



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Fractures incidentes  
après une première séquence thérapeutique par bisphosphonates  
au cours de l'ostéoporose post-ménopausique :  
Résultats d'une cohorte rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2016 à 18h00  
au Pôle Formation

**Par Marie-Amélie Mignot**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bernard Cortet**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur René-Marc Flipo**

**Madame le Docteur Isabelle Gerot-Legroux**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Julien Paccou**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

FESF	Fracture de l'extrémité supérieure du fémur
FESH	Fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus
FV	Fracture vertébrale
OPM	Ostéoporose post-ménopausique
OMS	Organisation mondiale de la Santé
DMO	Densité minérale osseuse
SFR	Société française de rhumatologie
GRIO	Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose
BP	Bisphosphonate
ZOL	Acide zolédronique
IV	Intraveineux
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
FLEX	Fracture Interventional Trial Long Term Extension
HORIZON-PFT	Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly - Pivotal Fracture Trial
DIM	Département d'Information Médicale
HAS	Haute Autorité de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IMC	Indice de masse corporelle
THM	Traitement hormonal de la ménopause
HR	Hazard ratio
OR	Odds ratio
ASBMR	American Society for Bone and Mineral Research
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool



## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>9</b>
I. Population étudiée et définition de la notion de 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique	9
A. Patientes .....	9
B. Critères d'inclusion et notion de 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	10
C. Critères de non inclusion .....	10
D. Suivi après la consultation de réévaluation.....	13
E. Schéma de l'étude et flow chart.....	13
II. Données recueillies .....	15
III. Critères d'évaluation .....	16
IV. Outils statistiques .....	17
<b>Résultats</b> .....	<b>18</b>
I. Au début de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	18
II. Pendant la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	21
A. Durée de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	21
B. Données descriptives concernant les fractures incidentes pendant la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	21
III. A la fin de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique.....	22
A. Données descriptives des DMO en T-score .....	22
B. Evolution des catégories densitométriques entre le début et la fin de 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	23
C. Décision de poursuite d'un traitement ou de réalisation d'une fenêtre thérapeutique.....	23
D. Diagramme des décisions prises à la fin de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique selon l'année de la réévaluation.....	25
E. Comparaison des 2 groupes de patientes : fenêtre thérapeutique versus poursuite d'un traitement .....	26
IV. Suivi après la fin de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	27
A. Perdues de vue et suivi maximal sans fracture.....	27
B. Incidence fracturaire après la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique .....	28
C. Localisation des fractures incidentes après la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique.....	28
D. Courbes de survie sans fracture.....	30
E. Recherche des facteurs de risque de fracture après une 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique.....	31
<b>Discussion</b> .....	<b>33</b>
I. Principaux résultats de notre étude.....	33
II. Données de la littérature.....	33
A. Incidence des fractures par fragilité osseuse après la fin de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique et survie sans fracture.....	33
B. Facteurs prédictifs de la survenue d'une fracture après la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique.....	35
L'âge.....	35

---

La DMO à la hanche .....	36
Les antécédents fracturaires.....	36
Les comorbidités .....	37
III. Choix de réalisation d'une fenêtre thérapeutique .....	38
IV. Limites de notre étude .....	39
A. Les biais.....	39
<b>Conclusion .....</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>41</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>44</b>
Annexe 1 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique. (3)	44
Annexe 2 : Indice de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge.....	45
Annexe 3 : Arbre décisionnel de l'ASBMR concernant la prise en charge en fin de 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique par bisphosphonates dans l'ostéoporose post- ménopausique .....	46

## RESUME

**Contexte** : La durée optimale du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) par les bisphosphonates (BP) reste méconnue. De plus, la prise au long cours des BP peut s'accompagner de complications (ostéonécroses de la mâchoire, fractures fémorales atypiques). Le concept de fenêtre thérapeutique (FT) après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP est séduisant mais le risque fracturaire de cette stratégie reste à déterminer. L'objectif de notre étude a été d'évaluer le risque de fracture par fragilité osseuse après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP en fonction de la poursuite d'un traitement (PT) ou de la réalisation d'une FT.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au CHRU de Lille. La survie sans fracture des groupes PT ou FT a été comparée par le Log-rank, le modèle de Cox a été utilisé pour déterminer le Hazard ratio (HR) de nouvelle fracture clinique durant le suivi. Les facteurs prédictifs de la survenue de ces fractures ont de plus été évalués.

**Résultats** : 183 patientes ont bénéficié d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP pour une OPM : alendronate (n=81), risédronate (n=73), ibandronate (n=9), acide zolédronique (n=20), pour une durée moyenne de 58,8 ( $\pm$ 3,4) mois per os, ou 36,5 ( $\pm$ 4,5) mois intraveineux. Un suivi entre 6 et 36 mois était disponible pour 166 patientes, dont 31 ont bénéficié d'une FT et 135 d'une PT. Ces deux groupes différaient sur plusieurs critères dont l'ostéoporose, groupe FT versus PT : 31,4% et 62,3%,  $p=0,001$ . Les autres critères qui différaient étaient l'IMC, la modalité de prise du traitement lors de la 1<sup>ère</sup> séquence (per os ou IV), la prise d'un traitement anti-ostéoporotique avant la 1<sup>ère</sup> séquence. L'incidence fracturaire dans les 3 ans de suivi était de 16,1% (5/31) dans le groupe FT et de 11,9% (16/135) dans le groupe PT. La survie sans fracture différait significativement entre les deux groupes (log-rank  $p=0,0006$ ). Après ajustement, le HR de fracture clinique lors de la réalisation d'une FT était de 1,40 [IC 95% : 1,12-1,60] ( $p=0,0095$ ). L'âge en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP était prédictif de la survenue d'une nouvelle fracture clinique :

71,2 ( $\pm 7,1$ ) ans en cas de fracture versus 65,7 ( $\pm 8,4$ ) ans chez les patientes sans fracture ( $p=0,002$ ).

**Conclusion :** Dans cette étude, le risque de fracture clinique était augmenté de 40% en cas de réalisation d'une FT après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP. L'âge était le seul facteur prédictif de la survenue d'une fracture durant le suivi. Ces résultats nécessitent d'être répliqués dans d'autres études.

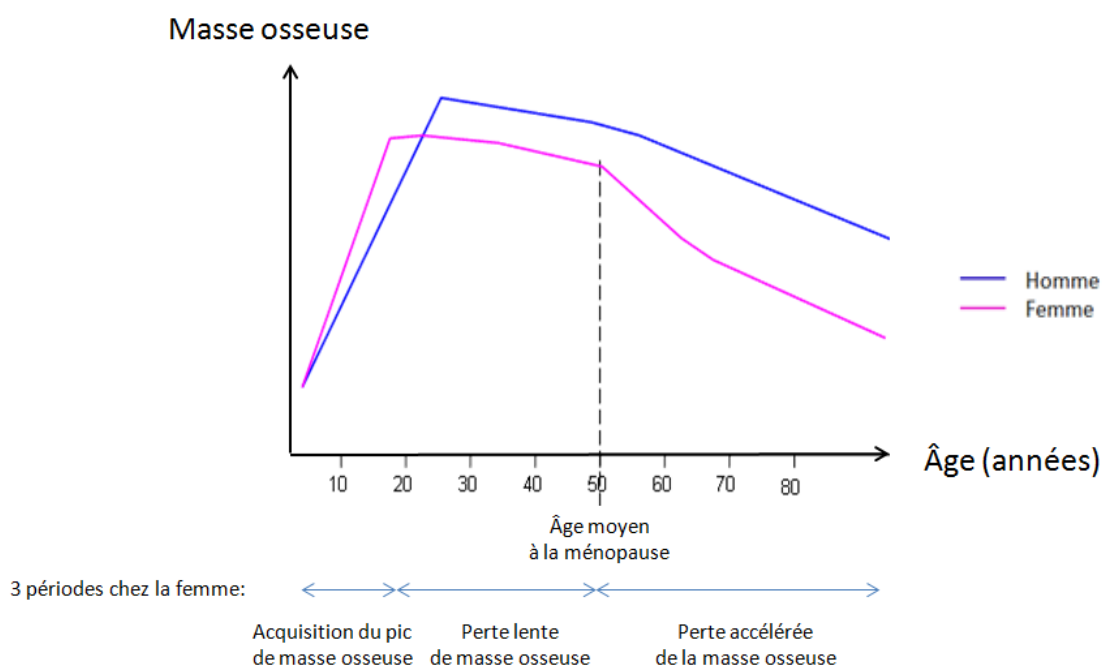


## INTRODUCTION

L'ostéoporose est définie par la diminution de la résistance osseuse en conséquence de deux facteurs : la diminution de la masse osseuse et l'altération de la microarchitecture osseuse (1). Elle se complique de fractures survenant pour des traumatismes mineurs. Certaines de ces fractures sont qualifiées de sévères en raison de leur association à une augmentation significative du taux de mortalité (2). Il s'agit des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres (FV), du pelvis, du fémur distal, de trois côtes simultanées ou encore du tibia proximal (3).

