quant à lui, est réservée à certaines patientes jeunes, ayant, soit déjà vécu une fracture vertébrale ou des poignets (fracture non-sévère), soit, en prévention, manifestant un risque de fracture vertébrale. Dans ce dernier cas de figure, les patientes ne doivent pas avoir un risque élevé de fracture au niveau du col fémoral. Son utilisation nécessite, comme nous l'avons précisé ci-dessus, des précautions d'emploi concernant les risques cardio-vasculaires et gynécologiques. La prescription du PTH, le tériparatide, est par ailleurs réservée aux patients ayant eu au moins deux fractures vertébrales.

Le dénosumab est la molécule de deuxième intention, comme souligné ci-dessus, utilisée en relai après l'échec ou en présence de contre-indication du traitement par les bisphosphonates.

L'utilisation des médicaments en administration parentérale, tels le dénosumab et l'acide zolédronique, peut être recommandée chez les patients avec les facteurs de risque suivants : antécédents de fracture du col de fémur, valeurs densitométriques très basses, la présence de comorbidité telle que la difficulté mnésique, une polymédication, ainsi qu'une faible adhésion thérapeutique¹⁹⁴.

Le traitement par les THM ou les THS peuvent être envisagés en cas de gêne importante par les symptômes climatériques. Comme souligné auparavant, l'analyse précautionneuse de la balance bénéfice-risque doit être effectuée avant sa prescription.

¹⁹⁴ BRIOT et al. "2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis", *Joint Bone Spine*, Feb 2018, p.6.

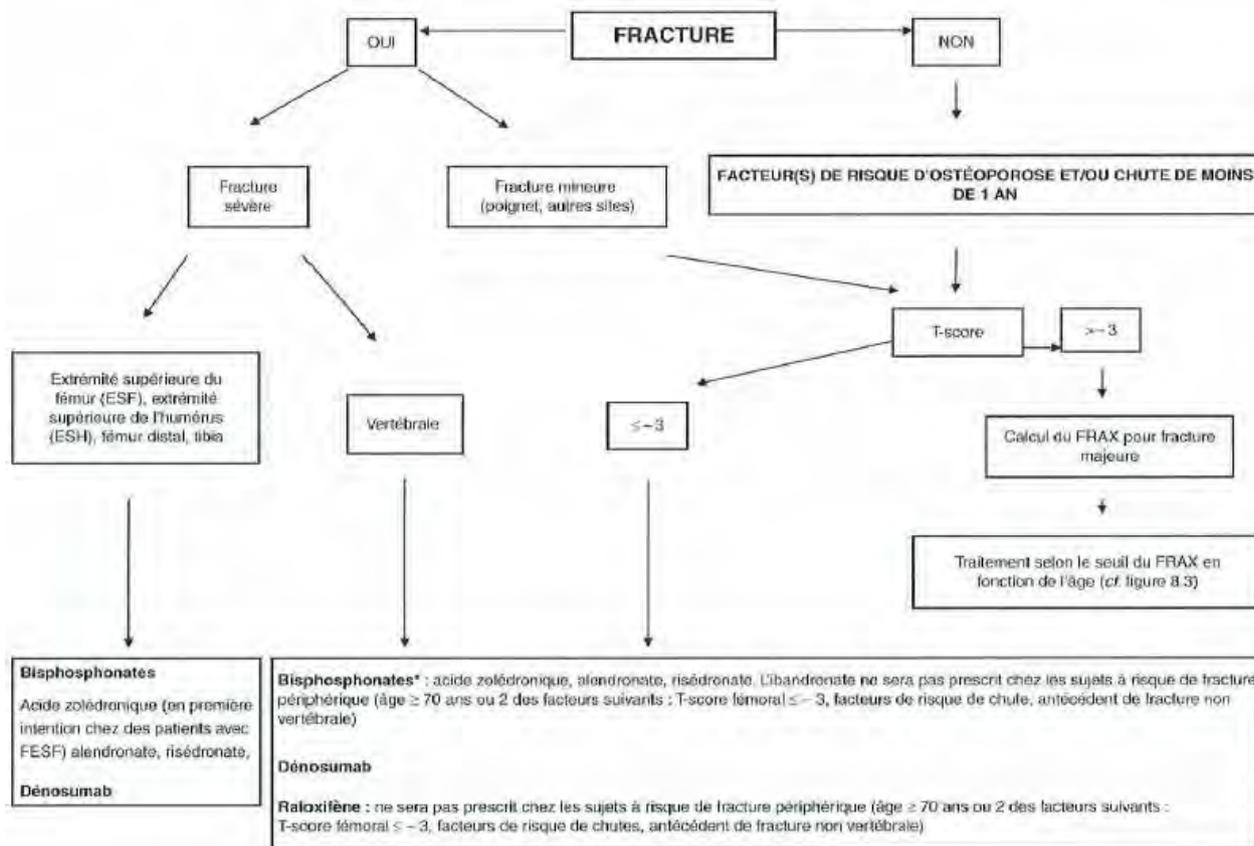


Figure 21. Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique¹⁹⁵

Nous avons illustré les molécules disponibles dans le traitement de l'ostéoporose. Cet éventail thérapeutique permet d'adapter le choix médicamenteux aux particularités de chaque situation.

Après avoir illustré quelques caractéristiques de la maladie de l'ostéoporose, ainsi que sa prise en charge, il convient d'aborder, dans la troisième partie, le contenu de mon enquête, réalisée sur la question de l'adhésion thérapeutique au dénosumab (PROLIA®).

¹⁹⁵ Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), *Rhumatologie*, 5^e édition, Elsevier Masson, 2015, Issy-les-Moulineaux, p.74.

Partie III.

Enquête de terrain sur l'adhésion thérapeutique

Partie III. Enquête de terrain sur l'adhésion thérapeutique

Nous verrons, dans cette dernière partie, les résultats de l'enquête que j'ai menée auprès des patientes ostéoporotiques. Les objectifs de mon enquête sont de plusieurs ordres. Nous évaluerons, comme objectif principal, les degrés de l'adhésion thérapeutique, ainsi que la tolérance, au dénosumab (PROLIA®). Nous nous intéresserons, comme objectif secondaire, au degré de respect de l'indication remboursable du PROLIA®.

Pour ce faire, nous décrirons, dans un premier temps, les méthodes d'enquête qui ont été appliquées (III_1). Nous exposerons, dans un deuxième temps, les résultats, ainsi que l'analyse de cette enquête (III_2).

III_1. Méthodologies d'enquête

Plusieurs étapes dans la réalisation de l'enquête ont été nécessaires. Le questionnaire à partir duquel se fondera l'ensemble des entretiens a été rédigé dans un premier temps (III_1.1). En parallèle à cette étape, le recrutement des patients a été aussi réalisé à partir de critères prédéterminés (III_1.2). La réalisation de l'enquête s'est ensuite déroulée durant l'automne 2018 (III_1.3). Le traitement des résultats, ainsi que leur analyse, ont enfin été effectués (III_1.4).

III_1.1. Rédaction du questionnaire d'enquête

Le questionnaire utilisé dans la réalisation de mon enquête se trouve dans l'annexe 5 et 6¹⁹⁶. Il comprend deux parties : une première partie qui porte spécifiquement sur la prise du PROLIA® et sur la prise en charge de l'ostéoporose ; une deuxième partie comprend les questions plus générales, concernant l'état de la santé et la situation globale de la patiente.

L'organisation de l'ensemble des questions se développe en 6 volets. Le questionnaire a été rédigé de façon à mener le fil conducteur des propos de l'ordre le plus général vers le plus précis.

Les contenus plus précis du questionnaire sont les suivants : les deux premiers volets portent sur les traits socio-culturels des patientes. Il s'agit, tout d'abord, de connaître leur situation familiale et professionnelle (volet n°1), ainsi que leurs modes et habitudes de vie (volet n°2). Du volet 3 au volet 6, les questions interrogent les aspects médicaux de la patiente. Le volet 3 porte sur les antécédents médicaux globaux et le volet 4 sur les antécédents rhumatologiques. Le volet 5 porte sur la maladie de l'ostéoporose, tels que les contextes de diagnostic et les

¹⁹⁶ Questionnaire utilisé au cours des entretiens téléphoniques correspond à celui de l'annexe 5 et le questionnaire écrit qui a été envoyé aux patientes par la suite correspond à celui de l'annexe 6.

antécédents de fracture. Le dernier volet concerne le médicament PROLIA®. Les questions de ce dernier volet comportent, parmi d'autres, les motifs d'initiation, le nombre total d'injections reçues et l'estimation subjective de l'efficacité thérapeutique de ce médicament.

III_1.2. Recrutement des patientes

Nous avons souhaité étudier l'adhésion thérapeutique au PROLIA® auprès des patientes féminines suivies au service de rhumatologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens. Les critères d'inclusion de la population dans mon échantillon sont les suivants : les patientes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique, suivies de façon régulière par un rhumatologue du CHU et qui sont, soit déjà sous le dénosumab (PROLIA®), soit susceptibles d'y être très prochainement.

Sous ces critères, les médecins rhumatologues m'ont communiqué les noms de leurs patientes sur la période d'avril à juin 2016. J'ai souhaité obtenir l'effectif total maximum possible, tout en respectant les critères de l'inclusion. L'effectif des patientes que nous avons réussi à recueillir au recrutement du départ était de 43.

III_1.3. Réalisation de l'entretien

La réalisation de mon enquête s'est déroulée en trois étapes. Cette phase se caractérise par l'exploration de méthodes d'entretien différentes, en vue de maximiser le nombre d'entretiens.

La première étape a consisté en la réalisation d'entretiens d'exploration, qui se sont déroulés en méthode face-à-face. Après ces quelques entretiens préliminaires, la majorité des entretiens se sont déroulés, comme initialement prévu, par téléphone, à distance du contexte hospitalier. Le dernier temps d'entretien s'est réalisé, de par la difficulté d'obtenir systématiquement un entretien téléphonique avec nos patientes, par écrit, en complément ou pas d'un entretien téléphonique.

Les premiers entretiens ont été effectués, suite à leur consultation au CHU, auprès de quatre patientes. Ils m'ont permis d'ajuster et d'apporter des précisions au questionnaire.

J'ai repris, en octobre 2018, l'ensemble de mon enquête. Le contenu du questionnaire a été au préalable validé avant la reprise des entretiens.

Après l'envoi préalable d'un courrier expliquant et annonçant mon intention de les contacter sur une période précise, j'ai essayé de procéder à un entretien téléphonique auprès de l'ensemble de mes 43 patientes. Quelques patientes ont donné suite, par mail ou par téléphone, à mes sollicitations, ce qui m'a permis de fixer quelques rendez-vous téléphoniques et de procéder à un entretien.

Afin de saisir aux mieux les préoccupations concernant la prise de PROLIA® chez les patientes, et ce malgré la présence du questionnaire sur lequel se fonde l'ensemble de mes entretiens, les fils conducteurs des entretiens ont été guidés par les propos tenus par les patientes. J'ai ainsi ajusté l'ordre de l'ensemble des questions au cours de chaque entretien, tout en essayant de n'oublier aucun point.

Quelques modifications méthodologiques m'ont paru cependant nécessaires au bout de quelques entretiens. J'ai été amenée, premièrement, à modifier l'ordre des questions. Il s'est avéré, en effet, que la durée totale de l'entretien était plus importante que ce qui était initialement prévu¹⁹⁷. Cela avait pour conséquence le décrochage de l'attention des patientes, au moment d'aborder le sujet central de mon enquête, c'est-à-dire la prise du PROLIA®. J'ai alors inversé l'ordre des questions du questionnaire, en mettant au début de l'entretien le volet concernant le PROLIA® et la prise en charge de l'ostéoporose. De cette façon, je maximisais les chances d'obtenir les informations qui m'intéressaient le plus durant la période où la motivation et la concentration de la patiente restaient élevées.

La deuxième problématique qui s'était posée, était la difficulté d'avoir les patientes au téléphone. J'ai ainsi fixé le nombre maximum d'essais d'appel à trois, en laissant si nécessaire un message, lorsque j'en avais la possibilité.

Afin, toujours, de maximiser le nombre de réponses de mes patientes, j'ai décidé, en dernier recours, d'envoyer par la voie postale le questionnaire écrit, accompagné, à nouveau, du courrier de sollicitation de participation. Ce deuxième envoi postal a été réalisé auprès des patientes dont j'avais du mal à avoir des nouvelles¹⁹⁸. Les patientes étaient invitées, dans cette démarche, à répondre de façon préférentielle, pour une partie par écrit et pour une autre partie par téléphone. Cela avait pour objectif de préserver au moins pour partie la même méthode d'entretien, en me permettant d'accéder aux récits des patientes.

Le nombre total de réponse favorable ainsi obtenu, grâce à l'utilisation de ces trois méthodes, était de 26, dont 3 uniquement par écrit. Parmi les non-participantes, cinq personnes n'ont jamais été sous PROLIA®, cinq autres personnes n'ont pas donné suite. Quatre personnes ont manifesté leur souhait de non-participation et deux personnes étaient dans l'impossibilité de participer (soit en raison de leur état cognitif ou parce qu'en cours d'hospitalisation). Une personne me dit n'avoir jamais été suivie en rhumatologie et une autre personne m'a répondu uniquement de façon partielle à cause d'un problème technique lié à la ligne téléphonique.

¹⁹⁷ Ils enregistraient une durée en moyenne de 40 minutes.

¹⁹⁸ Le courrier accompagné incluait aussi une demande de précision sur les créneaux de disponibilité et sur les coordonnées de la patiente. Le questionnaire, dans le deuxième courrier, a été divisé en deux parties, afin d'optimiser l'avancement de l'entretien. L'une portait les questions plutôt descriptives, concernant les caractéristiques socio-professionnelles et antécédents médicaux de la patiente. L'autre partie, pour laquelle j'ai laissé le choix de la remplir ou pas, concernait la prise de PROLIA®.

III_1.4. Traitement des données d'entretien et analyse

Dans le traitement des données obtenues issues de mes entretiens, les réponses émises par nos patientes ont été regroupées par catégorie. Leur effectif a été ensuite exprimé en pourcentage sur la totalité de l'effectif concerné. Le nombre total de réponses comptabilisé varie, par ailleurs, selon les questions. Toutes les réponses n'ont d'ailleurs pas été obtenues lors des entretiens. Dans le comptage final, un certain nombre de réponses ont été parfois écartées explicitement¹⁹⁹. Pour l'analyse de certains items comme l'adhésion, des paramètres spécifiques ont été calculés.

Après avoir détaillé la méthodologie d'enquête, nous verrons ensuite les résultats de l'enquête, ainsi que leur analyse.

¹⁹⁹ Les réponses d'une dame, par exemple, ont été écartées dans le comptage et l'analyse des items qui concernent le PROLIA®. Cette dame a été sous ce produit durant quelques années, mais ce dans le cadre de l'essai clinique. Cette configuration particulière, liée à l'essai, éloigne en effet le contexte de la prise du médicament de la « réelle vie ».

III_2. Résultats et l'analyse de l'enquête.

Dans cette deuxième sous-partie, nous décrivons les résultats de mon enquête, ainsi que l'analyse tirée de ces résultats. L'analyse comportera l'interprétation des résultats quantitatifs et qualitatifs, ces derniers issus des propos recueillis par les patientes.

Après avoir illustré les résultats des objectifs primaires (portant sur l'adhésion et la tolérance) et secondaires (le respect de l'indication remboursable), nous développerons aussi les résultats d'autres items qui ont été interrogés durant les entretiens. Dans le souci d'alléger le corps du texte, certaines caractéristiques seront détaillées, contrairement à ce qu'on a l'habitude de voir, plutôt vers la fin de la partie et dans l'annexe²⁰⁰.

III_2.1. Évaluation de l'objectif primaire de mon enquête : le degré de l'adhésion thérapeutique au PROLIA® et sa tolérance

III_2.1.1. Résultats sur l'observance et la persistance

Afin de déterminer les degrés de l'adhésion thérapeutique au PROLIA® de mes patientes, les deux sous-critères, l'observance et la persistance, ont été examinés.

III_2.1.1.A. Observance au PROLIA®

Dans la littérature, l'observance au PROLIA® est le plus souvent évaluée, comme on l'a déjà vu, à travers le calcul du MCR (*Medication Coverage Ratio*). Ce dernier est dit, pour rappel, plus adapté dans la mesure de l'observance des médicaments à action prolongée. Le MCR représente le pourcentage des jours où les patientes sont « couvertes » par le médicament²⁰¹. Dans ce sens, la définition du MCR utilisée dans les études de l'adhésion au dénosumab se rapproche de celle de la persistance qui s'intéresse à la notion du temps.

Puisque le calcul du MCR se rapproche de celui de la persistance, j'ai choisi, dans mon étude, d'exprimer le niveau de l'observance par le calcul du MPR. Il s'agit de se fonder plutôt sur le nombre d'injections, comme ce que l'on fait dans le calcul du MPR pour les comprimés. Le MPR va être calculé, pour chaque patiente, comme un rapport entre le nombre d'injections réalisées depuis l'instauration du PROLIA® jusqu'au moment de l'entretien, sur le nombre

²⁰⁰ Les caractéristiques biologiques et socio-professionnelles des patientes sont détaillées dans l'annexe 7 « Complément de résultats de mon enquête ».

²⁰¹ Cf. HADJI P. et al., "Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study", *Osteoporosis International*, 2015, vol. 26, p. 2484.

d'injections *théoriques*²⁰², c'est-à-dire le nombre d'injections qui devrait avoir eu lieu durant la même période concernée.

Afin de déterminer le nombre d'injections *théoriques*, il nous a été nécessaire, pour chaque patiente, de connaître exactement la période de l'initiation du PROLIA®. Cette dernière a été, au préalable, repérée à travers la lecture des comptes-rendus de consultations hospitaliers. Les informations entre celles décrites dans les comptes-rendu et celles fournies par les patientes au cours des entretiens, ont été suffisamment concordantes.

Afin de connaître également le nombre d'injections *réalisées* depuis le début de l'instauration, ce dernier a été aussi repéré dans les comptes rendus hospitaliers. Certaines étaient aussi capables de me restituer exactement combien d'injections elles ont reçu au total.

Les profils possibles de l'observance :

Les profils d'observance de nos patientes sont variables. Pour les patientes chez qui les injections du produit depuis l'initiation du PROLIA® se déroulent de façon régulière sans aucune interruption, leur observance atteint 100%. Ces patientes seront également « persistantes ».

Certaines patientes peuvent, au contraire, avoir connu une interruption de la prise du PROLIA®. Ce pool de patientes est susceptible de ne pas faire partie de la catégorie « bonne » observante (MPR < 80%) ou/et de persistante.

Les patientes ayant connu une interruption thérapeutique peuvent être distinguées, entre celles qui ont connu une interruption temporaire et celles qui ont connu une interruption définitive.

Pour toutes les patientes ayant connu une interruption, c'est le nombre d'injections manquées sur la période concernée, qui va être déterminant sur le degré de l'observance. Si la part manquée de l'injection dépasse 20% du total du nombre d'injections qui devrait être réalisé, la personne ne sera pas considérée comme bonne observante, quel que soit le motif du saut d'injection.

Description des profils de mes patientes dont l'adhésion risque de ne pas être optimale :

Un plus grand nombre de mes patientes a reçu le nombre total d'injections depuis l'instauration du PROLIA® (Figure 22). Il nous a paru, par conséquent, plus simple de calculer la part de personnes, dont l'adhésion n'atteint pas 100 % et d'extraire cette part ensuite du total (de 100%).

²⁰² Du fait de fixer la période de la mesure de l'observance par la durée depuis laquelle le médicament a été premièrement prescrit suppose la variabilité de la période observée selon patiente. Nous reprenons le seuil habituel de 80% pour juger le niveau de l'observance.

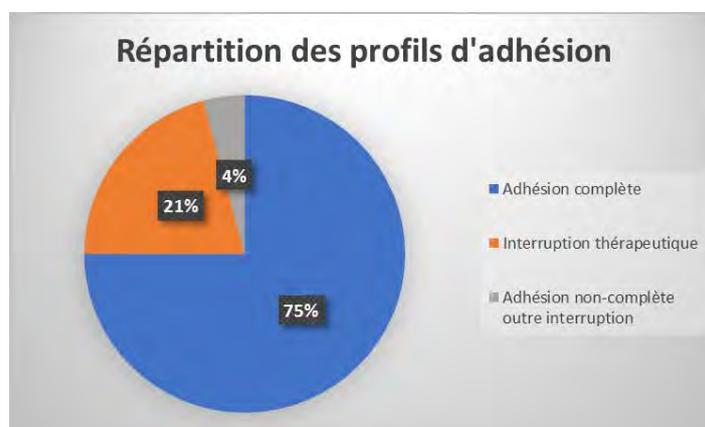


Figure 22. Répartition des profils d'adhésion

Sur l'ensemble de nos patientes²⁰³, 6 personnes (soit 25% du total car 6/24 personnes) n'avaient pas reçu l'ensemble des injections depuis son instauration. Parmi ces 6 patientes, 5 personnes (soit 21 %) ont connu une interruption du dénosumab. Leurs interruptions, toutes « temporaires », sont toujours en cours. Parmi elles, 2 ont connu une interruption plutôt récente, qui date de moins d'un an.

La sixième personne qui n'a pas reçu toutes les injections de PROLIA® (soit 4%) n'a pas connu de période d'interruption proprement dite. Cette dame souligne avoir eu une injection régulière depuis le début. Elle continue, au moment de l'entretien, à être toujours sous PROLIA®. Je n'ai pas réussi à comprendre d'où venait les motifs de l'écart entre le nombre d'injections réalisées et théoriques pour cette dame.

Les motifs de cet écart peuvent être de plusieurs ordres. Il peut y avoir une erreur à la fois dans le comptage et dans la précision de la période d'initiation du PROLIA®. La patiente séjourne, par ailleurs, régulièrement une partie de l'année à l'étranger. Elle essaye aussi, selon ses dires, de ne pas trop se fixer sur tout ce qui tourne autour de la prise en charge médicale. Il est probable, dans ce contexte, qu'elle connaisse parfois un saut ou un écart de la période de l'injection.

Calcul du MPR :

Dans le calcul du MPR, j'ai donc 5 patientes ayant interrompu leur traitement et une seule personne, dont le nombre d'injection réalisée et théorique, ne correspond pas. Parmi ces 6 (=5+1) personnes, 2 personnes ont été mises en attente de l'injection depuis très peu de temps. De ce fait, elles n'ont pas manqué plus de 20% de la totalité théorique du nombre

²⁰³ L'effectif total de base concernant l'analyse de l'adhésion thérapeutique, à la fois pour l'observance et la persistance, est de 24 (=26-2 personnes). Sur le nombre total de 26 dames, les réponses de 2 patientes ont été écartées dans le comptage. Parmi ces deux dames, l'une est celle qui a reçu le PROLIA® dans le cadre d'un essai clinique. Une autre patiente confie la gestion de son traitement à sa fille et ne savait pas combien d'injections elle avait reçu jusque-là. Pour cette raison, même si elle pense avoir reçu toutes les injections depuis l'instauration du PROLIA®, les réponses de cette dame ont été écartées de notre analyse sur l'adhésion.

d'injections. Leur MPR dépasse le seuil du 80% et elles sont alors considérées comme « observantes »²⁰⁴. Les autres, 4 personnes (car 6-2 personnes), ont manqué plus que 20% (=100%-80% du seuil) de l'ensemble des injections qui devaient être réalisées²⁰⁵. Le reste de nos patientes ont reçu toutes les injections de façon régulière depuis leur instauration.

Par conséquent, la part des patientes « non-observantes » se calcule comme suit ;

(Le nombre d'effectifs qui n'ont pas eu la totalité des injections) – (le nombre d'effectifs, parmi ces derniers, qui sont malgré cela considérés comme observants) / effectif total considéré

$$= (6-2) / 24 = 4/24 = 1/6 = 0.16666 \Rightarrow \mathbf{16,7\%}.$$

La part des patientes qui manifeste une observance thérapeutique optimale, puisque l'on ne peut pas être à la fois bonne observante et non-bonne observante, est ;

(Le nombre d'effectifs total considéré) – (le nombre d'effectifs de personnes non-observantes) / (le nombre d'effectifs total)

$$= (24 - 4) / 24 = 20/24 = 5/6 = 0.83333 \Rightarrow \mathbf{83,3\%}.$$

Dans mon échantillon, la part des patientes bonnes observantes (MPR ≥ 80%) s'élève à 83,3% et celle des patientes non-observantes s'élève à 16.7% (Figure 23).

III_2.1.1.B. La mesure de la persistance

Les degrés de la persistance vont être évalués au regard de la continuité de la prise de PROLIA® au moment de l'entretien²⁰⁶. La personne sera jugée « persistante » à la prise du PROLIA®, si elle prend ce dernier en automne 2018. Nous exprimerons ensuite la part des patientes « persistantes » sur l'ensemble de mon échantillon. Le taux de la persistance moyenne va aussi être calculé.

Les profils possibles de la persistance :

La persistance va être donc mesurée en présence ou non d'une interruption thérapeutique de PROLIA® au moment de l'entretien. L'interruption peut être, d'abord, temporaire et dans le passé, et la patiente aurait déjà repris le traitement lors de mon entretien. Dans ce cas-là, elle sera considérée comme persistante. En cas, par contre, d'interruption, soit définitive, soit temporaire en cours, qui n'a pas encore abouti à la reprise de PROLIA®, la patiente sera comptée comme non-persistante. La seule exception à cette comptabilisation est le cas où l'interruption intervient juste avant l'entretien. La patiente a reçu, dans ce cas de figure, le

²⁰⁴ Une personne a réalisé 4 injections sur les 5 théoriques, ce qui lui fait atteindre 80% du MPR. Pour une autre personne, si l'interruption n'intervient que peu de temps avant la réalisation de mon enquête, son MPR est de 100%.

²⁰⁵ Les valeurs du rapport entre le nombre d'injection réalisé sur le nombre d'injection théorique pour ces 4 patientes sont les suivantes ; 1/5 (= 20%), 1/3 (= 33%), 3/5 (= 60%) et ¾ (= 78%).

²⁰⁶ Qui correspond au moment « t » où intervient l'analyse.

dernier traitement comme initialement prévu dans le calendrier thérapeutique. Dans ce cas de figure, la dame sera également considérée comme persistante, car elle a eu la dernière injection comme prévue²⁰⁷. Seules donc les 4 patientes en cours d'interruption du PROLIA® vont être considérées comme personnes non-persistantes.

Calcul de la part des patientes « persistantes » :

Concernant la persistance, nous prenons les mêmes logiques que dans le calcul du MPR²⁰⁸. Seules les personnes en cours d'interruption conséquente seront considérées comme non-persistantes. Parmi les 6 patientes que l'on avait relevées tout à l'heure, une patiente n'a connu l'interruption thérapeutique que très récemment. Elle a reçu toutes les injections prévues et sera considérée donc comme persistante.

La seule personne qui présentait un décalage au niveau du nombre d'injections théorique et réel, dans le calcul du MPR, le prend, par ailleurs, au moment de l'entretien. Celle-ci sera considérée, cette fois-ci, comme « persistante ». On enlève ainsi les deux patientes persistantes que l'on vient de décrire dans le calcul du taux d'effectif non-persistant.

La part des effectifs non-persistants sera :

(Le nombre d'effectifs « non-persistants ») / (le nombre d'effectifs total considéré)

= $(6-2) / 24 = 4/24 = 1/6 = 0,1666 \Rightarrow 16,7\%$ des patientes également sont non-persistantes au PROLIA® au moment de l'entretien.

Au contraire, la part des effectifs persistants sera :

$1 - (1/6) = 5/6 = 0,8333 \Rightarrow 83,3\%$ des patientes reste « persistantes » au traitement par le PROLIA®.

Dans mon échantillon de patientes au CHU, la part des patientes « persistantes » s'élève à 83,3 % et la part de « non-persistantes » à **16,7%**.

Calcul de la persistance moyenne :

Le taux de la persistance moyenne de l'ensemble de nos patientes a été calculé de la même manière, en me centrant sur les patientes ayant connu une interruption thérapeutique. Le taux de la persistance de ces dernières (4 patientes) a été d'abord calculé. La persistance des autres patientes a été de 100%.

(Persistance moyenne de mes patientes) = (persistance individuelle de 4 patientes en cours d'interruption thérapeutique²⁰⁹) + (Persistance à 100% de (24 - 4) patientes) / 24

²⁰⁷ Mais qu'elle ne sait pas encore si elle va reprendre la prochaine injection dans un délai d'environ 6 mois.

²⁰⁸ Puisque le nombre de personnes concernées est moindre, on regardera le nombre effectif des patientes en cours d'interruption thérapeutique au PROLIA®. Le fait, par ailleurs, que la période d'enquête dure 1 mois n'a pas eu d'impact sur notre résultat sur la persistance.

²⁰⁹ Les taux de la persistance de ces 4 patientes sont ; 34%, 20,7%, 74% et 78,6%.

= 92,0 %.

La persistance moyenne de mes patientes s'avère élevée, malgré la présence de certaines patientes qui ont dû interrompre leurs traitements dans une phase précoce de leurs séquences thérapeutiques. Elle est due au fait que la majorité des patientes ait conservé une persistance de 100%.

En résumé, les valeurs de l'observance et de la persistance parmi nos patientes sont les suivantes : la part de « bonnes » observantes (MPR \geq 80%) s'élève à 83,3% et celle de « non »-observantes (MPR < 80%) à 16,7 %. En termes de persistance, l'effectif des personnes persistantes atteint 83,3% de nos patientes, avec 16,7% de non-persistantes. La persistance moyenne de nos patientes a atteint une valeur supérieure à 90% (92%).

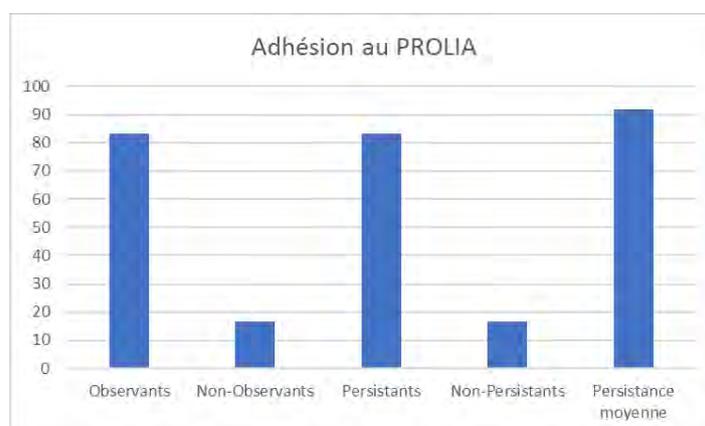


Figure 23. Résultats de l'adhésion au PROLIA®

Les études internationales sur l'adhésion au dénosumab démontrent une tendance élevée de l'adhésion thérapeutique. Aussi bien l'observance, mesurée par le MCR, que la persistance thérapeutique, se sont révélées importantes et elles se situent autour de 90%. Au niveau de l'observance et de la persistance, nos résultats se rapprochent de ceux qui ont été observés dans d'autres études de grande ampleur et aux méthodologies les plus rigoureuses.

Ces travaux se sont intéressés, le plus souvent, à la période de l'adhésion sur un court terme, d'une durée de 1 à 2 ans. Les études concernant, par ailleurs, les bisphosphonates peuvent couvrir une période plus importante mais démontrent, comme on l'a souligné dans la première partie, une baisse importante de l'adhésion dans la première année de traitement. Après les premières années consécutives de traitement, l'adhésion a certes tendance à diminuer, mais reste relativement stable. C'est pour cela que l'analyse de l'adhésion des premiers temps après prescription nous apporte des informations intéressantes, qui nous fournit un repère au niveau du potentiel de l'adhésion sur un plus long terme.

III_2.1.2. Résultats sur la tolérance au produit

Nous avons relevé quelques cas de manifestations d'effets indésirables liés au traitement par PROLIA®. Ce sont, dans les travaux, des cas d'infection ainsi que des cas de réactions cutanées, qui ont été les plus notifiés. Dans notre étude, les effets généraux de fatigue, et locaux de réaction cutanée ont été les plus notables.

III_2.1.2.A. La part des patientes ayant connu une intolérance au PROLIA

Parmi l'ensemble de nos patientes sous PROLIA®²¹⁰, 5 personnes (soit 20% de l'ensemble de nos patientes) ont fait un retour d'expérience d'événement indésirable à la prise du PROLIA® (Figure 24). Parmi ces patientes, une seule personne peut avoir vécu plusieurs effets indésirables et ils sont, dans ce cas, comptabilisés plusieurs fois.

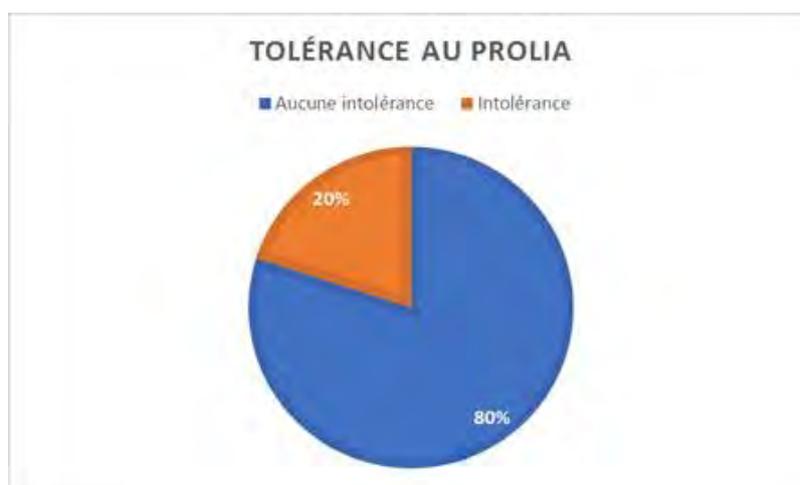


Figure 24. Tolérance au PROLIA®

Parmi les signalements, deux cas de fatigue (qui dure d'un à 3-4 jours post-injection) et deux cas également de sensation de brûlure au site de l'injection ont été, tout d'abord, détectés²¹¹(Figure 25). Deux cas également de perte de cheveux et un cas de perte de vision, attribués par la personne à la prise du PROLIA®, ont été relevés par une seule et même personne. Un cas d'apparition de nausée importante, mais non systématique, a été

²¹⁰ L'ensemble de patientes, sauf la dame qui a reçu le PROLIA® dans le cadre d'un essai, a été considéré. L'effectif total de l'analyse est donc de 25.

²¹¹ Parmi ces cas, la réalisation plus progressive de l'injection a permis, pour un cas, d'éliminer cette sensation de brûlure locale. Si l'on reporte les deux cas de fatigue et de la sensation de brûlure au nombre d'effectif, cela représente 8% de l'effectif total.

rapporté²¹². Une personne a fait état d'effets indésirables au niveau dentaire en lien avec un ensemble de traitements anti-ostéoporotiques, y compris le PROLIA®.

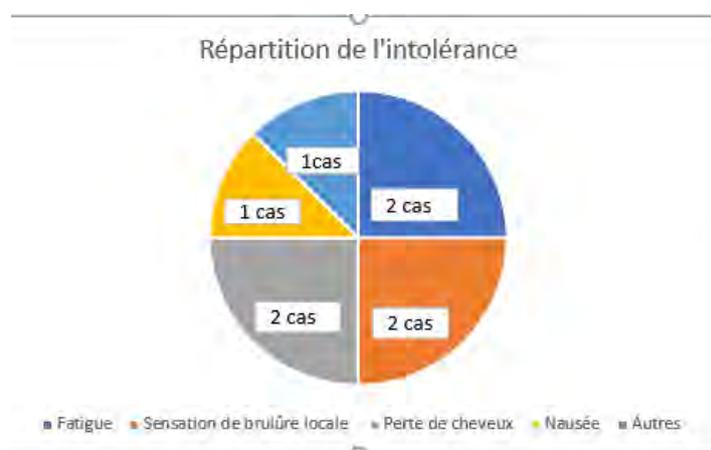


Figure 25. Répartition de l'intolérance au PROLIA®

Des signes de fatigue et de nausées passagères ont été rapportés durant les essais cliniques. Concernant la perte de cheveux, c'est moins documenté.

III_2.1.2.B. Analyse des motifs d'arrêt de PROLIA®

En ce qui concerne les patientes suivies au CHU d'Amiens, 5 patientes parmi les 24 ont connu une interruption thérapeutique au PROLIA®. Tous leurs motifs d'interruption étaient d'ordre médical, indépendant de leur volonté (Figure 26).

La reprise du traitement anti-ostéoporotique est conditionnée, pour certaines, par l'amélioration et la stabilisation de la comorbidité et, pour d'autres, par les résultats d'examens complémentaires²¹³. C'est, concernant 3 patientes parmi les 5, pour la prise en charge de leurs comorbidités conséquente, qu'a été interrompu le PROLIA®²¹⁴. L'apparition d'une contre-indication (hypocalcémie) a concerné une dame (quatrième dame sur les cinq dames). La cinquième patiente a été mise en attente du résultat d'examens complémentaires au niveau de la mâchoire (pour la vérification de la tolérance au produit).

²¹² Un seul cas de réaction fébrile, de nausée, de perte de cheveux et dentaire représente 4% de l'ensemble d'effectif.

²¹³ Une patiente envisage d'ailleurs, de sa propre initiative, de reprendre contact avec le service de rhumatologie car sa pathologie concomitante commence à se stabiliser.

²¹⁴ La nature des comorbidités concernées pour ces 3 patientes est la suivante ; 2 pour une intervention cardiaque et une dame pour la prise en charge en oncologie.

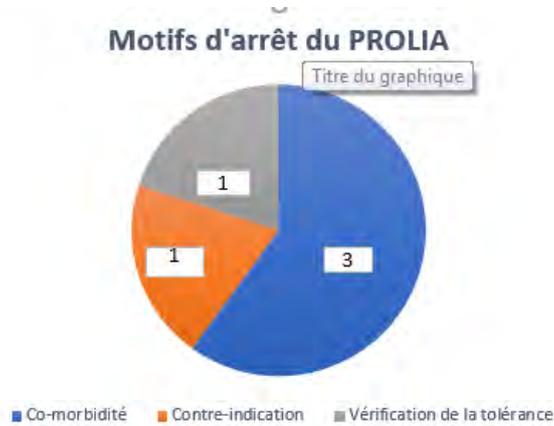


Figure 26. Motifs d'arrêt du PROLIA®

Après avoir illustré les résultats des objectifs primaires de notre étude (évaluation de l'adhésion et de la tolérance médicamenteuses), nous verrons les résultats de l'objectif secondaire de notre étude, à savoir le respect de l'indication du PROLIA®.

III_2.2. Evaluation de l'objectif secondaire de notre enquête : le respect de l'indication remboursable du PROLIA®

Respect de l'indication remboursable

La prescription du PROLIA® est prise en charge par l'Assurance maladie, lorsque celle-ci remplit certaines conditions de remboursement. Il est pris en charge, comme première condition, lorsque la prescription intervient en relai du traitement par un bisphosphonate. Il doit être indiqué, comme deuxième condition, dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique et ce chez les patientes à haut risque de fracture. Ces dernières sont définies comme suit : les patientes ayant déjà connu une fracture par fragilité osseuse, ou, en absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < - 3), ou ayant un T-score ≤ - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture²¹⁵.

Parmi nos 25 patientes, tous les cas de patientes ont rempli les conditions de prise en charge. En effet, pratiquement toutes les patientes, à l'exception de deux dames, ont reçu les bisphosphonates avant l'instauration du PROLIA®. L'ensemble de nos patientes présente également un risque élevé de fracture.

²¹⁵ Les facteurs de risque associés à une fragilité osseuse sont définis comme suivants ; un âge supérieur à 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle faible inférieur à 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré et une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). Cf. site du Vidal (www.Vidal.fr), consulté le 4 mars 2019.

Parmi les deux dames qui ne sont pas passées par l'utilisation d'un bisphosphonate avant l'initiation du PROLIA®, l'une avait d'autres traitements auparavant et le dénosumab intervient bien en deuxième intention, suite à l'aggravation de la valeur de la densitométrie. Un autre cas concernait une dame pour laquelle le traitement a été directement initié avec le PROLIA®. Cette patiente en âge avancé présente une contre-indication aux bisphosphonates, de par son insuffisance rénale chronique de stade terminal. Puisqu'elle venait, d'autant plus, de connaître une fracture du col du fémur, le dénosumab a été instauré en première intention.