Lors de la ménopause, la carence œstrogénique est responsable d'une accélération de la perte osseuse chez les femmes (Figure 1).

Figure 1. Evolution de la masse osseuse en fonction du sexe et de l'âge. Adapté de (4)



Plus de trois millions de françaises sont ainsi touchées par l'ostéoporose post-ménopausique (OPM). Etant donné le vieillissement de la population française et la morbi-mortalité inhérente aux fractures sévères (5), l'OPM est un véritable problème de santé publique. On note par exemple en France environ 50000 FESF par an chez les patientes de plus de 60 ans (6). Environ 20% de ces patientes vont décéder dans l'année suivant la fracture (7), et le taux de décès chez ces patientes reste plus élevé durant les cinq années suivant cette fracture (7).

Dans le but de limiter les fractures par fragilité osseuse, il paraît nécessaire de diagnostiquer au plus tôt l'ostéoporose. Pour cela, l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X permet d'évaluer la masse osseuse. La définition de l'ostéoporose densitométrique selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1994 est la suivante (8) :

- masse osseuse normale : densité minérale osseuse (DMO) supérieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type (T-score > -1) ;
- ostéopénie : DMO comprise entre la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type et la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-types ( $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$ ) ;
- ostéoporose : DMO inférieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-types (T score  $\leq -2,5$ ) ;
- ostéoporose sévère : DMO inférieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-types (T score  $\leq -2,5$ ), avec une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse.

Cependant la mesure de la DMO est une mesure quantitative de la masse osseuse, laissant de côté le versant qualitatif de la structure osseuse. Cela explique en partie le manque de sensibilité de cet outil puisque près de 50% des patientes qui présentent une fracture par fragilité osseuse n'ont pas d'ostéoporose densitométrique.

Il existe par ailleurs des recommandations pour le traitement de l'OPM. Les plus récentes sont celles de 2012 (3), émises par la Société française de rhumatologie (SFR) et par le Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO)

(Annexe 1), et définissent les critères d'initiation d'un traitement à visée anti-ostéoporotique.

Une fois l'indication d'un traitement retenue, il se pose la question du type de traitement à proposer. Nous disposons de plusieurs traitements de l'OPM qui ont fait la preuve de leur efficacité dans la réduction du risque fracturaire. Huit traitements sont actuellement commercialisés en France pour le traitement de l'OPM (Tableau 1). La classe thérapeutique la plus représentée est celle des bisphosphonates (BP), qui comprend l'alendronate, l'ibandronate, et le risédronate, trois traitements dont la prise est orale, ainsi que l'acide zolédronique (ZOL), dont l'administration est intraveineuse (IV) (l'ibandronate est également disponible en IV). En France, le ranélate de strontium a quant à lui fait l'objet d'une réévaluation par l'AFSSAPS en 2013 en raison de ses complications cardio-vasculaires, et n'est désormais plus remboursé.

Tableau 1. Réduction du risque fracturaire dans l'ostéoporose post-ménopausique selon les différents traitements disponibles en France et par site. Adapté de (9).

Traitements	Durée de l'essai contrôlé randomisé (année)	Réduction du risque fracturaire dans l'ostéoporose post-ménopausique		
		Vertébral	Extrémité supérieure du fémur	Non vertébral
Alendronate	4	✓	✓	✓
Ibandronate	3	✓	-	✓
Riséronate	5	✓	✓	✓
Acide zolédronique	3	✓	✓	✓
Raloxifène	4	✓	-	-
Dénosumab	3	✓	✓	✓
Ranélate de strontium	5	✓	✓	✓
Tériparatide	18 mois	✓	✓	✓

La durée optimale du traitement de l'OPM par les BP reste méconnue en raison de deux éléments principaux. D'une part, il a été mis en évidence que la prise au long cours des BP exposait à deux complications principales : l'ostéonécrose de la mâchoire (10) et les fractures fémorales atypiques (11). Ces complications sont rares, la fréquence de l'ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates prescrits dans le cadre de l'ostéoporose est estimée entre 0,001% et 0,01% (12). Ainsi, ces effets indésirables soulèvent la question du rapport bénéfice/risque à poursuivre au long cours un traitement par BP. D'autre part, le bénéfice anti-fracturaire des BP sur le long terme après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique de 3 ans (BP IV) à 5 ans (BP per os) reste débattu.

Pour chaque patiente achevant sa 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, il y a donc 3 options possibles : suspendre le traitement afin de réaliser une fenêtre thérapeutique ou « drug holiday », maintenir le même traitement, ou changer de thérapeutique anti-ostéoporotique afin de réaliser une permutation. Le choix entre ces différentes options prend en considération plusieurs éléments. Les recommandations françaises de la SFR/GRIO de 2012 (3) proposent la réalisation d'une fenêtre thérapeutique et d'une surveillance, après la fin d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, si les conditions suivantes sont réunies :

- l'absence de fracture sous traitement,
- l'absence de nouveau facteur de risque d'ostéoporose,
- l'absence de diminution significative de la DMO ( $-30 \text{ mg/cm}^2$ ),
- en cas de fracture sévère, un T-score au site fémoral  $> -2,5$  en fin de traitement.

Ces recommandations reposent sur un accord professionnel, et peu d'études ont réellement évalué le risque fracturaire à l'arrêt d'un traitement par BP à la fin d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.

Nous disposons de 2 études qui ont tenté de déterminer pour quelles patientes il existait un bénéfice à poursuivre le traitement au-delà d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP : il s'agit de l'étude FLEX (Fracture Intervention Trial Long-Term Extension) concernant l'alendronate, et de l'étude HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial) pour le ZOL.

L'étude FLEX (15) a concerné des patientes ayant une OPM et ayant reçu un traitement par alendronate pendant 4 à 5 ans. Durant le suivi de l'étude FLEX, deux groupes étaient comparés : un premier groupe bénéficiait d'une seconde séquence thérapeutique par alendronate pendant 5 ans, un second groupe recevait un placebo pendant cette même durée. A l'issue de ce suivi, l'incidence des FNV ou des FV morphométriques ne différait pas significativement entre les deux groupes. Seul le taux de FV clinique était significativement réduit dans le groupe alendronate par rapport au groupe placebo. Le risque de nouvelle FV clinique durant le suivi de 5 ans était associé au T-score au col fémoral au début du suivi dans FLEX et à la survenue de FV cliniques au cours de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique. En effet, le risque de FV

clinique était supérieur chez les patientes ayant un T-score < -2,5 au col fémoral au début de FLEX, et le risque de FV clinique était supérieur chez les patientes ayant des antécédents de FV clinique avant l'inclusion dans FLEX, et avec un T-score au col fémoral < -2. Une analyse post hoc de FLEX (16) a porté sur le sous-groupe de patientes ayant reçu le placebo. Celle-ci a mis en évidence que les facteurs associés à la survenue d'une nouvelle fracture clinique (l'ensemble des fractures cliniques) durant le suivi de FLEX étaient un âge avancé et un T-score bas au col fémoral et/ou à la hanche totale à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.

Dans HORIZON-PFT (17), il a été étudié l'efficacité antifracturaire du ZOL dans l'OPM. Dans une première phase d'extension de cette étude (13), les patientes ayant bénéficié de 3 ans de ZOL ont été randomisées en 2 groupes : poursuite du ZOL pendant 3 ans (groupe Z6), ou placebo pendant 3 ans (groupe Z3P3). Il a été mis en évidence que l'incidence des FV morphométriques pendant cette 1<sup>ère</sup> phase d'extension était diminuée dans le groupe Z6 par rapport au groupe Z3P3, mais ne différait pas significativement en ce qui concernait les FV cliniques, les FESF, ou les FNV. Dans une analyse post-hoc, il était mis en évidence que deux facteurs étaient prédictifs de la survenue de nouvelles FV morphométriques pendant cette première phase d'extension : le T-score < -2,5 au col fémoral ou à la hanche totale au début de la phase d'extension, et la survenue de FV morphométriques durant les 3 premières années de traitement.

Par ailleurs, en ce qui concerne la permutation thérapeutique, nous ne disposons pas de recommandations spécifiques sur les stratégies à adopter. En pratique, cette option est privilégiée en cas d'échec thérapeutique (nouvelle(s) fracture(s) sous traitement et/ou baisse densitométrique sous traitement). Quelques études se sont penchées sur le sujet, le plus souvent concernant le relais d'un traitement par le téraparatide ou le dénosumab (18,19). Le relais des BP oraux par le dénosumab a été étudié notamment dans l'OPM (20). Il en ressort qu'il existe une augmentation plus importante de la DMO dans le groupe ayant bénéficié d'une permutation par le dénosumab que dans le groupe ayant bénéficié d'une permutation par le ZOL.