Concernant les « risques » de fracture comme condition de remboursement, 19 patientes (soit 76% de la totalité des 25 dames) avaient déjà vécu une fracture avant l'instauration du PROLIA® (Figure 27). L'effectif qui n'a connu, au contraire, aucune fracture avant l'instauration du PROLIA® était de 6 (soit 24% de la totalité). Parmi ces 6 dames, la majorité avait une valeur densitométrique très basse, inférieure à -3.0, au moment de l'initiation du PROLIA® (Figure 28). Elles avaient également un facteur de risque de fragilité osseuse supplémentaire, telle qu'une corticothérapie au long cours, un âge avancé, mais aussi des refus de traitement par un bisphosphonate.

ANTECEDENT FRACTURAIRE DES PATIENTES

■ ATCD Fracture(s) ■ Non-ATCD Fracture

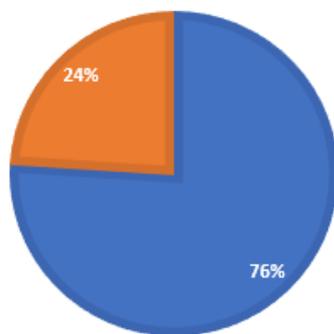


Figure 27. Répartition des patientes sous PROLIA® selon un antécédent fracturaire

Répartition des motifs parmi non-ATCD fracture

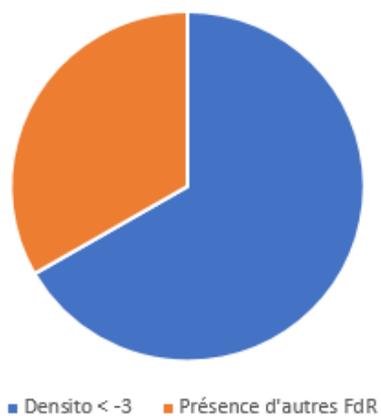


Figure 28. Les motifs justifiant l'initiation du PROLIA® parmi les non-fracturées

Il est possible, par conséquent, d'observer que les conditions remboursables de prescription du produit ont été globalement bien respectées.

III_2.3. Résultats concernant les contextes de la prescription et la prise en charge par le PROLIA®

Plusieurs items relatifs aux aspects médicaux et subjectifs de la prise du PROLIA®, décrits par nos patientes, ont été explorés.

III_2.3.1. Paramètres médicaux concernant le traitement par le PROLIA®

L'initiation du PROLIA : les motifs et la période d'initiation

Concernant, d'abord, les motifs d'initiation de ce médicament, j'ai dénombré 8 natures de motifs justifiant le relai par le PROLIA® (Figure 29). Pour le comptage, les doubles motifs décrits par une seule personne ont été comptés deux fois. Une plus grande part, les 2/5^{ème}, de nos patientes (10 personnes sur les 25) ont relevé les motifs liés aux résultats densitométriques. Ces derniers ont connu, soit une dégradation, soit une absence d'amélioration densitométrique. Sept personnes ont souligné l'expérience de l'intolérance à un autre médicament et cinq personnes la survenue d'une fracture sous le traitement précédent. Une observance non-optimale, la présence d'une contre-indication à un autre produit, ainsi que le refus du bisphosphonate, ont concerné, pour chaque cas, deux personnes. La fin de la durée thérapeutique du traitement précédent, ainsi que l'apparition d'une nouvelle chute, ont été citées, pour chacune, par une seule personne.

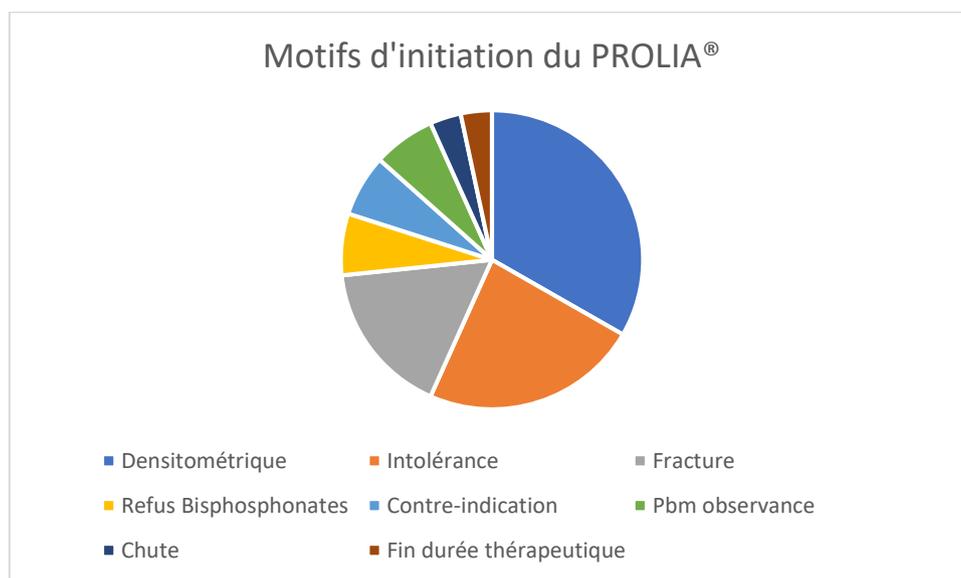


Figure 29. Les motifs d'initiation du PROLIA®

Lorsque l'on regarde, ensuite, l'année de l'initiation du PROLIA[®], sachant que la période de recrutement a été terminée en été 2016, un plus grand nombre (dix personnes, soit 2/5^{ème} de nos patientes) l'a initié cette même année. S'ensuit l'année 2014 (six dames), 2015 (cinq dames) et 2013 (une dame)²¹⁶.

La réalisation de l'injection du produit : le nombre total effectué et la nature du professionnel procédant à l'injection

En termes, troisièmement, du nombre total d'injections du PROLIA[®] réalisé, on dénombre un plus grand nombre (10 personnes sur les 24) qui se situe entre la 5^{ème} et 6^{ème} injection, correspondant à leurs troisièmes années consécutives de traitement. S'ensuivent, pour 4 patientes chacune, entre la 3^{ème} et la 4^{ème} injection (2^{ème} année de traitement), ainsi qu'entre la 7^{ème} et la 8^{ème} injection (4^{ème} année de traitement). Trois personnes ont eu également entre 1 et 2 injections (1^{er} année de traitement) et trois autres dames encore ont reçu entre 9 et 10 injections (5^{ème} année de traitement).

La nature d'un professionnel de santé qui réalise l'injection a été aussi interrogée (Figure 30). La moitié de nos patientes (12 sur les 24) reçoit leur injection par un rhumatologue hospitalier au moment de leur consultation de suivi. Un nombre légèrement inférieur de personnes (10 dames, soit 42% du total) par une infirmière et, enfin, pour 1 seule personne l'injection est réalisée par un médecin-traitant (4%), et une autre personne pratique l'auto-injection (4%).

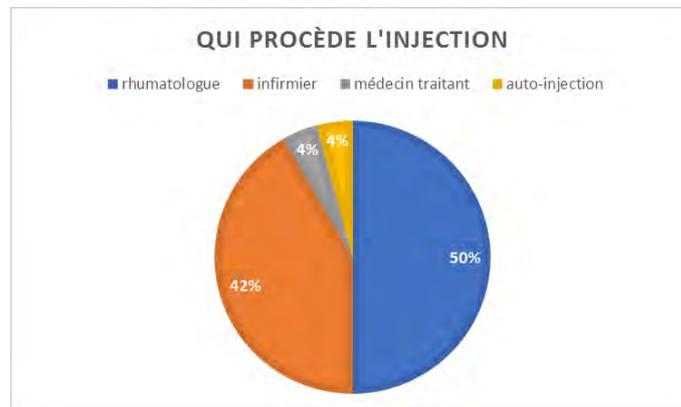


Figure 30. La nature d'un professionnel procédant l'injection du PROLIA[®]

La survenue des chutes ou/et des fractures sous PROLIA[®]

La survenue, enfin, d'une nouvelle chute ou/et de fracture sous PROLIA[®] a été recensée. Près de 70% de nos patientes (16 personnes sur 23) n'ont connu ni un évènement de chute ni de

²¹⁶ L'initiation du PROLIA[®] a été, pour certaines, retardée par rapport à la période prévue au départ. Deux personnes l'ont commencé ainsi en 2017 et une personne en 2018.

fracture depuis son instauration. 4 personnes ont vécu les deux (la chute puis la fracture) et 3 autres personnes ont connu seule la chute, sans fracture.

III_2.3.2. Paramètres subjectifs sur la prise du PROLIA®

La perception chez mes patientes de l'efficacité thérapeutique du PROLIA®, d'une part, et de l'évolution de leur ostéoporose, d'autre part, a été interrogée. Le niveau de satisfaction du choix thérapeutique du PROLIA®, ainsi que la présence des craintes et des doutes liés à la prise de ce dernier, ont été aussi recueillis.

L'évolution de la maladie et l'efficacité perçue du traitement :

Une part importante de nos patientes²¹⁷ a évoqué la difficulté pour elles de ressentir l'évolution de leur ostéoporose. Les réponses sur les façons dont les patientes estiment l'efficacité thérapeutique du PROLIA®, ont fait ressortir, par ailleurs, l'idée de l'absence d'effet bénéfique ressenti. La moitié d'entre elles (11 sur les 22) disent attribuer l'effet du bénéfice thérapeutique à l'évolution de leurs résultats densitométriques (Figure 31). Une part importante de personnes (40%, soit 9 personnes) déclarent qu'elles ne ressentent aucun effet ou ne pas savoir à quoi l'attribuer. Deux personnes se basent, enfin, sur un critère clinique.

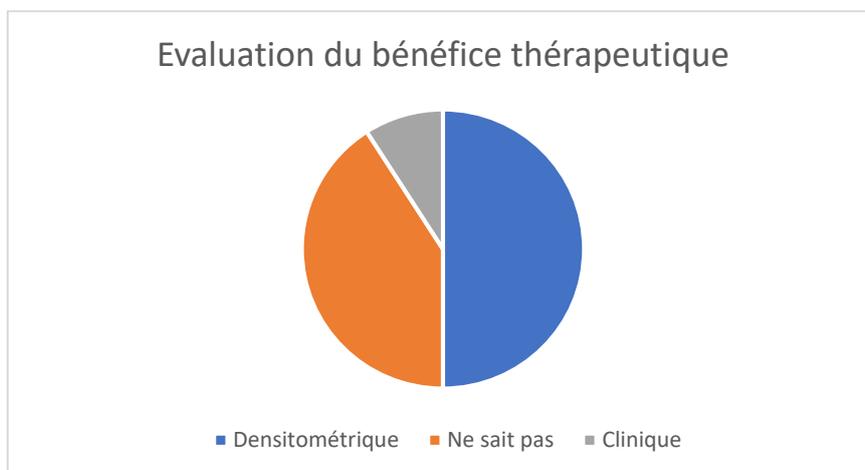


Figure 31. Evaluation du bénéfice thérapeutique du PROLIA®

Le niveau de satisfaction et de préférence et les motifs justifiants :

Le niveau de satisfaction lié au traitement par PROLIA® a été interrogé²¹⁸. Parmi l'ensemble des réponses obtenues, environ la moitié de nos patientes (11 dames sur les 21) ont parlé, soit de la satisfaction, soit de la préférence, au PROLIA® (Figure 32). Huit autres personnes

²¹⁷ 11 personnes sur les 17 réponses obtenues, correspondant au 65% des réponses obtenues sur le sujet.

²¹⁸ Item 6_8 du questionnaire.

manifestent une attitude égalitaire au PROLIA®, c'est-à-dire qu'elles le considèrent comme un anti-ostéoporotique parmi d'autres, sans manifester de préférence. Deux autres personnes préfèrent une molécule qu'elles avaient auparavant, estimant, soit insuffisant l'effet thérapeutique du PROLIA, soit en raison de la voie d'administration de préférence de la patiente.

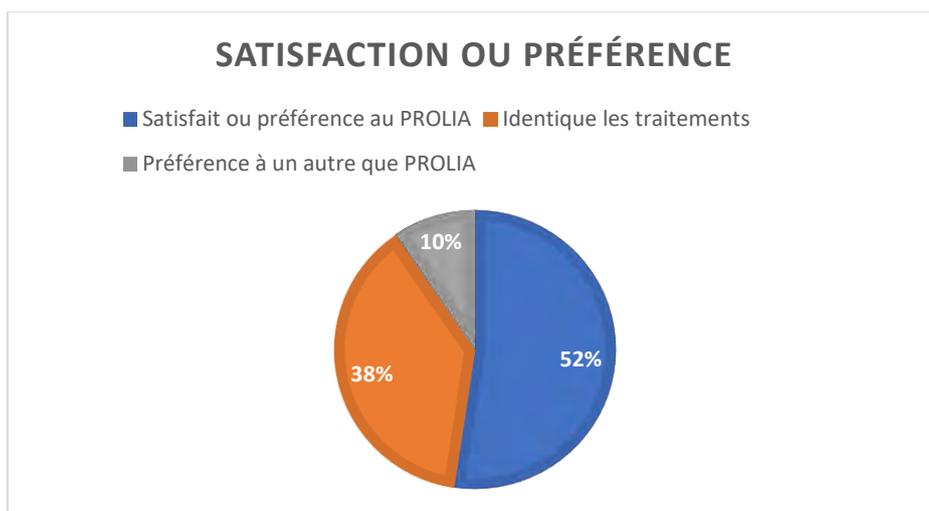


Figure 32. Les satisfactions ou préférences au choix thérapeutique

Parmi les 11 personnes qui sont satisfaites du choix thérapeutique du PROLIA®, les motifs ont été variés. Plusieurs personnes ont évoqué la praticité de la prise, en termes de fréquence et de modalité de prise. Leurs discours ont fait ressortir l'idée selon laquelle la praticité de prise participerait à l'amélioration de l'observance. Un cas d'insatisfaction a été également motivé par l'absence, cette fois-ci, que constate la patiente, d'amélioration de la douleur.

Manifestation des craintes et des doutes liés à la prise du PROLIA® :

Plusieurs personnes²¹⁹, malgré leur bonne adhésion au PROLIA® pour la plupart, ont exprimé leurs sentiments de craintes et de doutes liés au traitement par ce dernier (Figure 33). La majorité d'entre elles ont, de plus, évoqué le sujet par elles-mêmes. Les termes crainte, peur ou encore doute, n'ont d'ailleurs pas été employés dans le questionnaire. Ces patientes semblent constituer un pool de patientes susceptibles, par la suite, d'interrompre le traitement. Il paraît, par conséquent, important d'interroger les sources des craintes et des doutes qu'elles expriment.

²¹⁹ 9 personnes sur les 25 patientes (donc 36%), le reste, donc de 16 personnes, correspondant à 64%, n'en ont pas exprimé ce type de sentiments.

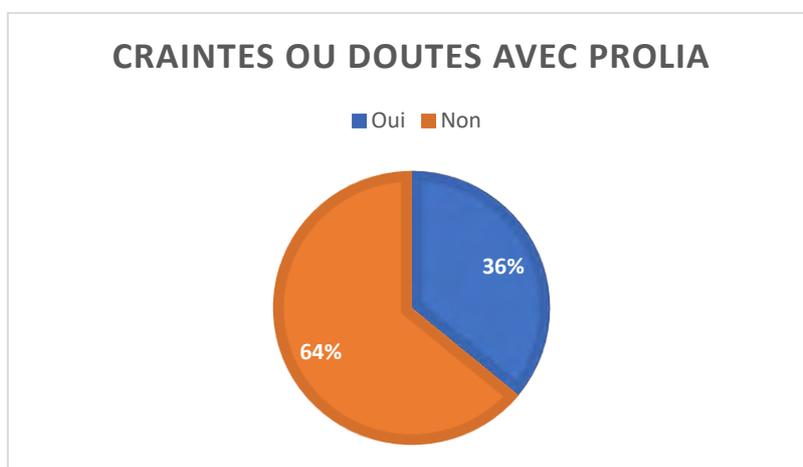


Figure 33. Manifestation des craintes ou doutes avec la prise de PROLIA®

Plusieurs motifs justifiant les craintes ont été repérés. Ce sont plus particulièrement les doutes sur les effets indésirables du traitement (5 personnes), qui ont été soulignés comme motifs des craintes. Les doutes sur l'efficacité thérapeutique du produit, ainsi que la présence d'une appréhension liée à la voie d'administration (2 personnes pour ces deux dernières raisons citées), ont été par ailleurs soulignés comme motifs qui engendrent des sentiments de peur et de crainte par rapport à la prise du PROLIA®.

Afin de mieux comprendre les enjeux que constituent les paramètres subjectifs dans le déterminisme des degrés de l'adhésion thérapeutique au PROLIA®, nous illustrerons, ensuite, les discours de nos patientes concernant leurs perceptions de la prise du PROLIA®.

III_2.4. Analyse des discours de nos patientes : les représentations sur le PROLIA® et sur les médicaments anti-ostéoporotiques

III_2.4.1. Discours sur l'évolution de la maladie et l'efficacité perçue du traitement

L'un des premiers éléments qui ressort de l'ensemble des discours de nos patientes, au sujet de l'efficacité du PROLIA®, a été les difficultés pour elles de ressentir à la fois l'effet bénéfique du produit et l'évolution de leur pathologie.

S'agissant de la perception de l'évolution de leur maladie, c'est, tout d'abord, l'aspect silencieux de la maladie qui ressort dans les discours de mes patientes.

« L'ostéoporose est silencieuse, on ne la ressent ni comme maladie ni dans l'effet du traitement. »

D'autres mettent cet aspect en comparaison avec les symptomatologies de leurs comorbidités :

« Il est difficile de ressentir l'évolution de la maladie, ce n'est pas comme les polyarthrites qui se voient. »

En lien avec la difficulté de ressentir l'évolution de l'ostéoporose, l'efficacité thérapeutique sur l'os paraît aussi invisible :

« Je ne sais pas (dire) l'efficacité du produit, c'est difficile à dire. »

L'absence de l'effet thérapeutique immédiat décourage certaines patientes de poursuivre leur traitement. Cet aspect constitue donc un facteur défavorisant une bonne adhésion :

« Je ne ressens rien (l'effet bénéfique de la prise de PROLIA®), j'ai envie d'arrêter de le prendre.»

Cette dame le met en comparaison avec son autre traitement de fond pour illustrer le sentiment d'absence d'effet thérapeutique lié à la prise du PROLIA®.

« Je n'ai aucune idée (sur l'effet de PROLIA®)... Vous voyez, quand je prends mes médicaments pour l'asthme, au bout d'un quart d'heure, je ressens l'effet du médicament. Mais avec le PROLIA®, je ne ressens rien. »

L'effet thérapeutique associé à l'évolution densitométrique :

Malgré les difficultés d'apercevoir les bénéfices thérapeutiques du PROLIA® et des anti-ostéoporotiques de manière générale, un certain nombre de patientes associe les bénéfices à l'évolution de leurs résultats densitométriques. Dans cette pathologie silencieuse, c'est pour elles le seul résultat quantifiable auquel elles accordent une attention particulière. Leur évolution, si positive, peut les motiver dans le sens de la poursuite thérapeutique.

« C'est difficile de savoir (les bénéfices du traitement), mais j'arrive à le suggérer au regard des résultats de la densitométrie. »

Certaines se souviennent combien les valeurs de la densitométrie ont évolué :

« Je ne ressens rien, ni l'ostéoporose, ni l'effet de traitement... Mais j'ai eu une amélioration de 7 à 11%. »

Certaines autres les prennent, en outre, comme repère du suivi de leur maladie :

« Il me semble que le Docteur avait prévu (la réalisation de) la densitométrie à la prochaine consultation. Je me souviens, à la dernière densitométrie, ça s'est amélioré. »

L'effet thérapeutique associé à l'évolution clinique :

Une petite part de nos patientes attribue, par ailleurs, les bénéfices du PROLIA® aux critères cliniques. Ce sont, pour elles, l'absence d'évènement de chute ou de fracture, qui constituent les bénéfices du traitement.

« Malgré les chutes que j'ai eues depuis, je ne me suis jamais fracturée depuis (l'instauration du PROLIA®). » ; Ou encore : « J'ai glissé sur le tapis avec le mauvais mouvement et suis tombée une fois, mais je n'ai pas eu de fracture. »

Certaines patientes prennent comme une rassurance d'avoir ce traitement de fond :

« J'accepte bien (le PROLIA®), c'est une garantie pour moi, parce que, vous voyez, j'ai beaucoup de cyphose, mais depuis que je le prends, je n'ai eu ni de chute ni de fracture. »

Toujours fondé sur le critère clinique, l'absence ou, pour cette patiente, la disparition du bénéfice clinique peut engendrer, au contraire, le sentiment de mécontentement :

« Je ne suis pas très contente du PROLIA®, il ne soulage pas ma douleur en bas du dos, alors que le médicament que j'avais avant me réussissait très bien, il me soulageait la douleur. »

Les patientes ont trouvé les critères soit densitométriques soit cliniques pour trouver des repères du bénéfice thérapeutique. Dans ce contexte d'absence de ressenti de l'effet thérapeutique, il est plus facile de nourrir des doutes sur le PROLIA®. La possibilité de devoir subir des effets indésirables les effraye d'autant plus.

III_2.4.2. Les discours sur la tolérance

Les contenus de l'intolérance au PROLIA® qui ont été décrits par nos patientes, ont déjà été illustrés dans les paragraphes correspondants.

En plus des patientes qui ont fait retour de leur propre expérience de l'intolérance, nombreuses sont celles, malgré le bon déroulement de la prise du PROLIA®, qui expriment des doutes, des angoisses et des craintes sur les éventuels effets indésirables liés à l'utilisation de ce produit. Ces sentiments proviennent le plus souvent de l'information qu'entendent nos patientes.

« J'ai vu sur internet les retours des patients. Ils parlent des fractures spontanées après la deuxième prise, pas la première...je n'ai pas trop envie de continuer (le PROLIA®)... mais je sais aussi que le Docteur va finir par me persuader pour continuer. »

Malgré la bonne tolérance actuelle avec le PROLIA®, qui a été instauré suite à l'apparition d'un effet indésirable avec le bisphosphonate, cette dame reste méfiante à l'égard de son nouveau traitement :

« J'ai lu les effets indésirables de fracture à l'arrêt de traitement et je suis sceptique avec ce produit. » Ou encore par une autre patiente : « J'ai peur de prendre les médicaments anti-

ostéoporotiques. C'est l'effet de l'ostéonécrose de la mâchoire qui me fait le plus peur... je vais essayer une hypnose... »

III_2.4.3. La praticité de prise du PROLIA®

En plus des critères de l'efficacité et de la tolérance, intervient la praticité de la prise dans les déterminants de l'adhésion thérapeutique. L'aspect de la praticité de la prise, ainsi que les contraintes liées à la prise des médicaments anti-ostéoporotiques, ont largement été discutés par nos patientes.

L'aspect organisationnel de la prise médicamenteuse :

Les modalités de conservation du médicament comportent aussi ses contraintes, surtout lorsque la fréquence de la prise est quotidienne :

« La conservation au frais (du téraparatide) nécessitait une organisation assez compliquée, notamment en cas de déplacement. Il fallait le garder dans un sac au frais. »

Selon l'accessibilité au professionnel de santé et les contraintes personnelles, la nécessité de l'organisation peut se trouver être une contrainte :

« Je n'ai pas trouvé contraignant la prise de l'ACTONEL®. Avec le PROLIA®, je trouve ça contraignant de devoir organiser la réalisation de son injection. »

« ...Au niveau des contraintes, c'est identique. Pour une injection de PROLIA®, j'ai besoin de faire appel à un infirmier, avec le risque de l'oubli (du rendez-vous par ce dernier). Pour le médicament que j'avais avant (à savoir un bisphosphonate), la modalité de prise était contraignante, je devais attendre en étant à jeun. »

Modalités de prise médicamenteuse et les contraintes :

Les modalités de prise que requiert la prise de bisphosphonates ont été soulignées, par plusieurs, comme éléments contraignants.

« J'ai trouvé que (les modalités de) la prise (d'un bisphosphonate) était contraignante, j'ai dû rester à jeun et ensuite rester (en position) non-allongée, ni manger pendant une demi-heure. » Ou encore :

« La prise de l'ACTONEL® a été une contrainte pour moi le matin, j'ai dû rester debout pendant une demi-heure. Son goût n'était pas bon non plus, en plus, je souffrais souvent de la migraine le matin, prendre le comprimé avec de l'eau froide le matin et rester comme ça, c'était difficile pour moi. »

L'aspect de la praticité de la prise du PROLIA®, en comparaison aux traitements anti-ostéoporotiques antérieurs, lui a été, par ailleurs, très favorable. Les modalités de prise, la fréquence moindre de prise, la voie d'administration, ont été avancés comme éléments le rendant avantageux :

« Je n'ai pas trouvé forcément difficile la prise du médicament que j'avais avant, mais je trouve peut-être (la prise du PROLIA®) plus pratique par rapport au comprimé que je devais prendre à jeun. »

En termes aussi de fréquence de prise, certaines le trouve moins contraignant et plus pratique ;

« Même si je n'ai pas trouvé contraignant la prise quotidienne de EVISTA^{®220}, je trouve quand-même moins contraignant une prise tous les 6 mois qu'une prise quotidienne. »

Le fait de ressentir moins de contraintes peut favoriser l'émergence, chez les patientes, de la satisfaction :

« Je suis contente, parce que j'ai vécu une amélioration de la densité osseuse de façon rapide et avec peu de contrainte. »

III_2.4.4. La notion de la préférence et de la satisfaction

C'est au regard, chez certaines, à la fois de l'évolution favorable de résultats densitométriques et de la praticité de prise, qu'émerge le sentiment de la préférence et de la satisfaction du choix thérapeutique.

Le fait d'avoir vécu une amélioration densitométrique favorise l'apparition de la satisfaction ou de la préférence liée au traitement :

« Je suis satisfaite, il y a eu une amélioration au niveau des résultats de la densitométrie. »

« Je suis emballée (par le PROLIA®), c'est du miracle pour moi. J'ai eu une augmentation de 9% des valeurs de la densitométrie. Avant, je prenais régulièrement les médicaments (anti-ostéoporotiques), mais les valeurs de la densitométrie continuaient à baisser. »

En étant poly-médiquée, une patiente considère le passage au PROLIA® comme une occasion de réduire le nombre total de comprimés à prendre. La notion de la préférence a été aussi évoquée par cette patiente, liée à la voie d'administration du médicament :

« Je préfère avoir la piqûre, j'ai déjà assez de comprimés à avaler. Si je peux en réduire un, c'est déjà bien. »

Praticité de la prise participant à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique :

La praticité de la prise associée au PROLIA® a participé, pour certaines, à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique, à travers la possibilité de réduire l'oubli, et par la facilitation des prises :

²²⁰ L'EVISTA (raloxifène) se prend en un comprimé par jour à n'importe quel moment de la journée.

« C'est une affaire pour moi d'organisation, à juste ne pas oublier (appel infirmier). Cela facilite la vie. J'arrive donc à ne pas oublier (le rappel semestriel de l'injection du PROLIA). »

Certaines patientes se souviennent de l'arrêt de traitements antérieurs à cause des contraintes de prise :

« Le PROLIA® a été instauré (pour moi) pour favoriser la prise continue de médicament. Les contraintes de prise liées à mon traitement d'avant (le bisphosphonate) m'ont conduit à un arrêt thérapeutique. » ; « La prise de médicaments (anti-ostéoporotiques) est difficile, sauf pour le PROLIA®. Les autres (médicaments) causaient des oublis réguliers et des intolérances. »

Ou encore : « C'était contraignant pour moi, car j'aime bien déjeuner une fois levée le matin. Ou alors je me recoucherais après la prise (du comprimé), mais je ne pouvais pas. J'ai donc fini par arrêter de le prendre et lorsque j'ai fait une fracture spontanée au niveau de la vertèbre, je me suis dit que j'aurais dû continuer le traitement. »

Une dame, en parlant des contraintes de prise, va jusqu'à qualifier la prise de PROLIA® comme un « confort » :

« Cela représente pour moi peu de contraintes, c'est un confort d'utilisation (d'être passée au PROLIA®). J'ai une préférence nette sur le PROLIA®, par rapport à ACTONEL®. Il était trop contraignant ACTONEL®. Je ne le prenais donc pas régulièrement. Il fallait attendre avant de manger, ça me faisait sortir parfois à jeun le matin. » ;

« J'ai mal supporté ACTONEL®... je trouve ça pratique le PROLIA®...C'est 10 sur 10. »

En simplifiant la prise d'un médicament, l'adhésion à d'autres médicaments peut aussi s'améliorer :

« Depuis que je suis passée au PROLIA®, je me suis même améliorée pour la prise du (comprimé de) calcium. »

Le passage au PROLIA® a permis, pour certaines, de faciliter la prise médicamenteuse et ainsi d'améliorer l'adhésion thérapeutique.

Ayant parcouru les discours de nos patientes sur leur prise de PROLIA®, nous verrons les tentatives d'explication des craintes et des doutes exprimés par nos patientes. Il m'a paru, en effet, intéressant de savoir s'il existait un lien de causalité entre la manifestation de craintes et de doutes et certaines perceptions liées au médicament.

III_3. Résultats de l'analyse de la corrélation

Plusieurs éléments liés au contexte de la prescription du PROLIA chez mes patientes ont été étudiés. Il aurait été intéressant de croiser les données, afin de connaître leurs éventuels liens avec les degrés d'adhésion. Pratiquement toutes les patientes dont l'adhésion n'était pas complète ont vécu, cependant, un épisode d'interruption thérapeutique. Les motifs de leur interruption du PROLIA® étaient justifiés médicalement et ne venaient pas du côté des patientes. Il m'a semblé par conséquent peu pertinent de chercher d'autres motifs capables de justifier une échappée à la bonne adhésion.

Ce qui était relevé, cependant, c'était l'importance, parmi les patientes ayant une adhésion optimale, des discours manifestant des craintes ou/et des doutes liés à la poursuite de leur médication. La présence de ces sentiments pourrait conduire chez elles à un arrêt de la prise médicamenteuse. Le fait d'exprimer les craintes et les doutes par rapport au traitement par PROLIA® ne semble pas, pour autant, être en concordance avec leur niveau d'adhésion ou de satisfaction pour le même traitement. Pour la majorité des patientes qui expriment ces sentiments, leur adhésion est bonne et certaines manifestent même leur satisfaction ou préférence pour le traitement par le PROLIA®.

Il n'est pas possible d'attribuer des causes spécifiques aux manifestations de craintes et de doutes par rapport aux traitements. J'ai essayé cependant de voir si certains facteurs déterminants de l'adhésion ne peuvent pas être en lien avec la manifestation ou non des craintes ou/et doutes exprimées par nos patientes. Dans cet objectif, leurs opinions sur les critères de bénéfice thérapeutique perçu, de la sécurité d'utilisation et enfin de la praticité de prise, ont été analysées.

Part des personnes manifestant des craintes ou des doutes à la prise de PROLIA® :

Parmi l'ensemble de mes patientes, la part la plus importante d'entre elles (5/8^{ème}) n'expriment pas de notions de crainte ni de doute²²¹. Le reste de mes patientes (3/8^{ème}) expriment des sentiments de craintes et de doutes, qui peuvent défavoriser une bonne adhésion thérapeutique.

Les bénéfices thérapeutiques perçus au PROLIA® :

La part des patientes soulignant les bénéfices thérapeutiques du PROLIA® différencie les deux groupes de personnes exprimant ou non des craintes liées à la prise de ce dernier. La part des personnes évoquant un bénéfice thérapeutique au PROLIA® est beaucoup plus faible parmi les patientes manifestant des craintes et des doutes (2/5^{ème} contre 5/7^{ème}). Les patientes manifestant des craintes et des doutes, apprécient les bénéfices thérapeutiques à travers uniquement des résultats densitométriques. Les moyens d'appréciation des bénéfices thérapeutiques chez les patientes n'exprimant pas leurs sentiments ont été plus diversifiés (raisons cliniques, densitométrique...). Les dames qui se disent satisfaites du traitement par le

²²¹ Cela correspond au nombre de 15 patientes sur l'ensemble de 24.

PROLIA® expriment, par ailleurs, moins la notion de difficulté de ressentir les bénéfices thérapeutiques, que celles qui ne manifestent pas de satisfaction nette au PROLIA® (2/9^{ème} contre 5/9^{ème}).

Le fait de pouvoir attribuer un bénéfice thérapeutique semble, pour nos patientes, aider à avoir moins de crainte ou de doute liée au traitement. Lorsque les bénéfices sont associés principalement à l'évolution densitométrique, cela semble participer à une moindre confiance dans le produit, par rapport aux autres critères d'appréciation thérapeutique. Le fait, cependant, de ne ressentir que difficilement un bénéfice thérapeutique semble favoriser l'apparition de craintes ou de doutes liée à la prise du PROLIA®.

L'expérience de l'intolérance :

L'expérience de l'intolérance au PROLIA®, ainsi qu'aux traitements antérieurs, a été comparée entre les patientes exprimant ou n'exprimant pas de craintes et de doutes au PROLIA®. La part des personnes ayant connu une intolérance au PROLIA® n'a pas distingué les deux groupes²²². La part des patientes ayant vécu une intolérance aux traitements antérieurs réagit différemment, entre celles qui manifestent ou non des craintes liées à la prise du PROLIA®. C'est, en effet, parmi les personnes qui se déclarent soucieuses du traitement par le PROLIA®, que l'on trouve la part la plus importante d'expériences d'intolérance aux traitements antérieurs (3/5^{ème} contre 2/5^{ème}).

L'expérience de l'intolérance aux traitements précédents peut venir en effet alimenter les méfiances à l'égard de leur nouveau traitement. Celles-ci pourraient s'exprimer par l'apparition de craintes ou de doutes liés au traitement, alors même que relativement peu de personnes²²³ ont connu une intolérance à ce nouveau médicament.

Praticité de prise :

L'analyse de la part des patientes ayant trouvé contraignante la prise d'un anti-ostéoporotique, y compris le PROLIA®, n'a été que très peu distinguée les deux groupes (manifestant ou non les craintes envers ce dernier²²⁴). La part des personnes qui a précisé comme non-contraignante la prise d'un anti-ostéoporotique a cependant différencié ces deux populations.

La part des personnes trouvant non-contraignante la prise d'un anti-ostéoporotique a été beaucoup plus importante dans le groupe de personnes manifestant des craintes ou/et doutes par rapport à ces traitements (12/30^{ème}), relativement au groupe des personnes ne manifestant pas ces sentiments (4/30^{ème}).

²²² 1/5^{ème}, soit 20% de chacun des deux groupes manifestant ou non de craintes et/ou doutes sur la prise de PROLIA®.

²²³ 5 personnes sur le total de 26 dames m'ont fait retour d'un éventuel effet indésirable qui pourrait être imputable ou non à la prise du PROLIA®.

²²⁴ Ce sont 9/30^{ème} des personnes manifestant les craintes et/ou doutes et 8/30^{ème} des personnes ne manifestant pas ces sentiments, qui trouvent contraignant la prise d'un anti-ostéoporotique général.

On pourrait s'attendre à une tendance inverse où la part des personnes trouvant non-contraignant le traitement se trouverait plus importante parmi les personnes ne manifestant pas de craintes/doutes. Pour certaines, pour autant, la prise du PROLIA® a été considérée comme une amélioration de la praticité de prise médicamenteuse. Une diminution de la contrainte, par le fait d'être passé à ce nouveau traitement, pourrait, en effet, favoriser l'émergence d'une satisfaction chez elles. Le fait, au contraire, de ne pas avoir trouvé auparavant contraignant la prise d'un anti-ostéoporotique pourrait défavoriser, par contre, l'émergence par la suite d'une satisfaction et pourrait faciliter l'émergence, au contraire, d'un sentiment de peur ou de crainte.

Après avoir discuté les résultats et les liens possibles entre les notions de crainte/doute et de satisfaction/préférence par rapport au traitement et à la prise du PROLIA®²²⁵, nous pouvons aborder les résultats des données sur les paramètres de suivi de l'ostéoporose.

²²⁵ D'autres résultats sont disponibles dans l'annexe 8 « Complément de l'étude de corrélation issue de mon enquête ».

III_4. Résultats sur les paramètres concernant les caractéristiques des patientes dans la prise en charge de l'ostéoporose

III_4.1. Antécédents médicaux des patientes

Sur le plan de la comorbidité (Figure 34), 16 personnes sur les 26 (plus de 60%) ont un antécédent cardio-vasculaire (hypertension et pathologies cardiaques, associées parfois à une dyslipidémie), 6 personnes (correspondant à 23%) une maladie métabolique (dysthyroïdies et diabète) et 3 une pathologie respiratoire (BPCO et asthme). Deux personnes sont suivies pour une pathologie neurologique et en oncologie. 3 personnes souffrent en parallèle de fibromyalgie et 2 personnes ont un antécédent d'anorexie.

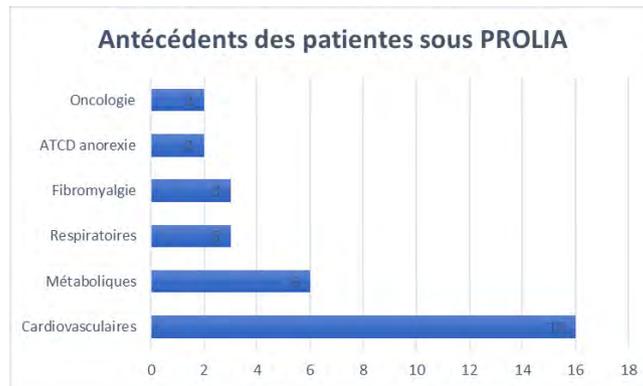


Figure 34. Antécédents des patientes sous PROLIA®

La majorité des patientes ont vécu une opération. 6 patientes ont eu une intervention rhumatologique post-fracture (vertébroplastie, ostéosynthèse...). 7 personnes ont eu une hystérectomie.

Sur le plan du suivi rhumatologique autre que l'ostéoporose, environ la moitié des patientes n'ont pas d'autre suivi rhumatologique (13 personnes), 7 personnes sont suivies pour une arthrose et 2 personnes pour chacune des pathologies suivantes : fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde et maladie de Dupuytren²²⁶.

²²⁶ La maladie de Dupuytren est liée à un épaissement de l'aponévrose palmaire, une structure située sous la peau de la paume de la main et des doigts. Cet épaissement s'accompagne d'une rétraction qui limite l'extension des doigts et peut infiltrer la peau. Habituellement, la rétraction des doigts ne s'accompagne d'aucune douleur. Elle est plus fréquente dans le nord de l'Europe et atteint plus souvent l'homme. Cf. Document rédigé par Dr. Richard BERACASSAT, disponible sur <http://ales-chirortho.com/content/wp-content/uploads/2010/04/PDF-maladie-de-Dupuytren.pdf>. Consulté le 3 août 2019.

En termes de nombre de médicaments que prennent nos patientes en dehors du traitement anti-ostéoporotique (la supplémentation vitamino-calcique, faisant partie du traitement anti-ostéoporotique, n'est pas comptabilisés), 8 dames prennent entre 2 et 3 médicaments et 7 dames entre 4 et 5 médicaments (Figure 35). 3 personnes prennent 6 médicaments et le même nombre de personnes ne prend que des anti-ostéoporotiques.

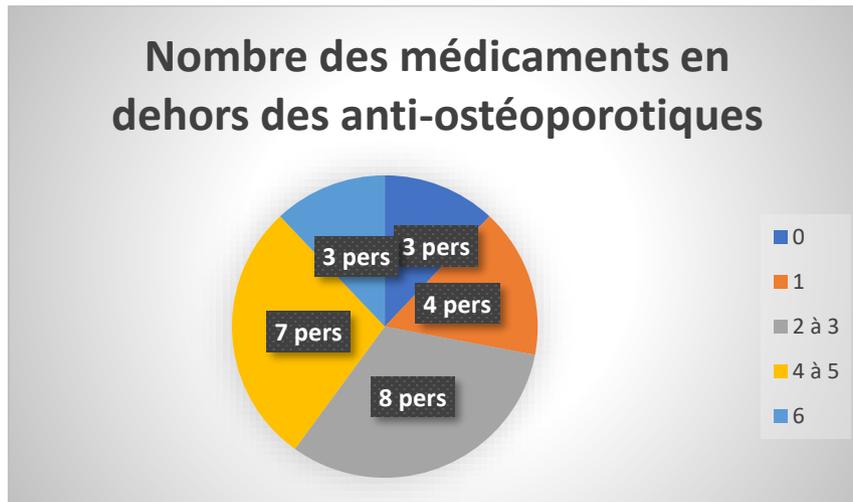


Figure 35. Nombre des médicaments en dehors des anti-ostéoporotiques pris par les patientes

III_4.2. La prise de laitages, le suivi dentaire et les facteurs de risque à l'ostéoporose

Les paramètres spécifiques intervenant dans l'évaluation de la maladie de l'ostéoporose ont été interrogés. Concernant le niveau de la prise des laitages alimentaires et du suivi dentaire, environ la moitié de nos patientes ont un niveau de prise ou de suivi satisfaisant, nous laissant, par ailleurs, la possibilité d'améliorations sur ces deux critères.