Au cours de l'OPM, il reste à déterminer la conduite à tenir optimale à la fin d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP. L'objectif de notre étude a été d'évaluer,

dans une cohorte rétrospective, le risque de fracture par fragilité osseuse après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP en fonction de la poursuite d'un traitement ou de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique. Par ailleurs, les facteurs prédictifs de la survenue de ces fractures ont été évalués.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population étudiée et définition de la notion de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

#### A. Patientes

Afin de constituer notre cohorte rétrospective, nous nous sommes procurés auprès du Département d'Information Médicale (DIM) la liste des patientes ayant été reçues en consultation dans le service de rhumatologie de l'Hôpital Roger Salengro entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2014. Parmi celles-ci, nous avons retenu les patientes répondant aux codages M80.0 et M80.8, soit respectivement "Ostéoporose post-ménopausique avec fracture" et "Autres ostéoporoses avec fractures". Il s'agit des codages utilisés pour les patientes reçues en consultation pour une OPM.

Deux fichiers nous ont été fournis en raison d'une modification du système de codage des informations médicales entre les mois de juin et de septembre 2010. Le premier fichier contenait 842 noms de patientes ayant été reçues en consultation entre le 01/01/2008 et le 06/09/2010. Le second fichier contenait 1046 noms correspondant aux patientes ayant été reçues en consultation entre le 16/06/2010 et le 31/12/2014.

Certaines patientes ayant été reçues en consultation à plusieurs reprises pendant notre période d'intérêt étaient retrouvées plusieurs fois dans ces listes. Les doublons, au nombre de 842, ont été supprimés afin de ne conserver qu'un seul exemplaire pour chaque patiente. De plus, 842 noms avec prénoms correspondant à des hommes ont été éliminés de la liste des dossiers à exploiter. Nous disposions donc, après cette première évaluation, de 898 dossiers de patientes à analyser.

Les dossiers informatiques étaient consultés par deux internes de rhumatologie au cours de l'année 2015, puis complétés par une relecture des dossiers papiers des patientes de l'étude par une seule interne entre le 1/11/2015 et le 15/04/2016.

Le choix de la date du 1er janvier 2008 était justifié par l'objectif de se concentrer sur des patientes reçues en consultation :

- soit avant 2008, pour lesquelles nous disposions d'un recul de plusieurs années grâce au suivi régulier en consultation après cette date,

- soit après 2008, pour lesquelles le suivi après réalisation de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique pouvait être plus réduit, mais pour lesquelles les stratégies thérapeutiques étaient plus homogènes, orientées par les recommandations officielles HAS et SFR/GRIO respectivement de 2006 (21) et 2012 (3).

La date limite de consultation a été fixée au 31 décembre 2014 afin de débiter l'analyse des dossiers en janvier 2015, dès réception de la liste des patientes fournie par le DIM.

## **B. Critères d'inclusion et notion de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**

Parmi ces patientes, nos critères d'inclusion étaient les suivants:

1. prise en charge pour une OPM
2. au cours d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique
3. par un traitement par BP disposant d'une AMM dans l'OPM en France : alendronate, risédronate, ibandronate, ou ZOL (9).

On définissait la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par la prescription d'un de ces 4 BP pendant une durée de 3 ans ( $\pm 6$  mois) par voie intraveineuse, ou pendant une durée de 5 ans ( $\pm 6$  mois) par voie orale.

## **C. Critères de non inclusion**

Nos critères de non inclusion étaient les suivants:

1. la découverte d'une ostéopathie fragilisante autre que l'OPM (ostéogénèse imparfaite, métastases osseuses...). Le tableau 2 précise



les pathologies des 91 patientes qui n'ont pas pu être évaluées en raison de ce critère;

Tableau 2. Autres ostéopathies fragilisantes des 91 patientes non incluses dans l'étude.

<b>Groupes de pathologies d'organes responsables d'une ostéopathie fragilisante autre que l'OPM</b>	<b>Effectifs retrouvés pour chacune de ces pathologies</b>
<b>14 cas de pathologies rhumatologiques autres que l'ostéoporose</b>	9 ostéogénèses imparfaites 3 maladies de Paget 2 ostéomalacies
<b>15 cas d'ostéopathies malignes</b>	
<b>34 cas d'endocrinopathies responsables d'ostéoporose secondaire</b>	17 hyperparathyroïdies primitives 7 maladies de Cushing 4 adénomes hypophysaires avec hypersécrétion corticotrope 4 insuffisances antéhypophysaires 2 hypogonadismes périphériques
<b>12 cas de pathologies hépato-gastro-entérologiques responsables d'ostéoporose secondaire</b>	9 maladies cœliaques 2 hémochromatoses 1 greffe hépatique
<b>8 cas de troubles du comportement alimentaire</b>	8 anorexies mentales
<b>7 patientes non ménopausées</b>	2 ostéoporoses gravidiques 2 greffes rénales 2 ostéoporoses cortico-induites pré-ménopausiques 1 syndrome poly-malformatif avec ostéoporose pré-ménopausique
<b>1 autre pathologie</b>	1 ostéoradionécrose
<b>Total</b>	91 patientes présentant une ostéopathie fragilisante autre qu'une OPM

OPM: ostéoporose post-ménopausique

2. les patientes traitées par un traitement anti-ostéoporotique autre que les BP (SERM, dénosumab, ranélate de strontium) au cours d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique,
3. les patientes préalablement traitées par tériparatide avant une séquence par BP (Figure 2).

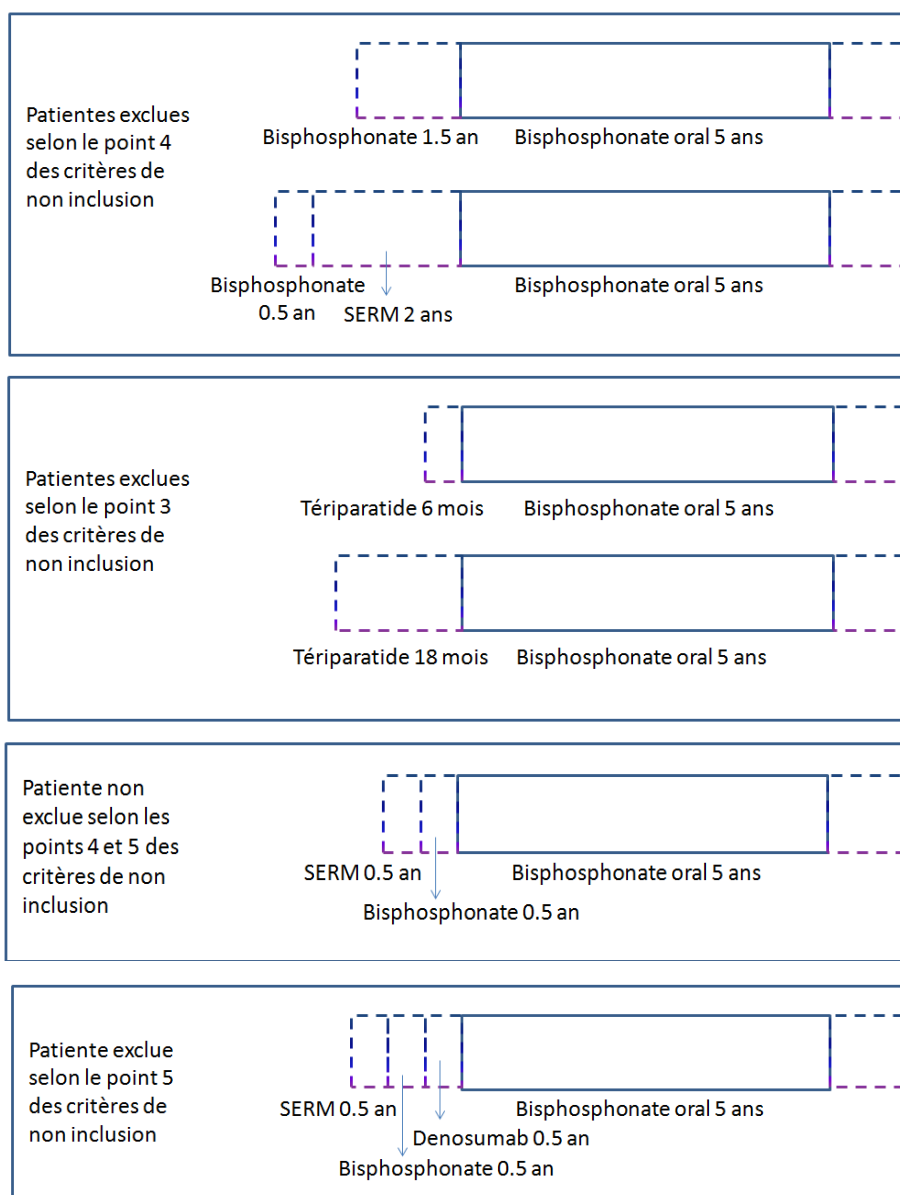
Le nombre de patientes exclues pour les deux raisons précédentes était de 90 patientes.