Au niveau, d'abord, de la prise quotidienne de laitages, 2/5 de nos patientes (10 dames sur les 25) prennent quotidiennement 2 à 3 laitages, souvent en associant leurs différentes formes (les fromages, les yaourts et le lait) (Figure 36). 7 personnes disent prendre plutôt entre 1 à 2 portions de laitages par jour, 5 personnes 1 seule portion quotidienne et 3 dames en prennent plus de 3 par jour.

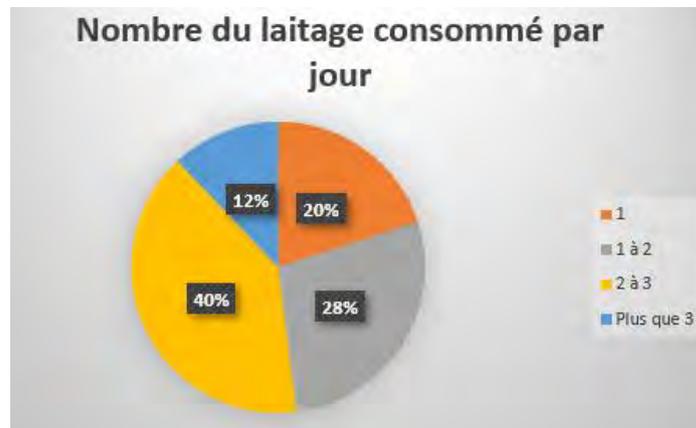


Figure 36. Nombre du laitage consommé quotidiennement par les patientes

Puisque la recommandation générale pour un adulte est la prise d'au moins 3 laitages par jour (supérieur à 1000 mg/j), une part encore insuffisante de nos patientes atteint ce niveau. L'apport par aliments de calcium est, en effet, préférable à la supplémentation médicamenteuse du calcium et on aura donc des efforts à faire en matière d'information et d'encouragement auprès de nos patientes.

Sur le plan, ensuite, du suivi dentaire, les résultats suggèrent la nécessité de la diffusion de l'information. Un tiers des personnes ayant répondu se présente à une consultation dentaire régulière tous les ans (7 personnes) et 7 autres personnes ne s'y rendent que lorsqu'elles constatent un problème. 6 personnes voient un dentiste tous les 6 mois et une seule personne ne consulte que tous les 2 à 3 ans. Puisque les recommandations sur les soins dentaires auprès de la population générale recommandent une visite annuelle, l'on pourrait améliorer la fréquence du suivi dentaire auprès de nos patientes.

Dans l'objectif d'évaluer les facteurs de risque lié à l'ostéoporose, la présence ou non d'une ostéoporose familiale²²⁷ a été d'abord interrogée. Plus que la moitié (environ 60%) de nos patientes²²⁸ ont répondu « oui » à cet item (mère et/ou sœur également suivie(s) pour une ostéoporose).

Leur âge de ménopause, ensuite, a été recueilli (Figure 37). L'âge moyen de la survenue de la ménopause de l'ensemble de nos patientes²²⁹ se situe à 46,8 ans. Puisque l'âge moyen de la survenue de ménopause est de 50 ans en moyenne dans les pays occidentaux industrialisés²³⁰, nos patientes la vivent plus tôt que la population générale des femmes.

²²⁷ Une ostéoporose familiale notamment au niveau du parent du premier degré ou dans la fratrie.

²²⁸ 14 dames sur les 23 ont déclaré avoir quelqu'un de sa famille qui a été ou est suivi pour une ostéoporose.

²²⁹ Le nombre d'effectif auprès duquel j'ai obtenu la réponse à cette question était de 24.

²³⁰ RINGA Virginie, Actualité et dossier en santé publique n°21, déc. 1997, p.22. Cet âge moyen de la survenue de la ménopause reste stable, selon l'auteur, durant le siècle. Un autre document émis par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2010-2011 dit même qu'en France, l'âge moyen de la

La moitié (12 personnes) ont vécu leur ménopause entre 46 et 50 ans. Environ 1/5^{ème} (5 personnes) l'a vécue entre 40-45 ans et un autre 1/5^{ème} à un âge supérieur à 51 ans. 2 personnes (correspondant à 1/12, soit 8% environ, de nos patientes) ont été concernées par une ménopause précoce (< à 40 ans).

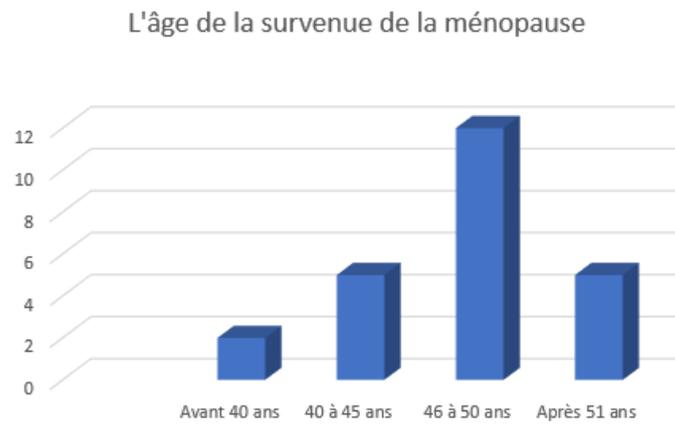


Figure 37. L'âge de la survenue de la ménopause de nos patientes (l'effectif en ordonnée)

Suite à leur ménopause, une partie de nos patientes a reçu un traitement hormonal substitutif (THS). Sur les 20 personnes qui ont répondu à cet item, les personnes qui l'ont eu et qui ne l'ont pas eu se répartissent en parts à peu près égales (11 personnes n'en ont pas eu et 9 personnes l'ont reçu). Parmi ces dernières qui ont eu un THS, la durée thérapeutique peut s'étendre de façon relativement courte (de 6 mois à 1-2 ans) ou très longue (plus de 10 ans)²³¹.

Selon un document de l'Afssaps, environ 30% des femmes âgées d'entre 50 et 60 ans ont été, en France, sous un THS sur la période du pic de leur prescription (en 2001-2002)²³². Une part plus importante de nos patientes, dont l'âge se situait dans cette tranche (50 et 60 ans) durant la période du pic de prescription du THS, a été, par conséquent, sous le THS, comparativement à la population française générale féminine.

La réduction de la taille a concerné la quasi-totalité de nos patientes. 7 personnes (7/23, soit 30% environ) se déclarent s'être rétrécies de 2 à 3 cm et le même nombre de personnes également dit s'être rétrécies de plus de 7 cm en taille. Trois personnes disent s'être tassées de 1 à 2cm et 3 autres personnes plutôt de 4 à 5 cm. Deux personnes disent s'être rétrécies mais sans précision exacte de taille. Une seule personne dit de ne pas avoir changé de taille.

ménopause est plutôt de 50-52 ans. Cf. « Item 52 : ménopause » de Université médicale virtuelle francophone, du site 'campus.cerimes.fr', consulté le 7 mars 2019.

²³¹ La durée thérapeutique recommandée pour le THS aujourd'hui : 3 à 5 ans ou tant que le bénéfice que l'on peut en tirer n'excède pas les effets indésirables.

²³² Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ancien ANSM), « Traitement hormonal substitutif de la ménopause », sep. 2005, p.14.

III_4.3. La prise en charge médicale de l'ostéoporose

En ce qui concerne la prise en charge de l'ostéoporose, plusieurs questions ont été posées. Il s'agit de la découverte de la maladie, des antécédents fracturaires, des derniers résultats densitométriques, du nombre de traitements antérieurs au PROLIA®, du nom du premier médicament anti-ostéoporotique spécifique, de l'adhésion globale aux traitements antérieurs et de la supplémentation vitamino-calcique.

La découverte de la maladie, tout d'abord, a été avant tout densitométrique (12 personnes sur les 25, donc pour environ la moitié de nos patientes) et ensuite fracturaire (9 personnes, soit 36%) (Figure 38). 4 personnes ne s'en souviennent pas, mais lorsque l'on regarde, cela concerne les personnes qui ont un suivi depuis très longtemps, de l'ordre de 20 ans, et qui avaient un facteur de risque important de développer l'ostéoporose.

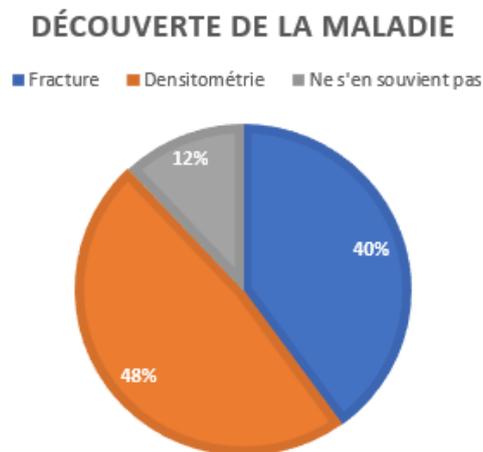


Figure 38. Modalités de découverte de l'ostéoporose chez les patientes

Comme antécédent fracturaire, plus de $\frac{3}{4}$ de nos patientes (20 patientes) ont déjà vécu une fracture de fragilité. Parmi elles, le site vertébral a concerné le plus grand nombre (8 personnes, soit 40% de fracturées), viennent ensuite : les poignets (6 personnes, soit 30% de fracturées), le fémur (2 personnes, 10% de fracturées) et autres sites (5 personnes).

Comme antécédent de chute, ensuite, une bonne partie des patientes (16 personnes sur les 23 renseignées, soit près de 70% de mon échantillon) ont déjà connu une chute, soit simple, soit multiple. 7 dames n'ont jamais connu de chute et ce sont effectivement des patientes qui sont suivies, pour la quasi-totalité de ces 7 dames, pour une ostéoporose densitométrique mais non-fracturaire.

Au niveau des résultats densitométriques, lorsque l'on regarde les derniers résultats obtenus, plus de la moitié des personnes (15 dames sur les 26, soit 58% d'entre elles) se trouve dans l'ostéoporose densitométrique, 11 personnes (soit 42%) dans l'ostéopénie et aucune en

normalité densitométrique. Lorsque l'on regarde les sites concernés par la plus faible valeur densitométrique, la moitié de nos patientes (13 dames sur les 26) enregistrent la valeur la plus faible au site du col fémoral. Elle concerne ensuite le niveau du rachis total (7 personnes, soit 27% de nos patientes) et enfin le niveau du fémur total (6 personnes). La moyenne des valeurs du T-score, sur les trois sites qui viennent d'être cités, est la suivante : au col fémoral, elle est de -2,24, au niveau vertébral, elle est de -2,21 et enfin au fémur total, elle est de -1,87.

Concernant le traitement anti-ostéoporotique, la quasi-totalité des personnes²³³ a bénéficié d'autres choix thérapeutiques que le PROLIA® avant l'initiation de ce dernier. Le nombre de médicaments spécifiques qu'elles ont reçu avant l'introduction du PROLIA®, varie de 0 à 4. La part la plus importante de personnes a reçu un seul médicament (11 personnes, soit 44% de nos patientes étudiées), ensuite 2 médicaments (7 personnes, soit 28% de nos patientes), 3 médicaments (5 personnes, soit 20% de nos patientes) et 4 médicaments et 0 médicament concernant, pour ces deux cas de figures, une seule dame.

Lorsque l'on s'intéresse au premier anti-ostéoporotique qu'ont reçu nos patientes, on constate que près de 80% de nos patientes a reçu une molécule de bisphosphonate (19 personnes sur les 24), le raloxifène ensuite (4 personnes, soit 16% de nos patientes) et vient enfin la ranélate de strontium (Figure 39). Aucune d'entre elles n'a débuté par la parathormone.

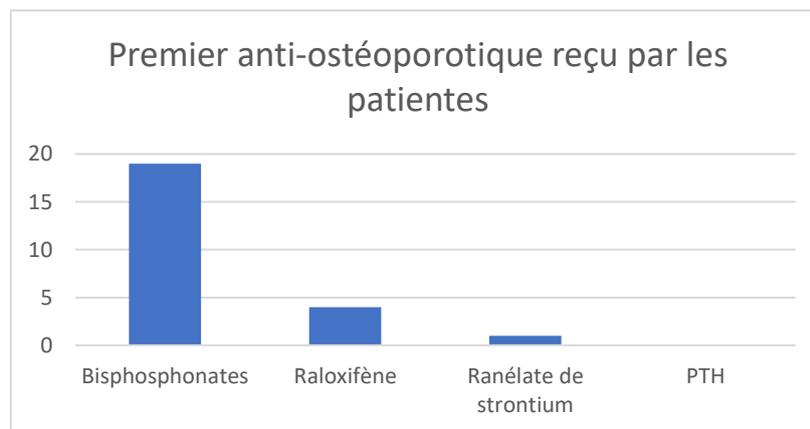


Figure 39. La nature du premier anti-ostéoporotique reçu par les patientes (effectif en ordonnée)

Lorsque l'on regarde plus précisément, enfin, par quelle molécule de bisphosphonate nos 19 patientes ont initié leur traitement anti-ostéoporotique, environ la moitié d'entre elles (9

²³³ Sauf une personne qui a initié directement le traitement par le PROLIA® en raison de la gravité de la maladie (une récente fracture au col fémoral) et présentant une contre-indication aux bisphosphonates.

personnes, soit 47% de ces 19 dames) a eu d'abord le risédronate. S'ensuit l'alendronate (6 personnes) et enfin le zolédronate (4 personnes).

Concernant le degré d'adhésion thérapeutique pour l'ensemble de leurs traitements anti-ostéoporotiques antérieurs (Figure 40), une plus grande partie de nos patientes (10 personnes sur les 23, soit 43,5% de nos patientes) a déclaré avoir bien suivi les modalités de prise de leurs médicaments. 6 personnes (soit 26%) ne s'en souviennent pas, 4 personnes (soit 17%) déclarent ne pas l'avoir fait de manière optimale et 3 personnes (soit 13%) n'ont pas pu continuer à cause de l'apparition d'une intolérance médicamenteuse.

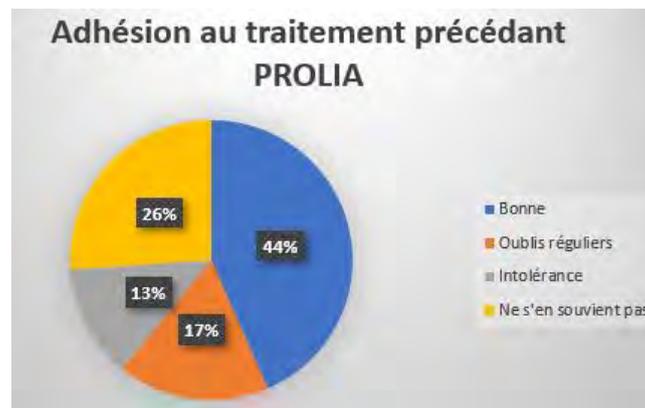


Figure 40. Adhésion au traitement précédant le PROLIA®

Sur le plan de la supplémentation vitamino-calcique, plus que la moitié de nos patientes (15 personnes sur les 26, correspondant à 57,7% d'entre elles) sont supplémentées pour les deux. 9 autres personnes ont une supplémentation seule par les vitamines D et 2 autres personnes par le calcium seul.

Enfin, plus que le 3/5^{ème} de nos patientes (16 sur les 25) sont satisfaites de la qualité du suivi proposé par le service. Certaines patientes qualifient la qualité de prise en charge de « sérieuse » et sont « satisfaites ».

C'est plus particulièrement au niveau de la qualité de l'information, de l'explication et de l'échange qu'elles sont plutôt satisfaites. Les retours qu'ont fait les patientes sont les suivants :

« Mon rhumatologue a une qualité d'écoute humaine appréciable et cela permet de lui poser des questions. » Ou encore : « Je trouve ça satisfaisant (le suivi par le service), les rhumatologues restent disponibles pour les informations nécessaires. »

Certaines autres estiment cependant ne pas être assez informées. Elles évoquent la possibilité de l'amélioration du suivi, à travers notamment la communication de l'information globale.

« J’apprécie le suivi par le Docteur.... On n’y pense pas non plus mais il n’y a pas d’explication sur les densitométrie ». ; « Je ne me sens pas assez informée, ni sur l’interprétation de la densitométrie, ni pour un motif de changement de médicament. »

« Je ne reçois pas assez d’information... vous savez, c’est plutôt : voilà on prend ça et c’est tout. »

Le manque d’information médicale peut aussi favoriser un arrêt précoce du traitement :

« J’ai arrêté toute seule le médicament pour l’ostéoporose. Mon entourage m’a déconseillé de le prendre. »

Malgré les explications que reçoivent les patientes lors des consultations, certaines patientes se sentent noyées dans les informations. Discuter ensemble sur les différents éléments concernant leur médication peut favoriser la compréhension de la part des patientes et leur adhésion thérapeutique.

« Moi, j’ai eu les informations que je souhaitais au moment de la consultation. Mais en attendant (dans la salle d’attente), j’ai vu une patiente qui avait vraiment peur de ces médicaments (pour l’ostéoporose). Elle était presque paniquée. Je pense que les gens n’arrivent plus à faire le tri des informations. Ce serait bien que nous, les patients, puissions avoir des informations assez pédagogiques, cela rassurerait certaines personnes. »

Sur le plan du suivi et de la prise en charge de la maladie, ces données nous laissent penser à la présence d’une marge d’intervention.

A travers notre enquête sur l’adhésion thérapeutique au PROLIA®, nous avons relevé que les degrés d’adhésion de nos patientes ont été relativement importants. Les interruptions thérapeutiques, principales causes de la baisse de l’adhésion parmi nos patientes, ont été, par ailleurs, motivées par une décision médicale fondée.

Malgré une adhésion élevée, accompagnée de sentiments de satisfaction et de préférence exprimées par nos patientes, une part encore importante d’entre elles soulignent la coexistence sous-jacente de craintes et de doutes liées à l’utilisation de ce nouveau médicament. Il est essentiel, dans ce contexte, d’améliorer la qualité de l’échange des informations. Tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens, ont un rôle à exercer dans le suivi des patientes traitées par ce médicament récent et innovant.

Conclusion

Conclusion

Nous avons observé, au cours de mon enquête, que le degré général de l'adhésion thérapeutique de nos patientes au PROLIA® a été élevé. C'est aussi bien au niveau de l'observance, qu'au niveau de la persistance, que l'adhésion à ce médicament se situe autour de 80 à 90 %. Comme motifs favorisant l'adhésion, l'aspect de l'efficacité, jugée à travers l'amélioration rapide de la densitométrie, ainsi que celui de la praticité de la prise, ont été soulignés. L'absence de ressenti de l'amélioration de la maladie, ainsi que les craintes et les doutes quant à l'apparition d'effets indésirables, ont été cités comme facteurs défavorisant l'adhésion.

L'un des éléments favorisant l'adhésion que je n'avais pas noté en tant qu'hypothèse dans mes problématiques, se trouve dans le fait de réaliser l'injection par le prescripteur lui-même. Il va, certes, dans le sens d'un impact positif de l'accompagnement par un professionnel. Les discours de mes patientes ont fait ressortir l'idée selon laquelle le fait de pouvoir discuter avec le rhumatologue prescripteur du PROLIA® représente un facteur essentiel dans le maintien de l'adhésion. Les moments de consultation semestrielle leur offrent une réelle occasion de poser des questions et de faire état des craintes et des doutes vis-à-vis du traitement par le PROLIA®.

Les rôles que joue l'information dans le maintien ou non de l'adhésion ont été, par ailleurs, largement discutés par nos patientes. Face à une information plurielle, ces dernières se sentent parfois perdues. Ce type de situation peut finir par leur faire perdre confiance en leur traitement de fond et favoriser un arrêt précoce du traitement. Il est fondamental, dès lors, de donner lieu, en toute occasion possible, à la discussion et de laisser libre cours aux paroles des patientes.