4. les patientes préalablement traitées par  $\geq 1$  traitement anti-ostéoporotique pour une durée  $> 1$  an avant une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par un BP,
5. les patientes préalablement traitées par  $> 2$  traitements anti-ostéoporotiques quelle que soit la durée.

L'objectif de ces deux derniers critères était d'obtenir une population homogène et d'éviter un nombre trop important et/ou une durée trop conséquente de ces

traitements prodigués avant une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique. Au total, 522 autres patientes ne remplissaient pas les critères d'inclusion ou de non inclusion numérotés 4 et 5 (Figure 2).

Figure 2. Exemples de patientes incluables et de patientes non incluables dans l'étude en raison des points 3, 4 et 5 des critères de non inclusion sus cités.



6. les patientes n'ayant pas bénéficié d'une consultation de réévaluation de leur traitement à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, afin de décider de la prescription d'une poursuite d'un traitement ou de la réalisation d'une fenêtre thérapeutique : 12 patientes supplémentaires étaient exclues pour cette raison.

Au total, 183 patientes étaient incluses dans notre étude.

## D. Suivi après la consultation de réévaluation

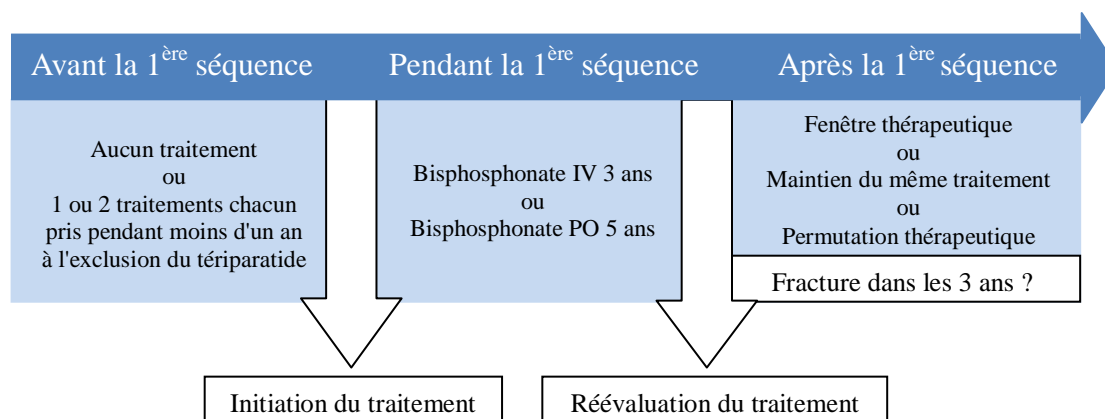
Les fractures incidentes après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique étaient colligées pendant une durée de 3 ans. La durée de suivi minimal requise était de 6 mois. Lorsque le suivi disponible après réévaluation était < 6 mois, il était jugé insuffisant pour étudier la survenue de fracture. Ceci concernait 17 patientes. La date d'arrêt de recueil des informations était soit la date de survenue d'une fracture, soit la date de décès, soit la date de la fin de recueil des données pour cette étude (le 31/12/2014).

Ces fractures devaient être notifiées dans un courrier de consultation durant le suivi. Il s'agissait de fractures cliniques par fragilité osseuse le plus souvent rapportées par les patientes. Elles étaient parfois confirmées par une imagerie (radiographie, TDM, IRM, scintigraphie) réalisée en raison d'une suspicion de fracture clinique, ou par un compte rendu opératoire. Il n'y avait pas de réalisation systématique d'une imagerie de confirmation chez les patientes de notre étude.

## E. Schéma de l'étude et flow chart

Le schéma de l'étude selon les éléments décrits ci-dessus, avant, pendant et après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, est précisé dans la Figure 3.

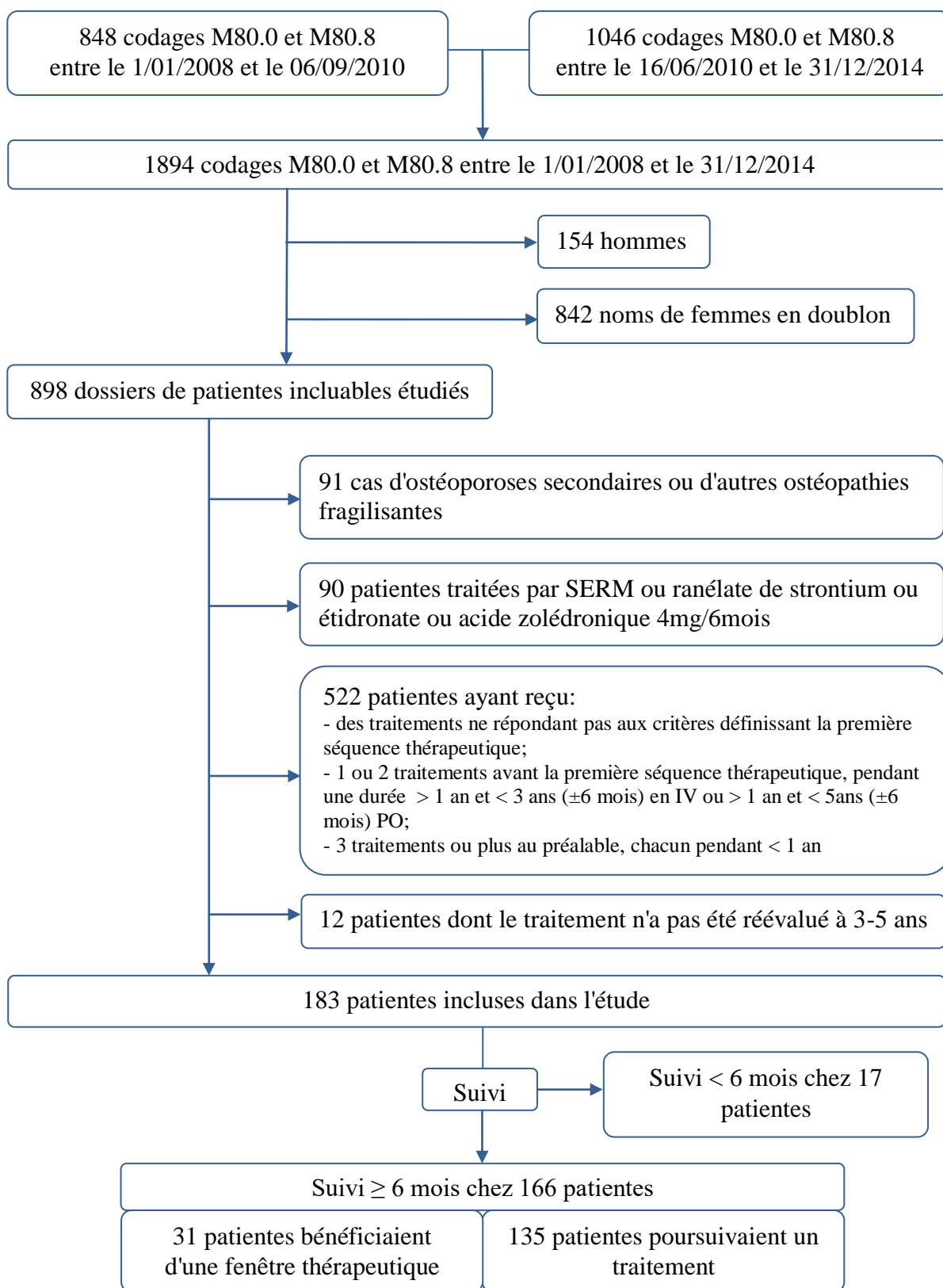
Figure 3. Déroulement de l'étude avant, pendant et après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique



IV : intraveineux, PO : per os

Le flow chart de notre étude est présenté dans la Figure 4.

Figure 4. Flow chart



IV : intraveineux, PO : per os, SERM : modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes

## II. Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

- les caractéristiques cliniques et démographiques : date de naissance, âge en début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, âge en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, antécédent de pathologie chronique d'organe ou de néoplasie, indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge (Annexe 2), carence en 25-OH-vitamine D en début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, supplémentation en 25-OH-vitamine D seule, supplémentation calcique seule, supplémentation vitamino-calcique;
- les facteurs de risque d'ostéoporose : indice de masse corporelle (IMC) < 19 kg/m<sup>2</sup>, ménopause précoce (< 40 ans), antécédent de prise d'un traitement hormonal de la ménopause (THM), antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse, tabagisme actif en début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, consommation excessive d'alcool (définie par une consommation supérieure au seuil de consommation responsable décrit par l'OMS, soit 14 unités d'alcool par semaine ou 2 unités par jour), hyperthyroïdie, corticothérapie au long cours ( $\geq 7,5$  mg/j d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois), polyarthrite rhumatoïde;
- la prise d'un traitement anti-ostéoporotique avant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, et le motif de sa suspension;
- le traitement reçu pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique et sa durée;
- les résultats des mesures de DMO au début et à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, avec les valeurs brutes (g/cm<sup>2</sup>) et les résultats des T-scores en déviations standard;
- la survenue d'une fracture par fragilité osseuse pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique;
- le choix du médecin de proposer une fenêtre thérapeutique ou de poursuivre un traitement pour une seconde séquence thérapeutique, et la molécule choisie dans ce second cas;
- la survenue d'une fracture clinique par fragilité osseuse après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique et son délai de survenue;
- la durée du suivi disponible après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence.

### III. Critères d'évaluation

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la survenue de fractures par fragilité osseuse après la fin d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP tout particulièrement en fonction de la poursuite (maintien du même traitement ou permutation) ou de la suspension (fenêtre thérapeutique) du traitement anti-ostéoporotique.

Les facteurs prédictifs de la survenue de ces fractures ont par ailleurs été évalués : IMC, âge (fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique), antécédents de fractures par fragilité osseuse (avant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique), indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge (22), tabagisme actif, consommation éthylique chronique (actuelle ou antécédent), BP (per os ou IV), fracture incidente par fragilité osseuse (pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique), DMO en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique (selon le T-score et les variations des valeurs brutes), maintien ou suspension du traitement anti-ostéoporotique (à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique).

Les données densitométriques étaient étudiées afin d'évaluer leurs variations entre le début et la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.

Enfin, la fréquence de réalisation d'une fenêtre thérapeutique était étudiée sur deux périodes : avant 2012 et après 2012. Ces deux périodes étaient choisies en raison de la parution officielle en 2012 de l'actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'OPM (3), qui comportent un accord professionnel proposant la réalisation d'une fenêtre thérapeutique sous certaines conditions.

## IV. Outils statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel StatView (version 5).

Pour les statistiques descriptives :

- les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages;
- les variables quantitatives sont décrites en moyennes et écart-types, ou en médiane et valeurs extrêmes.

Pour les analyses comparatives :

- les variables qualitatives ont été comparées par le test de Chi<sup>2</sup> sur la base d'un tableau de contingence ou par le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles pour autoriser l'utilisation du Chi<sup>2</sup>;
- les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student;
- une analyse de covariance a été effectuée par le test d'ANCOVA pour comparer en multivarié plusieurs variables quantitatives;
- pour tester le lien entre chaque variable expliquée dépendante et les variables explicatives, une régression logistique univariée a été réalisée.

Les courbes de survie sans fracture ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées par le test du log-rank. L'analyse a été réalisée sans censure. Le modèle de Cox a été utilisé pour apprécier le Hazard ratio (HR) de survenue d'une fracture pendant la période de suivi.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

## RESULTATS

### I. Au début de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Cette étude a concerné 183 patientes ayant débuté leur 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP entre janvier 1997 et novembre 2012.

L'âge moyen de ces patientes était de 61,8 ( $\pm$ 8,7) ans, avec un IMC moyen de 23,4 ( $\pm$ 5,0) kg/m<sup>2</sup>. Parmi les comorbidités les plus fréquentes on retrouvait l'existence d'une néoplasie chez 30% des patientes (Tableau 1).

L'étude des facteurs de risque d'ostéoporose mettait en évidence un antécédent de fracture par fragilité osseuse pour la moitié des patientes (n=92). L'âge moyen à la ménopause était de 48,2 ( $\pm$ 5,9) ans, avec une ménopause précoce chez 8 patientes. On notait une carence en vitamine D initiale (< 30 ng/mL) chez 88 patientes (Tableau 1).

Dix-neuf patientes avaient bénéficié, avant la 1<sup>ère</sup> séquence, d'un ou de deux traitements à visée anti-ostéoporotique. Chez les patientes n'ayant reçu qu'un seul traitement auparavant, celui-ci était le plus souvent un BP, (n=11), suivi par un SERM (n=5), et par le ranélate de strontium (n=1). Enfin, 2 patientes avaient reçu 2 traitements, chacun pendant moins d'un an. Les raisons de l'arrêt de ces traitements avant la fin d'une séquence thérapeutique complète n'étaient connues que chez 10 patientes. Dans 7 cas sur les 10, il s'agissait alors d'une intolérance au traitement.

Nous disposions des données concernant 161 DMO en début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique : ostéoporose (69%, n=112), ostéopénie (30%, n=48), normale (1%, n=1). Les valeurs densitométriques par site sont précisées dans la Figure 1.



**Tableau 1. Caractéristiques des patientes au début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**

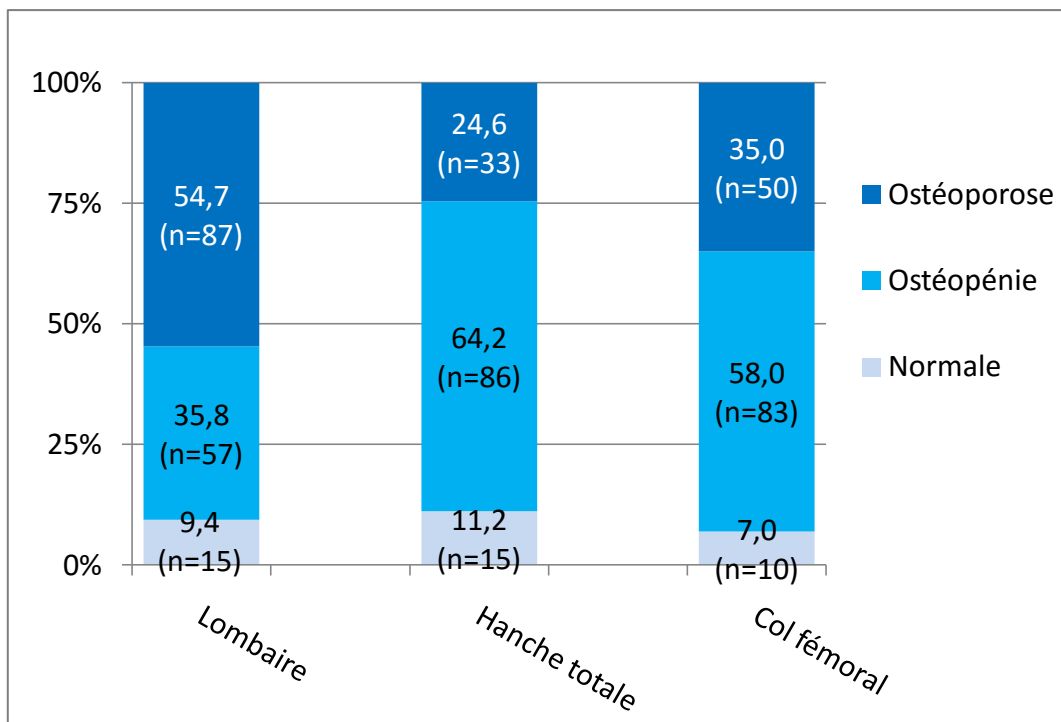
	Nombre de patientes évaluées	Résultat
<b>Total</b>	183	
<b>Age (année), moyenne (écart type)</b>	183	61,8 (8,7)
<b>Poids (kg), moyenne (écart type)</b>	165	59,3 (12,4)
<b>Taille (centimètre), moyenne (écart type)</b>	165	159,1 (7,2)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), moyenne (écart type)</b>	165	23,4 (5,0)
<b>Antécédents principaux, n (%)</b>		
Néoplasiques	183	53 (30,0)
Cardio-vasculaires*	183	10 (5,5)
Hyperthyroïdie	183	7 (3,8)
Diabète (type 2)	183	6 (3,3)
BPCO	183	4 (2,2)
Polyarthrite rhumatoïde	183	3 (1,6)
Syndrome parkinsonien	183	3 (1,6)
IRC sévère ou terminale	183	2 (1,1)
Démence	183	2 (1,1)
Cirrhose	183	1 (0,5)
<b>ATCD personnel d'au moins une fracture à faible cinétique n (%)</b>	183	93 (50,8)
Tabagisme actif non sevré, n (%)	161	19 (11,8)
Consommation excessive d'alcool**, n (%)	161	5 (3,1)
Corticothérapie actuelle per os, n (%)	183	12 (6,6)
Supplémentation vitaminique D seule, n (%)	179	79 (44,1)
Supplémentation calcique seule, n (%)	179	2 (1,1)
Supplémentation vitamino-calcique, n (%)	179	71 (39,6)
Taux de vitamine D < 30 ng/mL, n (%)	145	88 (60,1)
<b>DMO, n (%)</b>	161	
Ostéoporose: T-score ≤ -2.5		112 (69,0)
Ostéopénie: -2.5 < T-score ≤ -1		48 (30,0)
Normale: T-score > -1		1 (1,0)

IMC : indice de masse corporelle, BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive, ATCD : antécédent, DMO : densitométrie osseuse globale, DS : déviation standard

\* Cardio-vasculaires : au moins un antécédent parmi accident vasculaire cérébral, sténose des troncs supra-aortiques, artérite oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde, coronaropathie.