On peut relever plusieurs limites à mon enquête. Il s'agit d'une étude locale et l'effectif de mon échantillon reste faible. Les résultats de l'enquête ne portent, par conséquent, ni la puissance ni la qualité de ce que peuvent représenter les grandes études. La méthode d'enquête, fondée sur les récits des patientes, présente aussi des limites. Il s'agit de se fier aux éléments fournis par les patients et qui pourraient manquer, par conséquent, d'objectivité.

Le fait de réaliser une micro-étude, tout en me basant sur les discours des patientes, a aussi ses avantages. Il permet, tout particulièrement, de faire ressortir les contenus des discours de chacune. Même si certains types de récits qui ont été recueillis ne représentent qu'une mineure partie des données, ils peuvent représenter des retours d'information intéressants.

La compréhension des physiopathologies continue d'avancer et de nouvelles perspectives thérapeutiques anti-ostéoporotiques sont encore ouvertes²³⁴. Les études sur l'adhésion thérapeutique nous révèlent, pour autant, qu'il existe en cette matière des progrès à réaliser. Entreprendre de discuter avec les patients suivis pour des pathologies chroniques, notamment sur l'adhésion thérapeutique, apparaît être essentiel dans la pratique du métier de pharmacien. Au moment où l'on commence la réalisation des bilans de médication, proposés au premier plan aux personnes âgées polymédiquées, il revient à chacun d'entre nous de s'impliquer, à travers la mise en œuvre de nos compétences, en matière d'amélioration du suivi thérapeutique auprès des patients.

²³⁴ L'implication par exemple des systèmes nerveux sympathiques dans la genèse de l'ostéoporose a été découverte. Une nouvelle molécule romosozumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-sclérostine, ce dernier étant un inhibiteur de la formation osseuse via son implication antagoniste dans la voie de Wnt, est en cours d'étude. Cf. BONNET, LEVASSEUR et THOMAS, §15 « Système nerveux central et os », in DE VERNEJOU et MARIE, *Ibid.*, p.138-143. Et FABRE, FUNCK-BRETANO et COHEN-SOLAL, §20 « Biothérapies à visée osseuse », in KAHN et al. (dir), *L'actualité rhumatologique 2017*, Elsevier Masson, 2017, Issy-les-Moulineaux. p.280.

Bibliographie

91 Références bibliographiques :

- ADKER R. et GILL R., “Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women”, *Clinical Interventions in Aging*, 2011, vol.6, pp.119-124.
- AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ancien ANSM), « Traitement hormonal substitutif de la ménopause », sep. 2005
- ALLENET B. et al., « Comment évaluer l’adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes », *Annales pharmaceutiques Françaises*, 2013, vol.71, pp.135-141.
- ANGINOT, JURDIC et MAZZORANA, §2 « Ostéoclastes : origine et différenciation », pp.10-20, DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l’adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- AUBRY-ROZIER B. et LAMY O., « Adhésion thérapeutique et maladies chroniques : l’exemple de l’ostéoporose », *Revue Médicale Suisse*, 2011, pp.1316-1319.
- BARRETT-CONNOR E., “The Economic and Human Cost of Osteoporosis Fracture”, *The American Journal of Medicine*, vol. 98, suppl 2A, Feb. 1995, pp.2A-3S à 2A-8S.
- BENHAMOU Claude-Laurent et al., « La vitamine D chez adulte : recommandations du GRIO », *La presse médicale*, Tome 40, n°7/8, juillet-août 2011, pp.673-682.
- BOLLAND M.J. et al., “Calcium intake and risk of fracture: systematic review”, *British Medical Journal*, August 2015, pp.1-14, DOI:1.1136/bmj.h4580.
- BONNET, LEVASSEUR et THOMAS, §15 « Système nerveux central et os », DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l’adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, p.138-143.
- BRAZIER Michel et FARDELLONE Patrice, §19 : « Traitement de l’ostéoporose et de l’ostéomalacie », pp.319-328, CALOP, LIMAT, FERNANDEZ et AULAGNER (dir), *Pharmacie Clinique et thérapeutique*, 4ème édition, Elsevier-Masson, Paris, 2012
- BRAZIER M., FARDELLONE P. et KAMEL S., «Bases cellulaires et molécules du remodelage osseux physiologique et de ses principaux mécanismes de régulation », pp.1-10, FARDELLONE P. et HERISSON C. (dir), *Os, activité physique et ostéoporose*, 2005, Masson, Paris.
- BREUIL V. et al., “Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women”, *Osteoporosis International*, 2012, n°23, p.445-p.455.

- BRIOT Karine, « Actualisation 2016/2017 des recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique », Présentation au nom du GRIO.
- BRIOT Karine et ROUX Christian, §16 « Définition, diagnostic et risque fracturaire », pp.147-152, DE VERNEJOU Marie-Christine et MARIE Pierre (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- BRIOT Karine et al., “2018 Update of French recommendations in the management of postmenopausal osteoporosis”, *Joint Bone Spine*, Feb. 2018, pp.1-12.
- BRIOT et al., « Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique », *Revue du Rhumatisme*, Issy-les-Moulineaux, mai 2012, pp.264-274.
- CAIROLI Elisa, ELLER-VAINICHER Cristina et CHIODINI Iacopo, “Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence”, *International Journal of Women's Health*, 2015, vol.7, pp.833-839.
- CAMPBELL Gordon A., Chapitre 6 « Déficit en calcium, vitamine D et thérapeutique », CLUNIE G. et KEEN R. (dir), *Ostéoporose*, Elsevier-masson, 2009, Issy-les-Moulineaux.
- CAULIN Charles (dir), *Vidal Recos Recommandations en pratique*, 5^{ème} édition, édition Flammarion, 2014, Paris.
- CHEVALIER Xavier (dir) et al., *Précis de Rhumatologie*, COFER (Collège Français des Enseignements en Rhumatologie), 2005, Paris, Elsevier Masson
- COHEN SOLAL Martine, §13 « Cytokines et remodelage osseux », pp.123-128, DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- COLOMBO Giorgio L. et al., “Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local healthcare Units in the Lombardy Region of Italy”, *Atherosclerosis Supplements*, 21, 2016, pp.1-8.
- COSMAN F. et al., “Clinician's Guide to prevention and treatment of Osteoporosis”, *Osteoporosis international*, 2014, n°25, pp.2359-2381.
- CURRAN Desmond et al., « Epidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature », *Revue du rhumatisme*, n°77, 2010, pp. 579-585.
- DEBIAI Françoise, chapitre 31 « Traitements de l'ostéoporose : la parathormone », pp.269-278, DE VERNEJOU et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.

- DESMOND et al., “Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: A literature review”, *Joint Bone Spine*, December 2010, Vol.77(6), pp.546-551.
- DIEDHIOU D. et al, “Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review”, *Annales d’Endocrinologie*, vol.76, 2015, pp.650-657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.10.009>
- DUJARDIN F. et ROUSSIGNOL X., « L’adhésion du patient à son traitement, une difficulté thérapeutique méconnue », *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique*, vol.96 2010, p.1018-1022.
- European Commission, *Report on osteoporosis in the European Community: Action for prevention*, Office for Official Publications of the European Communities, 1998, Luxembourg.
- FABRE, FUNK-BRENTANO et COHEN-SOLAL, Chapitre 20 « Biothérapie à visée osseuse», KAHN M.F. et al (dir), *L’actualité rhumatologique 2017*, Elsevier Masson, 2017, Issy-les-Moulineaux, pp.273-285.
- FAIRMAN K. et MOTHERAL B., “Evaluating Medication Adherence: Which Measure is Right for Your Program?”, *Journal of Managed Care Pharmacy*, vol.6, No.6, Nov/Dec 2000, p.499-p.504.
- FARDELLONE Patrice, « Statement on potential Cardiovascular Risks Associated with Calcium Supplements », *American Society for Bone and Mineral Research*, Aug. 2010.
- FARDELLONE Patrice, chapitre 16 « Epidémiologie de l’ostéoporose et des fractures ostéoporotiques », pp.162-169, DE VERNEJOUL Marie-Christine et MARIE Pierre (dir), *Traité des Malades métaboliques osseuse de l’adulte*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2008.
- FELSENBERG D. et al., “Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)”, *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol.17, n° 4, 2002, p.716-724.
- FONTENEAU Amandine, *Adhésion thérapeutique aux traitements chroniques : rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patientes ostéoporotiques*, Thèse de pharmacie, Amiens, 2010.
- FREEMANTLE N. et al., “Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women”, *Osteoporosis International*, 2012, vol.23, p. 317-326
- FRIOCOURT Patrick, « Adhésion et persistance médicamenteuse dans le traitement de l’hypertension artérielle », *Annales de Gériatriologie*, Vol.3, n° spécial 1, février 2011, pp.7-14.

- GARABEDIAN Michèle, chapitre 11 « Vitamine D », pp.89-105, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- GARCIA-SEMPERE A. et al., “Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. The PREV2FO population-based retrospective cohort study”, *Scientific Reports*, Sep. 2017, n°7:11784, pp.1-8. DOI:10.1038/s41598-017-10899-6.
- GARNERO Patrick, chapitre 8 « Marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose », pp.64-74, DE VERNEJOUL (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- GOLD D.T. et al., “Development, Reliability, and Validity of a New Preference and Satisfaction Questionnaire”, *Value in Health*, 2011, vol.14, pp.1109-1116.
- GUENETTE L., GUILLAUMIE L. et MOISAN J., « L'adhésion au traitement médicamenteux, Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer », *Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique*, octobre 2011, p.1-4.
- GUILLOT Xavier, « Les différents types d'ostéoporose et leurs stratégies thérapeutiques », *Actualités pharmaceutiques*, vol.54, n°549, octobre 2015, Elsevier Masson, Paris, pp.18-22. <http://dx.Doi.pra/10.1016/i.actpha.2015.007.004>.
- HADJI P., JACOB L. et KOSTEV K., “Gender- and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany”, *Patient Preference and Adherence*, 2016:10, p.2379-2385. Sur <https://www.dovepress.com>
- HADJI P. et al., “Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study”, *Osteoporosis International*, 2015 vol.26, pp.2479-2489. DOI. 10.1007/s00198-015-3164-4.
- HAS (Haut Autorité de Santé), La fiche du bon usage du médicament « Les médicaments de l'ostéoporose », juin 2014.
- HOUILLIER Pascal, chapitre 9 « Métabolisme du calcium et du phosphate », pp.77-83, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- HUNTJENS Kirstan MB et al., “The role of the combination of of bone and fall related risk factors on short-term subsequent fracture risk and mortality”, *BMC Muculoskeletal Disorders*, April 2013, vol. 14:121, pp.1-8.

- INSEE, « Projection de population à l’horizon 2070 », Insee Première, n°1619, Nov. 2016
- KEEN Richard, chapitre 1 “Physiopathologie de l’ostéoporose », CLUNIE et KEEN (cor), Ostéoporose, Elsevier Masson, 2009, Issy-les Moulineaux.
- KEEN Richard, chapitre 10 « L’hormone parathyroïdienne », CLUNIE et KEEN (dir), Ostéoporose, Elsevier Masson, 2009, Issy-les Moulineaux.
- KUZMANOVA S.I., SOLAKOV P.C. et GENEVA-POPOVA M.G., “Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women”, Folia Medica, 2011, vol.53-3, pp.25-31.
- LAFOREST L., BELHASSEN M., DEVOUASSOUX G., DIDIER A., LETRILLIART L. et VAN GANSE E., « L’adhésion thérapeutique dans l’asthme en France : revue générale », Revue des Maladies Respiratoires, 2017, n°34, pp.194-222.
- LAMOUREUX A., MAGNON A. et VERVLET D. « Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parons-nous ? », Revue des Maladies Respiratoires, 2005, vol. 22, p.31-34.
- LESPESSAILLES E. et al., « Prévalence et caractéristiques de l’ostéoporose dans la population générale en France : l’étude Instant », Revue du Rhumatisme, vol. 76, 2009, pp.685-692.
- LEVASSEUR Régis, SABATIER Jean-Paul et MARCELLI Christian, « Physiopathologie de l’ostéoporose », La revue de médecine interne, n°25, 2004, p.S531-S537.
- LIBOUBAN Hélène, chapitre 1 « Remodelage osseux », pp.3-9, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l’adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- LOISIER Anne, Où en est la prise en charge de l’ostéoporose chez la femme ménopausée et quel est le rôle du pharmacien ?, Thèse de pharmacie, Amiens, 2013.
- LUNT M. et al., “Bone Density variation and Its Effects on Risk of vertebral Deformity in Men and Women Studied in Thirteen European Centers: The EVOS Study”, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 12, Nb 11, 1997, p.1883-1894.
- MARCELLI Christian (dir), Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), chapitre 4 « Lem 56-Ostéoporose », Abrégé Connaissances et pratique Rhumatologie, 2011, 4e édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- MARCELLI Christian (dir), Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), Rhumatologie, 5e édition, Elsevier Masson, 2015, Issy-les-Moulineaux.

- MARIE Pierre, §3 « Ostéoblastes : origine et différenciation », pp.21-29, in DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- MEIER C. et al., "Traitement médicamenteux de l'ostéoporose : durée et procédure après la fin du traitement », Swiss Médical Forum, 2017, vol. 14 (41), pp.873-877.
- MEUNIER Pierre (dir), Ostéoporose, 3e édition, Masson, Paris, 2005.
- MILLER P.D. et al., "Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, August 2016, n°101 (8), pp.3163-3170.
- ORCEL Philippe, chapitre 19 « Physiopathologie du vieillissement osseux », pp.171-178, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- ORCEL P., « Dernières nouvelles rhumatologiques 2017-pathologie osseuse », KAHN M.F. et al (dir), L'actualité rhumatologique 2017, 2017, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, p.403-418.
- ORIO H. et al., "Understanding the factors associated with initiation and adherence of osteoporosis medication in Japan: An analysis of patient perceptions", Osteoporosis and Sarcopenia, 2017, vol.3, pp.174-184.
- PALACIOS Santiago et al., "Treatment Satisfaction in postmenopausal Women Suboptimally Adherent to Bisphosphonates Who Transitioned to Denosumab Compared With Risedronate or Ibandronate", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, March 2015, n°100 (3), E487-492.
- PATRICK A.R. et al., "The Complex Relation between Bisphosphonate Adherence and Fracture Reduction", Journal of Endocrinology and Metabolism, July 2010, vol.95 (7), p.3251-3259.
- PECK W. et al., "Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatments of Osteoporosis", The American Journal of Medicine, Jan. 1991, vol.90,
- RABENDA. V et REGINSTER J.Y., « Prévention et traitement de l'ostéoporose : éviter l'inertie clinique et motiver l'adhésion au traitement », Revue Medical Liège, 2010, n°65 :5-6, pp.358-365
- RAJAGOPAL et al., chapitre 2 « Epidémiologie des fractures ostéoporotiques », CLUNIE Gavin et KEEN Richard, Ostéoporose, Elsevier-Masson, 2009, Issy-les-Moulineaux.

- RESCHE-RIGON Michèle, chapitre 12 « Œstrogène », pp.106-122, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- REY DEBOVE Josette et REY Alain (dir), Dictionnaire Le Nouveau Petit Robert de la langue française 2008, édition Le Robert, Paris.
- REYNOLDS K et al., "Primary non-adherence to bisphosphonates in an integrated healthcare setting", Osteoporosis International, April 2013, pp.1-9. DOI: 10.1007/s00198-013-2326-5.
- REYNOLDS K. et al., "Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates", Quality of Life Research, n°23, 2014, p.2109-p.2120.
- RIBOT Claude et TREMOLLILERS Florence, chapitre 29 « Ostéoporose post-ménopausique : traitement hormonal et SERM », pp.254-259, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- RIBOT C. et TREMOLLIERES F., chapitre 26 « Ostéoporose secondaire de la femme », pp.229-238, DE VERNEJOUL (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- RINGA Virginie, Actualité et dossier en santé publique n°21, déc. 1997
- RIZZOLI René, chapitre 23 « Nutrition et ostéoporose », pp.202-207, DE VERNEJOUL et MARIE (dir), Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, 2008, Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- SCHEEN A.J. et GIET D., « Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions », Revue Médicale Liège, 2010, vol.65, n°5-6, p.239-245.
- SCHEINER S. et al., "Mathematical modeling of postmenopausal osteoporosis and its treatment by the anti-catabolic drug denosumab", International Journal for Numerical methods in biomedical engineering, 2014, vol.30, pp. 1-27.
- SCHNEIDER M-P. et al., « Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire », Revue Médical Suisse, vol.9, 2013, p.1032-1036.
- SIAHOU Lea, Ostéoporose post-ménopausique et traitement par le dénosumab, Thèse de pharmacie, Aix-Marseille, 2012.
- SILVERMAN S.L. et al., "Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study",

Osteoporosis International, 2015, vol. 26, pp.361-372., DOI:10.1007/s00198-014-2871-6.

- STEFKA I. et al., “Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women”, Folia Medica, 2011, vol.53-3, pp.25-31.
- STEGEMANN S. et al., “Adherence measurement systems and technology for medications in older patient populations”, European Geriatric Medicine, vol.3, 2012, p.254-260.
- SOLOMON et al., “Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture in U.S. patients Between 2002 and 2011”, Journal of Bone and Mineral Research, Vol.29, n°9, Sep 2014, pp 1929-1937
- TRAN T. et al., “Population-Wide Impact of Non-Hip Non-Vertebral fractures on mortality”, Journal of Bone and Mineral Research, vol.32, n°9, Sep 2017, pp.1802-1810. DOI:10.1002/jbmr.3118.
- WATTS et al., “Safety Observations with years of Denosumab Exposure: Comparison between Subjects who received Denosumab during the randomize FREEDOM Trial and subjects who crossed over to Denosumab during the FREEDOM Extension”, Journal Bone and Mineral Research (JBMR), vol.32, n°7, July 2017, pp.1481-1485.

Les sites internet consultés

- Site du GRIO (Groupe de Recherche et d’Information sur les Ostéoporoses) : www.Grio.org
- Site de l’Université médicale virtuelle francophone, campus.cerimes.fr, « Item 52 : ménopause »
- Site de NCQA NCQA (National Committee for Quality Assurance): www.ncqa.org

Documents annexes

Annexe 1. Exemple du questionnaire BMQ dans l'asthme et sa version française

Beliefs about medicines questionnaire (BMQ) Horne, Weinman, Hankins, (1999)
Psychology and Health, 14, 1-24

BMQ –Specific

Your views about medicines prescribed to you.

- I would like to ask you about your personal views about medicines prescribed for your asthma.
- These are statements other people have made about their asthma medication.
- Please indicate the extent to which you agree or disagree with them by placing a cross in the appropriate box.
- There are no right or wrong answers. I am interested in your personal views.
- Please only cross one box per question.

1) My health at present depends on my asthma medicines

Strongly agree	agree	uncertain	disagree	strongly disagree
<input type="checkbox"/>				

2) Having to take asthma medication worries me

Strongly agree	agree	uncertain	disagree	strongly disagree
<input type="checkbox"/>				

3) My life would be impossible without my asthma medication

Strongly agree	agree	uncertain	disagree	strongly disagree
<input type="checkbox"/>				

Appendix A. French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire.

Tout à fait d'accord	D'accord	Incertain	En désaccord	Fortement en désaccord
1	2	3	4	5

Croyances spécifiques :

1. Ma santé, aujourd'hui, dépend de mon traitement.
2. Avoir à prendre un traitement m'inquiète.

3. Ma vie serait impossible sans mon traitement.
4. Sans mon traitement, je serais très malade.
5. Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.
6. Mon traitement est un mystère pour moi.
7. Ma santé future dépend de mon traitement.
8. Mon traitement perturbe ma vie.
9. Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant(e) de mon traitement.
10. Mon traitement empêche mon état d'empirer.

Croyances générales :

11. Les médecins utilisent trop de traitements.
12. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps.
13. La plupart des traitements provoquent une dépendance.
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.
15. Les traitements font plus de mal que de bien.
16. Tous les traitements sont des poisons.
17. Les médecins accordent trop de confiance aux traitements.
18. Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de traitements.

Annexe 2

L'outil FRAX²³⁵

Pays: Royaume-Uni Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

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 rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
Choisissez BMD

²³⁵ GUILLOT Xavier, « Les différents types d'ostéoporose et leurs stratégies thérapeutiques », *Actualités pharmaceutiques*, n°549, octobre 2015, p.21.