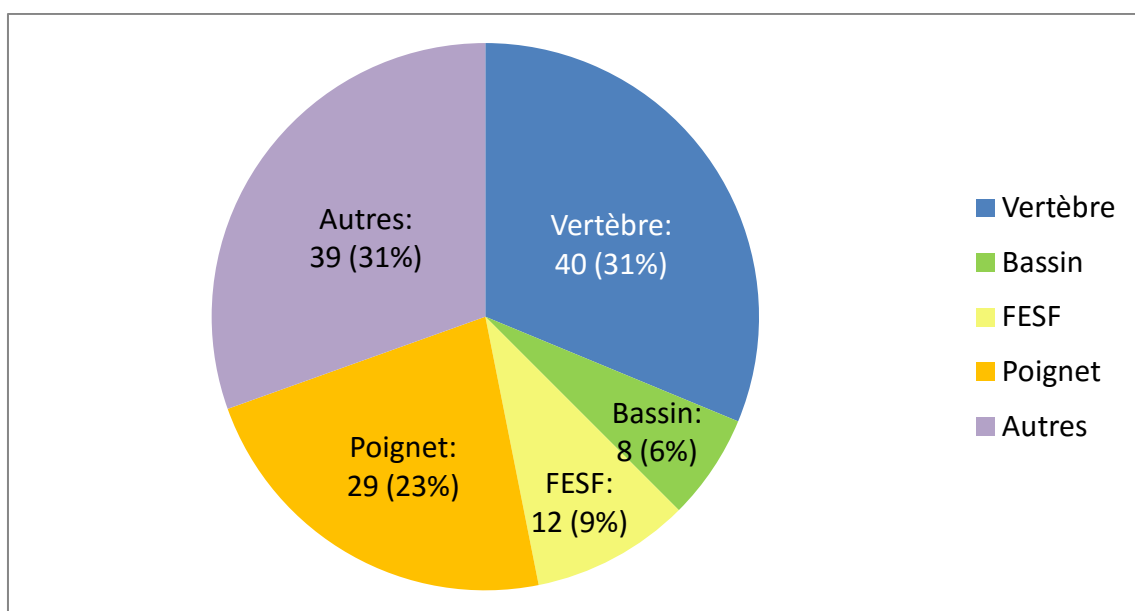
\*\* Consommation excessive d'alcool : consommation supérieure au seuil défini par l'OMS pour une consommation responsable de 14 unités d'alcool par semaine pour une femme (2 unités d'alcool par jour)

**Figure 1. Catégories densitométriques par site en début de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**



93 patientes avaient présenté au moins une fracture par fragilité osseuse, avec un total de 128 fractures, dont : 40 fractures vertébrales (31%), 8 fractures du bassin (6%), et 12 FESF (9%) (Figure 2).

**Figure 2. Fractures prévalentes au début de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique : 128 fractures, n (%), chez 93 patientes**



FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur

## II. Pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

### A. Durée de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Parmi les 183 patientes, 163 ont bénéficié d'un traitement par BP oral pendant une durée moyenne de 58,8 ( $\pm 3,4$ ) mois. Les valeurs médianes, maximum et minimum sont indiquées dans le tableau 2, de même que les effectifs des patientes pour chaque BP oral. Les 20 autres patientes ont bénéficié du ZOL pour une durée moyenne de 36,5 ( $\pm 4,5$ ) mois.

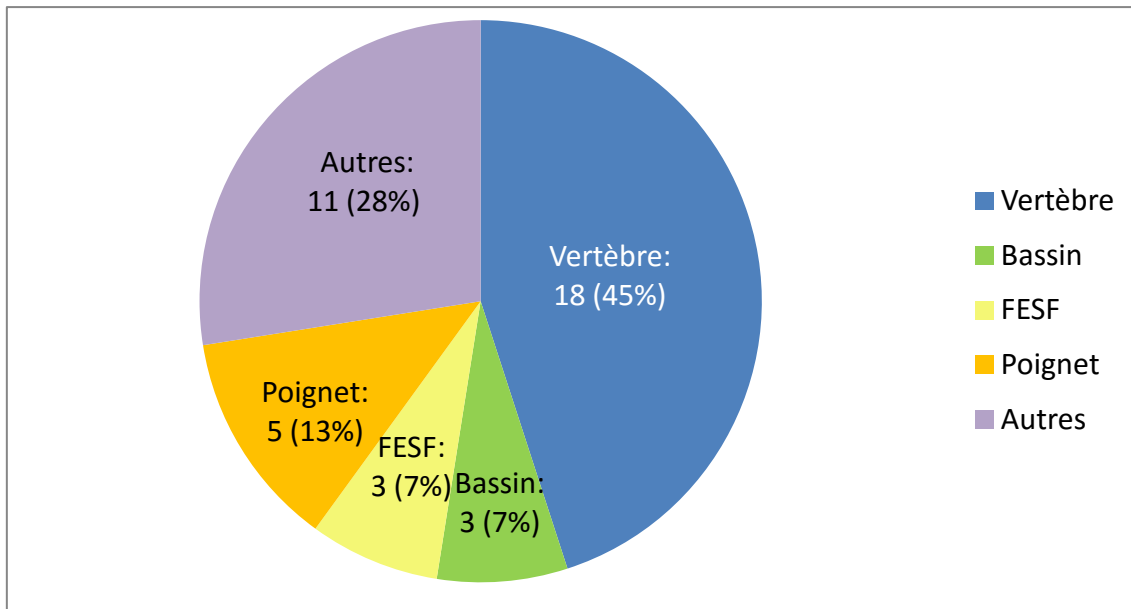
**Tableau 2. Traitements reçus pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique et leur durée**

Traitements	Effectifs n (%)	Durée de la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique (mois) médiane (min-max)
Alendronate	81 (44)	60 (54-66)
Riséronate	73 (40)	57 (54-67)
Ibandronate	9 (5)	56 (52-60)
Tous les bisphosphonates oraux	163 (89)	59 (52-67)
Acide zolédronique	20 (11)	36 (30-49)
Total	183 (100)	57 (30-67)

### B. Données descriptives concernant les fractures incidentes pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Durant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, 32 patientes ont présenté une ou plusieurs fractures cliniques par fragilité osseuse, pour un total de 40 fractures. Près de la moitié de ces fractures cliniques était de localisation vertébrale (Figure 3).

**Figure 3. Fractures cliniques incidentes pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique : 40 fractures n (%), chez 32 patientes**



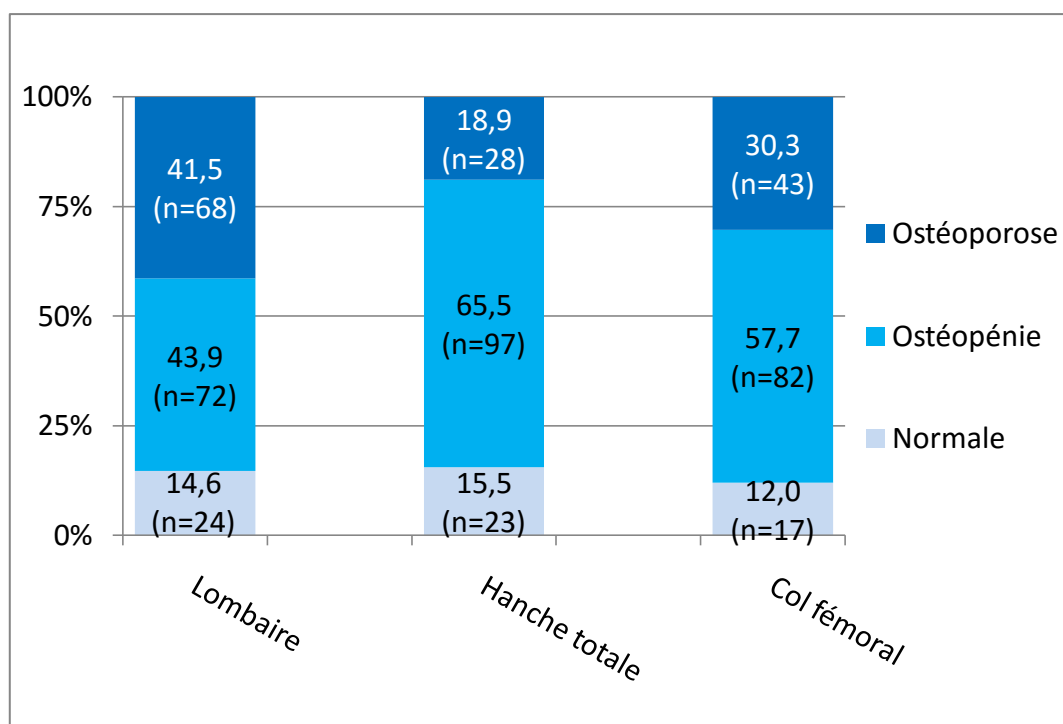
FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur

### III. A la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

#### A. Données descriptives des DMO en T-score

Des données densitométriques globales étaient disponibles en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique chez 165 patientes : ostéoporose (n=92, 55,8%), ostéopénie (n=66, 40,0%), normale (n=7, 4,2%). Les catégories densitométriques à chaque site sont précisées dans la Figure 4.

**Figure 4. Catégories densitométriques par site (en %) à la fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**



## B. Evolution des catégories densitométriques entre le début et la fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

La comparaison des DMO entre le début et la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique a pu être effectuée chez 152 patientes. La variation du taux de patientes ayant une DMO ostéoporotique était significative, passant de 69,7% à 53,9% ( $p < 0,0001$ ). Le taux de patientes ayant une ostéopénie variait aussi de façon significative entre le début et la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, passant de 29,6% à 42,1% ( $p < 0,0001$ ).

## C. Décision de poursuite d'un traitement ou de réalisation d'une fenêtre thérapeutique

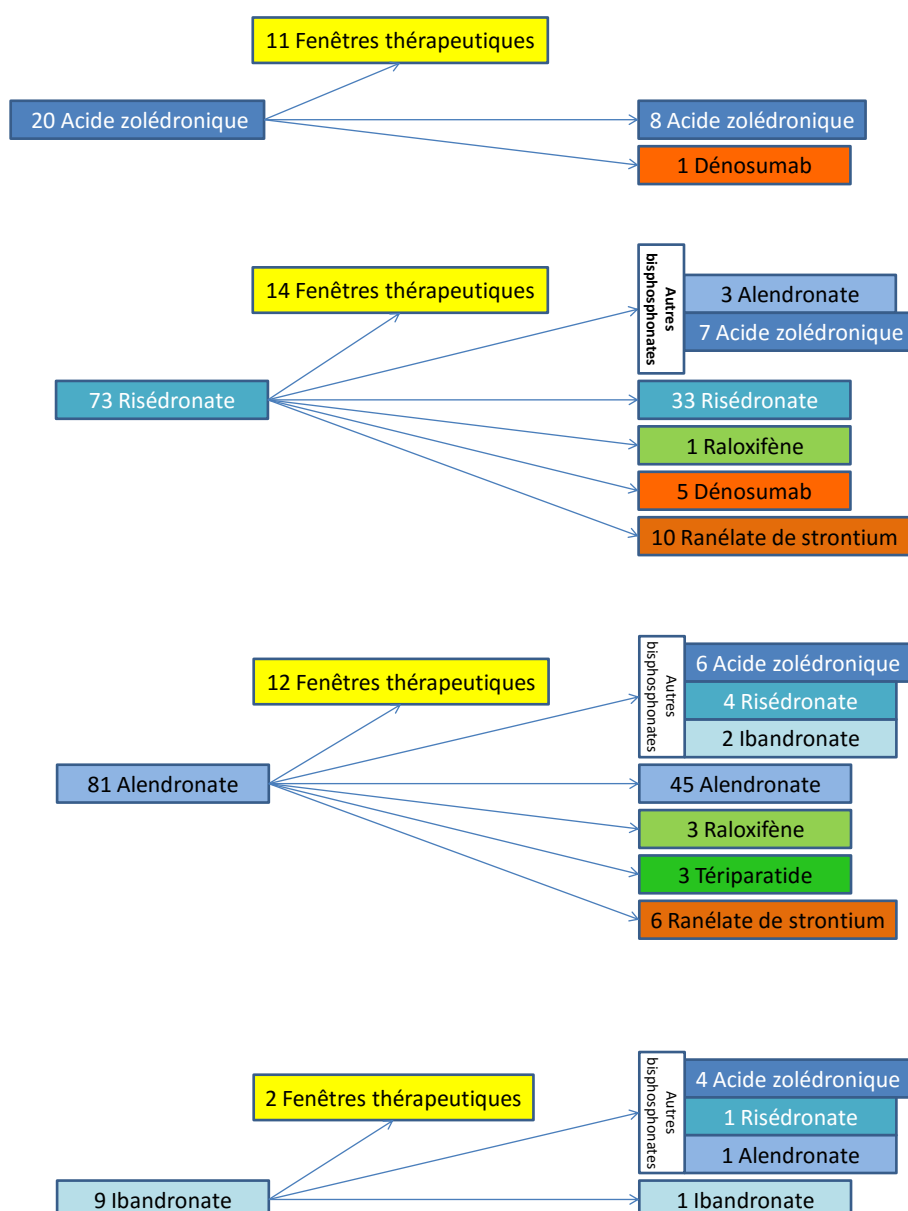
L'âge moyen des patientes lors de la consultation de réévaluation en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique était de 66,5 ( $\pm 8,7$ ) ans.

Il était décidé de réaliser une fenêtre thérapeutique chez 39 patientes (21,3%), tandis qu'un traitement anti-ostéoporotique était poursuivi chez 144 patientes (78,7%), dont :

- 83/144 patientes (45,4%) maintenaient le même traitement,
- 61/144 patientes (33,3%) changeaient de traitement anti-ostéoporotique.

Le devenir des patientes est résumé dans la Figure 5, selon la molécule reçue pendant 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.

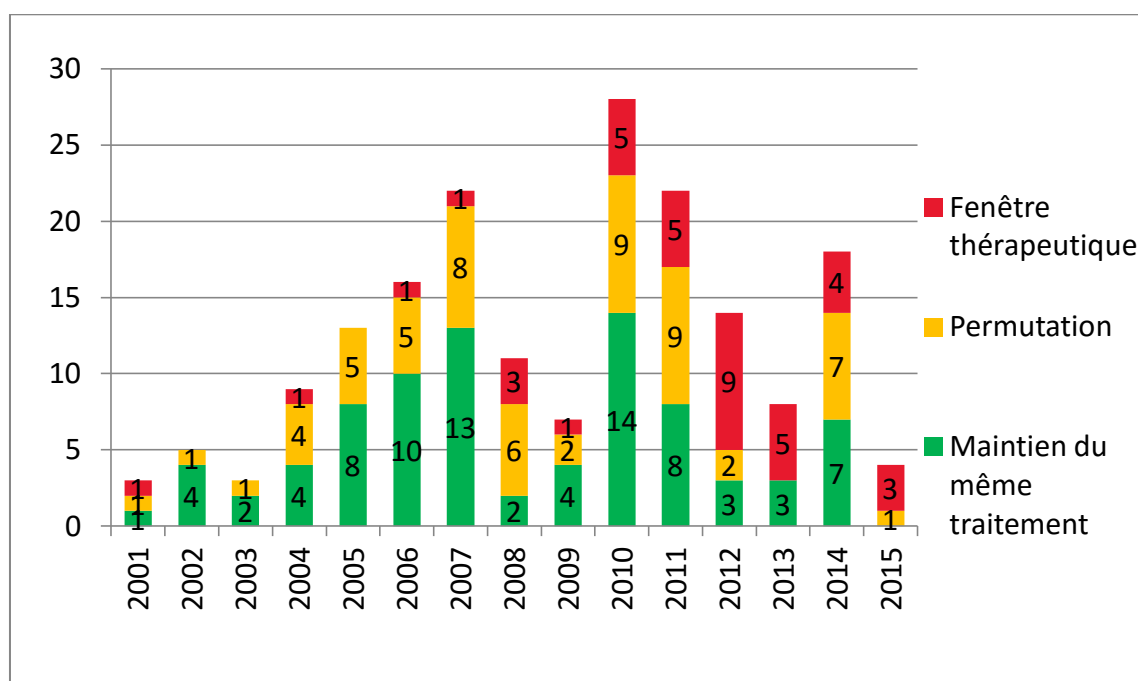
**Figure 5. Décisions prises à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique selon le traitement déjà reçu**



## D. Diagramme des décisions prises à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique selon l'année de la réévaluation

Les 183 patientes ont bénéficié d'une réévaluation en consultation entre 2001 et 2015. Les décisions prises sont exposées dans la Figure 6.