Annexe 3

• Questionnaire calcique²³⁶

Comment
savoir si
vous manquez
de calcium ?



COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

Seuls les aliments riches en calcium les plus couramment consommés figurent dans ce questionnaire.
Ce sont le lait, les fromages, les yaourts et les plats ou desserts à base de fromage ou de lait.

- 1 Essayez de faire une réponse « en général », en vous basant sur votre alimentation moyenne.
- 2 Pour chaque aliment proposé, 5 réponses sont possibles, mais une seule doit être entourée :

Pour ceux
que vous mangez
au moins une fois
par jour,
entourez les cases
gris-bleu

Pour ceux que vous
mangez moins souvent,
mais au moins une fois
par semaine,
entourez les cases
rouges

- 3 N'entourez rien pour les aliments que vous mangez peu souvent, c'est-à-dire moins d'une fois par semaine.
- 4 Pour connaître votre score, faites le total des points obtenus par colonne puis le total des colonnes.

²³⁶ Site du GRIO, consulté le 30 juillet 2019. Le rubrique Espace grand public, le calcium et l'ostéoporose, Tests Apports calciques journaliers, Télécharger le questionnaire.

Âge: Sexe: masculin féminin

	Vous en mangez tous les jours		Vous en mangez de temps en temps		
	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	5 à 6 fois par semaine	3 à 4 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine
Lait (200ml) : in bol ou un grand verre	8	4	3	2	1
Sandwich au fromage ou quiche ou croque-monsieur ou soufflé au fromage ou plat au gratin	9	4	3	2	1
Fromage (1 part)	8	4	3	2	1
1 Yaourt	6	3	2	1	0
Fromage blanc (1 part)	4	2	1	0	0
Flan ou riz au lait ou gâteau de semoule ou glace ou crème dessert	7	3	2	1	0
TOTAL de POINTS par COLONNE	+	+	+	+	
	TOTAL des COLONNES =				

POUR COUVRIR VOS BESOINS EN CALCIUM IL VOUS FAUT AU MOINS :

VOUS ÊTES :

Un(e) adolescent(e) (10 à 18 ans):	15 points
Une femme enceinte:	12 points
Un(e) adulte:	10 points
Une femme ménopausée:	15 points
Un homme de plus de 65 ans:	15 points

Attention,

si vous êtes dans les groupes à risque : essentiellement adolescentes et femmes ménopausées, vous pouvez manquer sérieusement de calcium si votre score est inférieur à 10 points.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien : ils vous aideront à y remédier.

Référence : Estimation des apports calciques. Validation d'un questionnaire. Revue du praticien Médecine générale 2005 ; 19 : 972-75



MPPA - communication CERIN N° Sirep 381 207 018 - 0376 12046

Annexe 4

Notice concernant les effets indésirables de fractures à l'arrêt de traitement par PROLIA®



Prolia (déno-sumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation

18/06/2018



Des rares cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par Prolia ont été rapportés en France. Le lien de causalité avec le traitement par Prolia n'est pas établi à ce stade et le rapport bénéfice/risque de ce traitement n'est pas remis en cause. Toutefois, afin de mieux investiguer ce signal, l'ANSM a lancé une enquête de pharmacovigilance spécifique. Les résultats de cette enquête sont attendus pour l'automne.

L'ANSM rappelle par ailleurs que la Société française de rhumatologie et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses ont émis des recommandations afin de prévenir et réduire ce risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de traitement par Prolia.

Prolia (déno-sumab) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, notamment chez la femme ménopausée, et de la perte osseuse chez les patients à risque élevé de fracture. Le traitement par Prolia permet de rendre les os plus résistants et moins susceptibles de se fracturer en bloquant les processus naturels de résorption osseuse.

Ce médicament est recommandé par la Haute Autorité de Santé en 2^{nde} intention dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Des cas de patients, notamment en Suisse, ayant développé à l'arrêt du traitement des fractures vertébrales multiples ont été notifiés. Une diminution de la densité minérale osseuse liée à un effet rebond de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement, pourrait être un facteur explicatif de ces fractures.

Quelques cas (onze) ont été déclarés en France depuis sa commercialisation.

Ce médicament fait déjà l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance initié par l'ANSM depuis sa mise sur le marché en 2011. Toutefois, afin d'établir l'existence ou non d'un lien de causalité entre l'arrêt du traitement par Prolia et la survenue de ces fractures vertébrales multiples, une enquête spécifique, en plus du suivi national, portera sur ces cas rapportés en France et à l'étranger. Les résultats sont attendus pour l'automne.

Par ailleurs, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) recommandent, compte tenu de la perte

osseuse et du risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement, d'instaurer, en relais de Prolia, un traitement par biphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.

L'ANSM a par ailleurs interrogé ses homologues européens pour savoir si des recommandations particulières existaient dans leur pays pour l'arrêt du traitement par Prolia.

L'ANSM rappelle que le risque de fractures vertébrales à l'arrêt du traitement avait fait l'objet d'une analyse par l'Agence européenne du médicament initiée en 2016. Cette dernière avait alors conclu en 2017 que les données disponibles n'étaient pas suffisantes et ne permettaient pas d'établir un lien.

Même si le risque de fractures vertébrales multiples lié à l'arrêt du traitement est en cours d'évaluation en France, le rapport bénéfice/risque apporté par ce médicament reste positif. Les patients ne doivent pas interrompre d'eux-mêmes le traitement et consulter leur médecin, si nécessaire.

La substance active de Prolia, le dénosumab, est également la substance active du médicament Xgeva qui est utilisé notamment pour prévenir des complications osseuses graves dues à des métastases chez l'adulte atteint de cancer avancé ou le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes chez l'adulte et l'adolescent. L'enquête spécifique de pharmacovigilance initiée pour Prolia sera également étendue à Xgeva.

Annexe 5

Questionnaire Adhésion au Prolia

I. Traitement par le Prolia

- 1) **Pour quelles raisons le Prolia**, une injection sous-cutanée tous les 6 mois, **a été mis en place ?**
- 2) **Depuis quand l'avez-vous ? Combien d'injections** avez-vous reçues depuis son instauration ?
- 3) **Qui procède à l'injection** du Prolia ?
- 4) ***Comment se déroule** son injection depuis le début ?
Y a-t-il eu une apparition d'un **effet indésirable** (une éruption cutanée, douleur, autre...)
*Si oui ; - **Quels types d'effets indésirables** avez-vous connus ?
- Pouvez-vous **le(s) décrire** en termes de nature, d'intensité, de durée ainsi que sur **les prises en charge** réalisées ?
- 5) Comment estimez-vous **l'efficacité thérapeutique** de ce produit ?
- 6) **Que pensez-vous** d'une façon générale du traitement par le Prolia ?
***Comment vous trouvez-vous** dans ce choix thérapeutique ?
Notamment par rapport aux autres médicaments anti-ostéoporotique que vous avez eu auparavant ?
***Comment estimez-vous votre niveau de satisfaction générale** de ce traitement ?
Question de préférence, le degré d'autonomie... ?
- 7) Avez-vous vécu un évènement de **chute** ou de **fracture** depuis sa mise en place ?

II. Concernant l'ostéoporose (OP) :

- 8) **Comment a été découverte votre ostéoporose ?** Décrivez-moi s'il vous plaît le contexte du diagnostic de cette pathologie.
Une chute ? des fractures ? Suivi d'autres pathologies favorisant la survenue de l'ostéoporose ? la réalisation de la densitométrie ?...

Si la patiente évoque une ou de multiples fractures comme cause du début de suivi rhumatologique,

*Comment est survenue la/les fractures et à quel(s) niveau(x) ?

*Quels ont été la prise en charge réalisée lors et après cet(ces) évènement(s) fracturaire(s) ?

9) Depuis quand un traitement spécifique de l'ostéoporose a été mis en place ?

Pour chaque médicament mis en place, questionner sur son/sa

*Tolérance : **Comment s'est déroulé la prise de ce médicament ? Avez-vous vécu un effet indésirable imputable à la prise médicamenteuse ?**

* Convenance : **Comment avez-vous trouvé la façon dont vous avez dû prendre les médicaments ? Est-ce que le moment, la taille du comprimé, les contraintes liées à la prise vous ont semblé acceptables ? Avez-vous trouvé la prise des médicaments plutôt facile et bien intégrée dans les habitudes de la vie quotidienne) ou au contraire contraignante ??**

* Adhésion : **Comment estimez-vous le respect de la prise de ces médicaments ? Est-ce que vous avez une prise régulière de médicaments ou plutôt un oubli régulier de traitements ?**

10) Sur le plan du ressenti, comment vivez-vous l'évolution de votre état de santé lié à cette pathologie ? (La présence de la douleur ? Une gêne au quotidien ... ?)

11) Comment s'est déroulé depuis le début du diagnostic de l'ostéoporose sa prise en charge médicale ? Aussi bien au niveau médicamenteux que non-médicamenteux (kiné, marche, alimentation, aménagement de maison...)

12) Comment qualifiez-vous le suivi et la prise en charge dont vous avez bénéficié pour cette pathologie ?

- Quel est le degré de satisfaction à propos de votre suivi médical et de la prise en charge effectuée ?
- Est-ce que vous estimez d'avoir reçu une information suffisante sur la nature de la maladie ainsi que sur les traitements que vous recevez par les différents professionnels de santé ?
- D'autres professionnels de santé en plus de votre rhumatologue interviennent-ils dans la prise en charge de votre ostéoporose ?

III. Concernant les ATCD Rhumatologiques

13) Etes-vous suivie ou avez-vous été suivie en rhumatologie pour d'autres pathologies que l'ostéoporose ? comme PR, arthroses, arthrites...

Si oui, quelle(s) est/sont leur nature et depuis combien de temps ?

- ATCD d'ostéoporose familiale

13) Dans votre famille (parents, grands-parents, enfants, cousins...), y a-t-il quelqu'un qui est suivie pour une ostéoporose ?

Si oui ; qui a été atteint ? Qu'est-ce qu'il a eu exactement (une fracture, chute, suivi...) ?

14) Quel est votre taille et poids ?

15) Au niveau d'habitude alimentaire, combien de laitages (en portion) par jour consommez-vous ? Et les légumes et les fruits ?

16) Combien de verre de l'alcool par semaine consommez-vous ?

17) Au niveau d'activité physique régulière, combien de temps consacrez-vous à la marche ou à une autre activité physique par semaine ?

18) Combien de cigarettes par jour ou par semaine consommez-vous ?

19) Quelles sont les pathologies pour lesquelles vous êtes suivie aujourd'hui ?

20) Quels sont les médicaments que vous prenez aujourd'hui ?

21) Quels ont été les pathologies que vous avez eues auparavant ?

22) Quels ont été les traitements que vous avez eus et que vous n'avez plus ?

23) Avez-vous déjà été opérée ?

Si oui, quelle(s) étai(en)t la nature de l'intervention chirurgicale ? Quels ont été son évolution ?

24) Avez-vous un suivi dentaire régulier et si oui, quelle est sa nature ?

25) Si vous êtes ménopausée, à quel âge la ménopause est-elle survenue ? Avez-vous pris un médicament suite à la ménopause ?

IV. Concernant l'état de santé globale de la patiente

26) Habitez-vous en ville, dans les agglomérations ou dans des zones rurales ?

27) Quel est le type de votre logement ? Habitez-vous dans une maison ou dans un appartement ? Y a-t-il un étage ? Habitez-vous seule, en couple, en famille ou autre ?

28) Quels sont les degrés de l'implication de vos proches (familles, amis, voisins...)

dans votre vie quotidienne ? Comment vous déplacez-vous pour vos besoins quotidiens (courses, médecins, activités autres...) ? Comment gérez-vous vos besoins quotidiens de repas, de toilettes, couchage ? Niveau de l'autonomie des gestes dans la vie quotidienne

29) Participez-vous à une activité de loisir ? Niveau de maintien de socialisation

V. Concernant les Situations familiales et professionnelles

- Famille

30) Quelle est votre situation familiale ?

Etes-vous mariée, séparée, veuve, célibataire ?

31) Avez-vous des enfants ?

Si oui ; Combien d'enfants avez-vous eu et avez-vous allaité les enfants ?

- Professionnel

32) Quel est votre situation professionnelle ?

Etes-vous retraitée, active, à la recherche d'un emploi, arrêt de maladie... ?

33) Quel est ou était votre travail ?

- Niveau socio-culturel

34) Quel était le dernier établissement scolaire que vous avez fréquenté (collège, lycée, CAP, étude supérieure, une école spécialisée...) ? Dernier diplôme

Annexe 6

Questionnaire concernant le Prolia

Je vous remercie par avance de prendre soin de remplir le questionnaire écrit, en suivant les consignes. Il y a 4 voire 6 volets de questions en fonction de la façon dont vous m'accordez votre participation.

Pour les personnes qui sont d'accord pour réaliser un entretien téléphonique ultérieur, vous pouvez terminer à la fin du page 2. Dans ce cas de figure, que je souhaiterais, merci de préciser les créneaux de vos disponibilités ainsi que votre coordonnée téléphonique pour l'entretien.

Si vous préférez par ailleurs répondre de façon complète par écrit et non par téléphone, merci de continuer jusqu'au bout. Si vous souhaitez ne pas participer à mon enquête ni par écrit ni par téléphone, merci d'entourer la réponse correspondante à la page 5 de cette feuille et de me retourner ce questionnaire.

Je vous remercie à toutes les personnes de me retourner alors votre réponse dans une enveloppe pré-timbrée.

1. Votre situation familiale et professionnelle

1) Quelle est votre situation familiale ?	Merci d'entourer : mariée, séparée, veuve, célibataire, autre : à préciser
2) Avez-vous eu des enfants ?	Non, Oui : le nombre d'enfant ? _____ Avez-vous les allaité ? Oui Non
3) Quel est votre situation professionnelle ?	Merci d'entourer : Retraitée, active, invalidité, arrêt maladie, autre :
4) Quel est ou était votre travail ?	Merci de préciser : _____
5) Quel était le dernier établissement scolaire fréquenté ?	Merci d'entourer : Primaire, Collège, Lycée, CAP, Etude supérieure, autre :
2. Votre mode/habitude de vie	
1) Quelle est le type de votre lieu d'habitation ?	Merci d'entourer : Zones rurales (campagne), Agglomérations, Ville
2) Quel est le type de votre logement ?	Merci d'entourer : Maison, appartement, chambre, autre :
3) Y a-t-il un étage dans votre logement ?	Oui : ___ étage Non
4) Vous habitez...	Seule, en couple, en famille, autre : _____
5) Quels sont les degrés de l'implications e vos proches dans	Merci d'entourer : Implication importante, moyenne, peu importante

votre vie quotidienne ? (courses, sorties, médecin, etc..)	
6) Avez-vous une activité de loisir ou hobby (lecture, tricot, marche...)	Merci de la préciser : _____
3. ATCD Médical	
1) Quel est votre taille ?	Merci de me les préciser : _____ cm
2) Est-ce qu'elle a été différente il y a quelques années ?	Taille auparavant _____ cm
3) Quel est votre poids ?	Merci de me le préciser : _____ kg
4) Combien de laitage par jour consommez-vous (lait, yahourt, fromages, fromage blanc...) ?	Merci de me les préciser : Matin : Midi Goûter : Dîner :
5) Combien de verre de l'alcool par semaine consommez-vous ?	Merci de me le préciser : _____ par semaine
6) Combien de cigarette par jour consommez-vous ?	Merci de me le préciser : _____ par jour
7) Combien du temps par semaine consacrez-vous à la marche ou à une autre activité physique par semaine ?	Merci de me le préciser : _____ minutes par semaine
8) Avez-vous déjà été opérée ?	Merci de préciser la nature de(s) intervention(s) chirurgicale(s) : _____ _____
9) A quel âge a été survenue la ménopause ?	Merci de me le préciser : _____ ans
10) Suite à la ménopause, avez-vous pris un médicament hormonal ? Si oui, pendant combien du temps ?	Merci de me le préciser : Oui pendant _____ ans. Non je n'ai pas eu de traitement hormonal
11) Avez-vous un suivi dentaire régulier ?	Merci de préciser la fréquence approximative : tous les _____ mois ou an(s)
12) Quelles sont les pathologies pour lesquelles vous êtes suivie aujourd'hui ?	Merci de me les préciser : _____ _____
13) Quels sont les médicaments que vous prenez aujourd'hui ?	Merci de me les préciser : _____ _____ _____
4. ATCD Rhumatologiques	

1) Etes-vous suivi en rhumatologie pour une autre pathologie que l'ostéoporose ?	Merci de me les préciser : Oui _____ Non
2) Dans votre famille (parents, frères et sœurs, cousin..), y a-t-il quelqu'un qui a eu ou qui a une ostéoporose ?	Merci de me préciser le lien : Oui Qui ? _____ Non

Pour les personnes qui sont d'accord pour m'accorder un entretien, je vous remercie de préciser vos disponibilités ainsi que votre coordonnée téléphonique :

Je vous remercie beaucoup de votre participation active sur mon enquête portant sur le Prolia. Je vous remercie également d'avoir accordé du temps et de l'énergie pour cela. Merci de retourner ce questionnaire à l'aide d'une enveloppe retour. Merci de votre compréhension.

S. OGAKI

Pour les personnes qui sont d'accord pour réaliser uniquement en écrit mais non par téléphone, je vous remercie de continuer.

5. Concernant votre ostéoporose	
1) Comment a été découvert l'ostéoporose pour vous ? (Survenue d'une fracture, mesure de la densitométrie, comme un examen de suivi...)	Merci de décrire le contexte de découverte :
2) Avez-vous eu un évènement de chute(s) ?	Oui : Merci de me préciser le contexte de chute : _____ Non
3) Avez-vous eu une ou plusieurs fracture(s) ?	Oui : Merci de me préciser sa localisation et le contexte de la survenue (fracture spontanée, lors d'une chute...) : _____ Non
4) Quels ont été la prise en charge suite à cet(s) évènement de fracture(s) ?	Merci de préciser : _____
5) Depuis quand avez-vous un traitement spécifique à l'ostéoporose ? (ACTONEL, ACLASTA, ADROVANCE, EVISTA, FORSTEO, PROTELOS....)	Merci de préciser le(s) nom(s) de médicament(s) que vous avez eu si vous vous en souvenez, ainsi que le(s) moment(s) approximatif(s) du début de vos traitements anti-ostéoporotique : _____
6) Comment s'est déroulé la prise de ces traitements anti-ostéoporotiques ?	Merci de décrire : exemple, Bien, satisfaisant, intolérante avec effet indésirable (merci de préciser la nature) ... _____
7) Comment avez-vous trouvé la façon dont vous avez dû prendre les médicaments anti-ostéoporotiques que vous avez eu auparavant ? Est-ce que les modalités de la prise médicamenteuse vous convenaient ? (Les moments de la prise, taille du comprimé, intégration de la prise dans votre habitude de vie, contraintes...)	Merci de répondre librement :
8) Comment estimez-vous le respect de la prise de ces médicaments anti-ostéoporotiques ? Avez-vous	Merci de me répondre librement :

pris régulièrement ces médicaments ou avez-vous eu parfois des oublis ou des sauts ?	
9) Avez-vous une supplémentation en Calcium et/ou en vitamine D (ampoule, comprimé, sachets..) ?	Merci de me préciser ce que vous avez comme Calpéros, Orocal, Fixical-VitamineD, CacitD3.... : _____
10) Sur le plan du ressenti, comment évaluez-vous l'évolution de l'ostéoporose pour vous ?	Merci de me répondre librement : _____
6. Traitement par Prolia	
1) Pour quelle(s) raison(s) le Prolia, une injection sous-cutanée tous les 6 mois, a/ont été mis en place ?	Merci de préciser le(s) motif(s) d'initiation : _____
2) Depuis quand êtes-vous sous le Prolia ?	Merci de préciser le mois/année de son initiation : _____
3) Combien d'injection avez-vous reçu jusqu'aujourd'hui ? Y a-t-il eu une période d'interruption de ce traitement ?	Merci de préciser le nombre d'injection que vous avez reçu au total depuis le début de ce traitement : _____ Merci de préciser s'il y a eu une interruption : Oui -> Précisez-moi svp les motifs de l'interruption. Non
4) Qui procède à l'injection du Prolia ?	Merci de préciser la nature de la personne qui fait l'injection du produit (infirmier, médecin, conjoint, soi-même...) : _____
5) Comment se déroule le traitement par le Prolia ? Avez-vous vécu un évènement indésirable ?	Merci de préciser : Si Oui à un effet indésirable, merci de préciser sa nature : _____
6) Comment estimez-vous l'efficacité thérapeutique de ce produit ?	Merci de répondre librement : _____
7) Avez-vous connu un évènement de chute ou de fracture depuis que vous êtes sous le Prolia ?	Oui : Comment (s'il y a eu une chute) ? et à quel niveau (s'il y a eu une fracture) ? Non.
8) Que pensez-vous de façon générale le traitement par Prolia ? Comment estimez-vous votre niveau de satisfaction générale de ce traitement, notamment par rapport à d'autres médicaments anti-	Merci de me donner votre réponse libre : _____ _____ _____ _____ _____

ostéoporotiques que vous avez eu auparavant ?	
9) Comment qualifiez-vous le suivi et la prise en charge dont vous avez bénéficié pour l'ostéoporose ? (Informations, organisations satisfaisante, etc.... ?)	Merci de me donner votre réponse libre : _____ _____ _____
10) Avez-vous les points sur lesquels vous souhaitez approfondir, préciser ou recevoir d'avantage d'explications ?	Merci de préciser : _____ _____ _____

Je vous remercie beaucoup de votre participation active sur mon enquête portant sur le Prolia. Je vous remercie également d'avoir accordé du temps et de l'énergie pour cela.

Merci de retourner ce questionnaire à l'aide d'une enveloppe retour. Merci de votre compréhension.

S. OGAKI

Pour les personnes qui souhaitent s'abstenir de ce questionnaire et de l'entretien, merci de l'entourer ou la cocher la réponse ci-dessous.

Je ne souhaite participer ni à l'entretien téléphonique ni au questionnaire écrit.

Je vous remercie à toutes de votre retour.

Veuillez recevoir, Madame, mes sincères salutations distinguées.

Mme OGAKI

Annexe 7

Complément de résultats de mon enquête

Résultats caractéristiques biologiques de l'échantillon de mes patientes

Les paramètres biologiques concernant nos patientes, au nombre total de 26, sont les suivants : l'âge de nos patientes se situe entre 56 et 92 ans, sa moyenne étant à 73,8 ans²³⁷. Si on les regroupe selon les classes d'âge, la plus représentée est celle des plus de 70 ans (11 personnes). Leur taille actuelle varie ensuite de 143 cm à 170 cm. La moyenne étant à 158,8 cm. 12 personnes se trouvent dans la fourchette de 160 à 170 cm et 10 personnes entre 150 et 160 cm.

Le poids de nos patientes est compris entre 39 et 82 kg. Le plus grand nombre (11 dames) se situe dans la tranche 50 à 60 kg. Leur IMC (Indice de masse corporel) se situe entre le 15 et 30.5 kg/m². Sa moyenne est de 23 kg/m², ce qui est dans la fourchette de normalité de la masse corporelle (entre 19 et 25 kg/m²). Le plus grand nombre de personnes (13 dames) se trouve en normalité en IMC, ensuite 6 personnes en surpoids (l'IMC compris entre 25 et 30 kg/m²).

Leur consommation alcoolique et tabagique est très modeste. Parmi l'ensemble des patientes (dont le nombre total est de 25), 19 dames ne boivent jamais ou de façon très occasionnelle (apéritifs le plus souvent). Seules 2 personnes ont une consommation supérieure à 3 fois par semaine. Leur consommation tabagique reste aussi faible. Sur les 25 dames, 23 ne fument pas, et 3 personnes sur ces 23 ont été sevrées. Seules 2 personnes ont un tabagisme actif.

Au niveau de l'exercice physique régulier, 11 patientes sur les 25 ont une pratique régulière, supérieure à 3 fois par semaine. S'ensuit 8 dames qui ont des difficultés de pratique, de par leur condition physique ou médicale. Le reste des patientes ont la possibilité de pratiquer une activité physique toutes les semaines (4 personnes) ou de temps en temps (2 personnes).

Les situations socio-professionnelles de nos patientes

Au niveau de leur situation familiale, 12 personnes sur les 26 ont un statut de femme mariée, 6 personnes sont veuves et le même nombre de personnes est également en situation de séparation. 13 personnes vivent en couple et 12 personnes vivent seule. 21 dames ont eu au moins un enfant. Parmi elles, 10 patientes ont eu 2 enfants. S'ensuivent 5 et 6 personnes qui ont eu, respectivement, 1 et 3 enfants ou plus. Parmi les 21 dames ayant eu un enfant, environ $\frac{3}{4}$ ne les ont pas allaités (15 personnes) et le reste (6 personnes) ont allaité.

Comme situation professionnelle, la majorité est à la retraite (20 personnes sur les 25), 3 personnes n'ayant pas eu d'activité professionnelle (elles étaient femmes au foyer), une

²³⁷ La médiane de l'âge de nos patientes se situe à 74,5 ans.

toujours en activité et une autre en invalidité. En termes de secteurs d'activité, on enregistre le plus d'effectifs dans la fonction publique (6 dames), puis dans l'enseignement, dans le privé et « autres » (4 personnes respectivement dans ces trois dernières catégories d'activité).

La nature du dernier diplôme obtenu a été, en outre, renseignée. La plus grande part des personnes a eu un diplôme national de brevet ou équivalent (9 dames), viennent ensuite celles issues du primaire (5 dames), des lycées (4 dames), des études supérieures (3 dames) ou d'une école spécialisée (3 dames pour une école d'infirmière, préparatrice...).

Leur mode de vie, comme la zone d'habitation, ainsi que le type de logement, ont été aussi renseignés. Concernant d'abord la zone d'habitation, le paramètre qui peut nous renseigner au moins en partie sur la possibilité d'accès aux soins, un plus grand nombre des personnes habite aujourd'hui en ville (12 dames), s'ensuit à la campagne (9 dames) et enfin en agglomération (4 dames).

En ce qui concerne, ensuite, le type de logement occupé, 3/5 de nos patientes (15 personnes) occupent une maison et le reste (10 personnes) un appartement. Parmi l'ensemble de ces patientes, 9 personnes disent avoir au moins un étage à monter, soit dans la maison, soit au sein de l'immeuble pour accéder à leur appartement. Concernant enfin le degré d'implication des proches dans leur vie quotidienne, une bonne partie de nos patientes déclarent avoir de l'aide principalement familiale (18 personnes) et 4 personnes n'en ont que très peu ou pas du tout.

La majorité des patientes possèdent une activité de loisir (22 dames sur les 25). En termes d'activités de loisir²³⁸, « la marche et le vélo » a été cité par 8 personnes, la lecture ensuite (6 dames), s'ensuit la couture (5 dames), la peinture (3 dames), le jardinage (2 dames) et autres (danse, activité culturelle, etc. pour 5 dames).

²³⁸ Lorsqu'une seule personne déclare plusieurs natures d'activité, celles-ci sont comptabilisées telle quelle.

Annexe 8

Complément de l'étude de corrélation issue de mon enquête

Etude de la corrélation entre la présence ou l'absence de craintes et/ou de doutes sur la prise de PROLIA[®], ainsi qu'entre les satisfactions et/ou préférences et autres items.

Les réponses des patientes ont été regroupées, en fonction, d'une part, de la présence de craintes et/ou de doutes liés à la prise du PROLIA[®] et de la notion, d'autre part, de satisfaction ou de préférence exprimée pour ce même traitement. Selon ces deux critères principaux, quelques autres items ont été croisés, afin de connaître un éventuel lien de causalité.

L'ensemble de nos patientes²³⁹ a été divisé, d'abord, en deux groupes, entre celles ayant exprimé la présence de craintes ou de doutes liées à la prise de PROLIA[®] (groupe 1, G1) et celles qui ne les ont pas exprimées (groupe 2, G2). Il est possible de noter, dès cette étape, que le nombre de personnes qui expriment des craintes ou des doutes à la prise de PROLIA[®] est plus faible (G1 comprend 10 personnes), que celles qui ne manifestent pas ces sentiments (G2 comprend 15 dames).

Les réponses obtenues sur la satisfaction ou la préférence au PROLIA[®] ont été, en outre, regroupées en trois types²⁴⁰. Il s'agit, premièrement, des patientes qui ont clairement exprimé leur satisfaction à la prise du PROLIA[®] et/ou leur préférence pour ce traitement par rapport à d'autres traitements anti-ostéoporotiques qu'elles ont reçu auparavant (Groupe G1' comprend 10 dames). Il s'agit, ensuite, des patientes qui n'ont pas exprimé de préférence de traitement. Ce sont des personnes qui considèrent à égalité le PROLIA[®] et les autres traitements anti-ostéoporotiques qu'elles ont eu auparavant (Groupe G2' comprend 6 dames). Le dernier type de réponse repose, enfin, sur une idée plutôt de moindre satisfaction, ou encore, de préférence pour un autre anti-ostéoporotique que le PROLIA[®] (groupe G3' comprend 5 dames). Il est possible de constater que plus de la moitié de l'ensemble de nos patientes (10 patientes sur 21) est plutôt satisfait ou préfère le traitement par le PROLIA[®].

²³⁹ L'effectif total est de 25.

²⁴⁰ Le nombre de personnes est réduit donc à la taille de 21 au total. Dans l'analyse de la satisfaction ou de la préférence de traitement, parmi les 25 patientes que j'ai abordé au départ, 4 personnes ont été éliminées de l'analyse de base. Ce sont les personnes qui n'ont exprimé, à la question spécifique dédiée à cet item, ni l'un (sur la satisfaction) ni l'autre (sur une préférence) ou n'ayant pas d'avis à ce sujet. Cela pouvait aussi être à cause, pour une dame, du fait même que le PROLIA[®] était le seul traitement qu'elle a connu et qu'elle n'avait, par conséquent, pas de point de comparaison possible avec d'autres anti-ostéoporotiques.

L'effectif du groupe 2' manifestant l'équivalence de l'ensemble des traitements et celui du groupe 3' ayant une autre préférence que le PROLIA® est proche.

Lorsque l'on regarde les motifs de leur niveau de satisfaction, les patientes appartenant aux deux groupes opposés, le G1' et G3', soulignent des points différents. Dans le groupe 1' (satisfait/préférence), l'effet bénéfique mis en avant par les patientes porte sur plusieurs aspects du médicament, tels que l'efficacité thérapeutique jugée par elles-mêmes à partir de l'amélioration clinique ou densitométrique, l'absence d'intolérance médicamenteuse, ou encore la praticité de prise. Les patientes du groupe 3' (moyennement ou non-satisfait) soulignent, au contraire, l'absence de visibilité de l'effet thérapeutique.

En ce qui concerne la répartition des patientes selon leur satisfaction ou leur préférence de traitement dans les deux groupes des patientes exprimant ou non des craintes, il est possible de constater une certaine différence. Même si les sentiments de craintes ont été exprimés, aussi bien par les patientes éprouvant une satisfaction et/ou préférence au traitement par PROLIA®, que par celles qui sont moins satisfaites par ce même traitement.

Les personnes exprimant leur satisfaction ou préférence au PROLIA® ont été plus nombreuses parmi les personnes ne manifestant pas de sentiments de craintes et/ou de doutes. La majorité des personnes qui expriment, au contraire, leur non-satisfaction au PROLIA®, manifeste des craintes ou des doutes. Le paramètre de préférence ou de satisfaction au PROLIA® semble, par conséquent, corrélérer avec la présence ou non de craintes ou de doutes liées à ce même traitement.

Efficacités perçues par les patientes

Nous avons observé, au sein de la troisième partie, que peu de patientes manifestant des craintes et des doutes, expriment des bénéfices liés au traitement par le PROLIA®. Lorsque les bénéfices sont cités par ces patientes, par ailleurs, c'est au regard uniquement de l'évolution densitométrique, qu'elles disent apprécier l'effet bénéfique du traitement.

Il est possible, par ailleurs, de relever une relation positive entre les degrés de satisfaction et la perception de l'efficacité thérapeutique. Plus les personnes ressentent un bénéfice thérapeutique lié à la prise du PROLIA®, plus elles ont tendance à exprimer une satisfaction et une préférence pour ce même traitement. Plus précisément, une plus grande part des personnes soulignant un bénéfice thérapeutique de toute nature, a été retrouvée parmi les personnes satisfaites ou ayant une préférence pour le PROLIA®²⁴¹. Cette part diminue lorsque l'on regarde les personnes ne trouvant pas de distinctions entre les traitements anti-ostéoporotiques²⁴², et encore d'avantage parmi les personnes qui manifestent leur non-

²⁴¹ La quasi-totalité (7 sur 9) des personnes ayant exprimé leur satisfaction ou préférence au PROLIA exprime, en effet, la présence du bénéfice de l'efficacité thérapeutique.

²⁴² Environ à moitié (4 sur 7).

satisfaction²⁴³. La part des personnes qui parle du « non-ressenti » de l'efficacité thérapeutique est également la moins importante chez les patientes exprimant leur satisfaction ou préférence au PROLIA®.

Il est possible de noter, par conséquent, que plus les personnes constatent un effet positif lié à leur traitement, plus elles sont, très logiquement, satisfaites et préfèrent le traitement par le PROLIA®. A l'inverse, moins elles ressentent l'effet thérapeutique, moins elles apprécient le choix thérapeutique.

Les motifs d'instauration du PROLIA®

Comme motifs d'initiation au PROLIA®, 3 natures principales de motifs ont été soulignées par les patientes. Ce sont, d'abord, une baisse des valeurs densitométriques, la survenue, ensuite, d'une intolérance au traitement précédemment proposé et la survenue, enfin, d'une nouvelle fracture sous le traitement précédent. En plus de ces 3 motifs, ont été cités, parmi les personnes ne manifestant ni de craintes ni de doutes, d'autres motifs tels qu'une mauvaise observance au traitement précédent, la survenue d'une nouvelle chute, ainsi que la présence d'une contre-indication aux bisphosphonates.

Lorsque l'on regroupe les patientes en fonction des degrés de leur satisfaction au PROLIA®, ce sont la part de l'expérience d'une nouvelle fracture sous le traitement précédent, ainsi que celle de l'expérience de l'intolérance à ce même traitement, qui distingue les trois sous-populations manifestant des différents degrés de satisfaction au PROLIA®. La survenue, tout d'abord, d'une nouvelle fracture sous traitement précédent comme motif d'initiation au PROLIA®, a été la plus citée par les patientes qui ne voient pas de différence parmi les différents traitements²⁴⁴. Elle a été aussi soulignée comme motif d'initiation par les personnes satisfaites ou ayant une préférence pour le PROLIA®²⁴⁵, mais par aucune de celles qui ne sont pas satisfaites par le PROLIA®.

L'expérience de l'intolérance au traitement précédent le PROLIA® a constitué, au contraire, le motif principal des personnes manifestant leur non-satisfaction au PROLIA®²⁴⁶. Aucune patiente parmi les dames manifestant une attitude indifférente a cité ce motif. Une faible part des personnes manifestant leur satisfaction ou leur préférence au PROLIA®, a aussi relevé ce motif d'initiation²⁴⁷.

²⁴³ Seule une personne sur trois.

²⁴⁴ 3 personnes sur 6, soit la moitié, du groupe 2' ayant une attitude égalitaire vis-à-vis de l'ensemble des anti-ostéoporotiques.

²⁴⁵ 2 personnes sur 10, soit 1/5^{ème}, du groupe 1' (satisfaites ou ayant préférence au PROLIA®) ont cité ce motif.

²⁴⁶ 3 personnes sur 5, 3/5^{ème} donc, du groupe 3' ont cité ce motif de l'intolérance comme motif d'initiation du PROLIA®.

²⁴⁷ 2 personnes sur 10, soit 1/5^{ème}, du groupe 1' ont cité ce motif.

A partir de ces résultats, il est possible de constater que les patientes qui ont vécu une nouvelle fracture sous un traitement précédent ne sont, au moins, pas insatisfaites du traitement par le PROLIA®. Les patientes dont le motif d'initiation n'est pas un évènement fracturaire sont moins satisfaites par ce choix thérapeutique.

Un antécédent de fractures de fragilité

En ce qui concerne l'antécédent de fracture de fragilité, les personnes satisfaites ou préférant un traitement par le PROLIA® (groupe 1') sont moins touchées (de l'ordre de 67%) par ces antécédents, que les personnes des deux autres groupes (le groupe 2' constitué des dames ayant une attitude indifférente à l'ensemble des anti-ostéoporotiques et le groupe 3' manifestant une non-satisfaction ou une préférence pour un autre traitement que le PROLIA®, sont concernés - de l'ordre de 80% -).

Fracture ou chute sous PROLIA®

Parmi l'ensemble de nos patientes ($n_{\text{tot}}=21$), seules 3 personnes ont connu un nouvel évènement de chute ou/et de fracture sous PROLIA®. Les 2 patientes ayant connu à la fois la chute et la fracture se trouvent, toutes les deux, dans le groupe exprimant un avis indifférent vis-à-vis de tous les traitements anti-ostéoporotiques. La seule personne ayant eu seulement des chutes, sans fracture, se trouve dans le groupe satisfait du traitement par PROLIA®. L'absence de fracture après plusieurs évènements de chute, comme l'a souligné la patiente ici, peut, en effet, favoriser l'émergence d'une satisfaction thérapeutique.

On constate, par conséquent, que la survenue d'une nouvelle chute ou/et de fracture sous PROLIA® ne semble pas avoir participé à l'émergence de craintes et de doutes sur le médicament. Elle n'a pas été vécue non plus par les personnes se situant dans la non-satisfaction et dans la non-préférence au PROLIA®.

Observance

Les analyses de corrélation entre les niveaux d'observance des traitements antérieurs et la présence de craintes ou de doutes liées au traitement, ou encore les degrés de satisfaction ou de préférence au PROLIA®, ont été effectuées. Elles ont montré l'absence de relation entre ces items.

Dans les deux groupes (manifestant_G1 ou non_G2 des craintes et des doutes au PROLIA®), la part des « bonnes observantes » aux traitements antérieurs était identique (2/5 pour G1 et G2). La part des patientes dont l'observance était non-optimale était approchante (1/10 pour G1 et 2/10 pour G2). Il semble, par conséquent, que le paramètre de l'observance des traitements antérieurs impacte peu la présence ou l'absence des craintes/doutes liée à leur nouveau traitement.

Auteur : OGAKI Sachiko

Titre : Adhésion thérapeutique au Dénosumab (PROLIA®) chez les patientes souffrant de l'ostéoporose post-ménopausique

Directeur de thèse : Professeur FARDELLONE Patrice

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 30 septembre 2019

Résumé en français

L'enjeu de l'adhésion thérapeutique occupe une place majeure pour l'optimisation de l'effet thérapeutique. Les degrés de l'adhésion se sont révélés insuffisants dans plusieurs pathologies chroniques et les traitements de l'ostéoporose n'échappent pas à cette tendance.

Après avoir parcouru les travaux sur la question de l'adhésion et de la prise en charge de l'ostéoporose, nous développons les résultats de l'enquête qui a été menée auprès des patientes ostéoporotiques post-ménopausiques, suivies au service de rhumatologie du CHU d'Amiens. L'enquête s'est intéressée aux degrés d'adhésion au dénosumab (PROLIA®), ainsi qu'à sa tolérance.

L'adhésion de nos patientes au dénosumab s'est avérée relativement élevée. Plusieurs patientes ont cependant exprimé des sentiments de craintes et de doutes, liés à la prise de ce médicament. Cela souligne l'importance d'accompagner les patients dans la prise continue des traitements de fond.

Titre et résumé en anglais

Adherence to denosumab (PROLIA®) among the patients suffering postmenopausal osteoporosis.

A question about a therapy adherence occupies an on-going interest among health professionals. An overall adherence remains still low and supposing drugs' efficiency would also be impacted negatively. This non-optimal adherence level has been revealed in several chronic diseases, including osteoporosis. In the aim of investigating an adherence to denosumab treatment, as well as its tolerance, a survey has been conducted among patients at Hospitals in Amiens.

The results of the survey indicate that the adherence to denosumab of our patients tend to be high. It points out at the same time that some patients feel doubts and fears related to a denosumab therapy. This last point deserves our interest, that we need to work on a communication, which will help patients staying on their medication line.

Mots-clés : Adhésion thérapeutique, observance, persistance, tolérance, dénosumab, PROLIA, RANK/RANKL, ostéoporose, post-ménopausique, anti-ostéoporotiques

Discipline administrative : Pharmacie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul-Sabatier Toulouse III, 31062 Toulouse