**Figure 6.** Diagramme des décisions prises à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique selon l'année de la réévaluation



Les effectifs cumulés des fenêtres thérapeutiques décidées de 2001 à 2011 étaient de 18 sur 139 réévaluations, soit 13%. Entre 2012 et 2015 en revanche, 21 fenêtres thérapeutiques ont été proposées sur les 44 réévaluations, soit environ la moitié des patientes (48%). La fréquence de proposition de réalisation d'une fenêtre thérapeutique était significativement supérieure de 2012 à 2015 comparativement à la période de 2001 à 2011 ( $p < 0,001$ ).

## E. Comparaison des 2 groupes de patientes : fenêtre thérapeutique versus poursuite d'un traitement

Cette analyse a été effectuée après exclusion de 17 patientes sur les 183 incluses, en raison de leur suivi après réévaluation < 6 mois. Notre analyse portait donc sur 166 patientes, réparties en 31 patientes dans le groupe "fenêtre" et 135 patientes dans le groupe "poursuite".

L'âge moyen dans les deux groupes ne différait pas de façon significative : 66,8 ( $\pm 8,8$ ) ans dans le groupe "poursuite" versus 64,2 ( $\pm 6,3$ ) ans dans le groupe "fenêtre" ( $p=0,123$ ).

Il existait une différence significative entre les deux groupes concernant la modalité de prise du traitement (per os versus IV) avant réévaluation. En effet, dans le groupe "fenêtre", 77,4% des patientes ( $n=24$ ) avaient reçu un traitement per os, contre 94,1% des patientes ( $n=127$ ) dans le groupe "poursuite" ( $p=0,004$ ).

Par ailleurs, les taux de patientes ayant une DMO ostéoporotique et ostéopénique en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique différaient de façon significative entre les deux groupes :

- 61,8% des patientes du groupe "poursuite" ( $n=76/135$ ) avaient une DMO ostéoporotique, contre 35,7% des patientes du groupe "fenêtre" ( $n=10/31$ ) ( $p=0,012$ );
- 57,2% des patientes du groupe "fenêtre" ( $n=16/31$ ) avaient une DMO ostéopénique, contre 35,0% des patientes du groupe "poursuite" ( $n=43/135$ ) ( $p=0,038$ ).

L'IMC moyen différait de façon significative entre les deux groupes. Il était en moyenne à 21,5 ( $\pm 4,2$ )  $\text{kg/m}^2$  dans le groupe "fenêtre", et à 23,9 ( $\pm 5,0$ )  $\text{kg/m}^2$  dans le groupe "poursuite" ( $p=0,018$ ).

On retrouvait la prise d'un traitement anti-ostéoporotique antérieur à celui de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique chez 22,6% des patientes du groupe "fenêtre" ( $n=7/31$ ), et chez seulement 8,2% des patientes du groupe "poursuite" ( $n=11/135$ ) ( $p=0,020$ ).



Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres paramètres étudiés (Tableau 3).

**Tableau 3. Comparaison des patientes bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique versus poursuite d'un traitement**

	Fenêtre thérapeutique	Poursuite d'un traitement	p
<b>Total</b>	31	135	
Age à la réévaluation (années), moyenne (écart type)	64,2 (6,3)	66,8 (8,8)	0,123
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (écart type)	N=29 21,5 (4,2)	N= 122 23,9 (5,0)	0,018
Indice de comorbidités de Charlson pondéré par l'âge, moyenne (écart type)	3,0 (1,7)	3,2 (1,7)	0,557
Traitement anti-ostéoporotique antérieur, n (%)	7 (22,6)	11 (8,2)	0,020
Fracture par fragilité osseuse avant la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)	16 (51,6)	67 (49,6)	0,842
Tabagisme actif non sévéré, n (%)	4 (12,9)	14 (10,4)	0,749
Consommation excessive d'alcool*, n (%)	1 (3,2)	4 (3,0)	1
Taux de vitamine D < 30ng/mL, n (%)	18 (58,1)	60 (44,4)	0,171
Traitement PO, n (%)	24 (77,4)	127 (94,1)	0,004
Fracture par fragilité osseuse pendant la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)	3 (9,7)	25 (18,5)	0,296
DMO en fin de 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)	N=28	N= 123	
Ostéoporose	10 (35,7)	76 (61,8)	0,012
Ostéopénie	16 (57,2)	43 (35,0)	0,038
Normale	2 (7,1)	4 (3,2)	0,312

IMC : indice de masse corporelle, PO : per os, DMO : densitométrie osseuse.

\* Consommation excessive d'alcool : consommation supérieure au seuil défini par l'OMS pour une consommation responsable de 14 unités d'alcool par semaine pour une femme (2 unités d'alcool par jour)

## IV. Suivi après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

### A. Perdues de vue et suivi maximal sans fracture

Nous disposons d'un suivi compris entre 6 et 36 mois après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique pour les 166 patientes prises en compte dans l'analyse.

Aucun décès n'a été signalé durant le suivi.

La distribution des profils de suivi des patientes est précisée dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Distribution des profils de suivi des patientes après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**

	Fenêtre thérapeutique	Poursuite d'un traitement
Fracture durant le suivi, n (%)	5 (16,1)	16 (11,9)
Suivi < 3 ans sans fracture, n (%)	12 (38,7)	27 (20,0)
Suivi jusqu'à 3 ans sans fracture, n (%)	14 (45,2)	92 (68,1)
Total	31	135

Le suivi était disponible jusqu'à 3 ans sans fracture pour 106/166 patientes, soit chez 45,2% des patientes bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique (n=14), et chez 68,1% des patientes poursuivant un traitement (n=92).

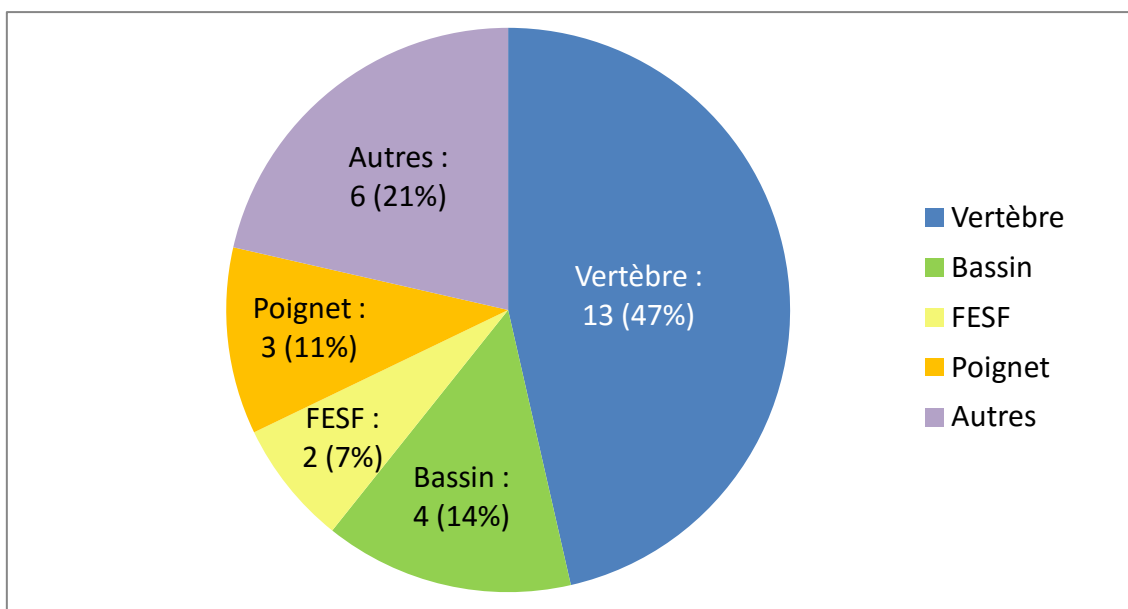
## B. Incidence fracturaire après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Il est survenu une ou plusieurs nouvelles fractures cliniques chez 21 patientes, (total de 28 fractures), réparties en 5 patientes fracturées parmi les 31 patientes du groupe "fenêtre thérapeutique" (16,1%), et 16 patientes fracturées parmi les 135 patientes du groupe "poursuite" (11,9%).

## C. Localisation des fractures incidentes après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Environ la moitié de ces fractures était des fractures vertébrales (47%, n=13). Les autres fractures sévères étaient localisées au bassin (n=4) et à l'extrémité supérieure du fémur (n=2). Les fractures non sévères étaient des fractures du poignet (n=3), d'une côte (n=2), du pied (en dehors des orteils) (n=2), de la fibula (n=1), ou de la clavicule (n=1) (Figure 7).

**Figure 7. Fractures incidentes après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique : 28 fractures n (%), chez 21 patientes**



FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur

La distribution des fractures par site est précisée dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Distribution des fractures incidentes après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique selon la réalisation d'une fenêtre thérapeutique ou la poursuite d'un traitement**

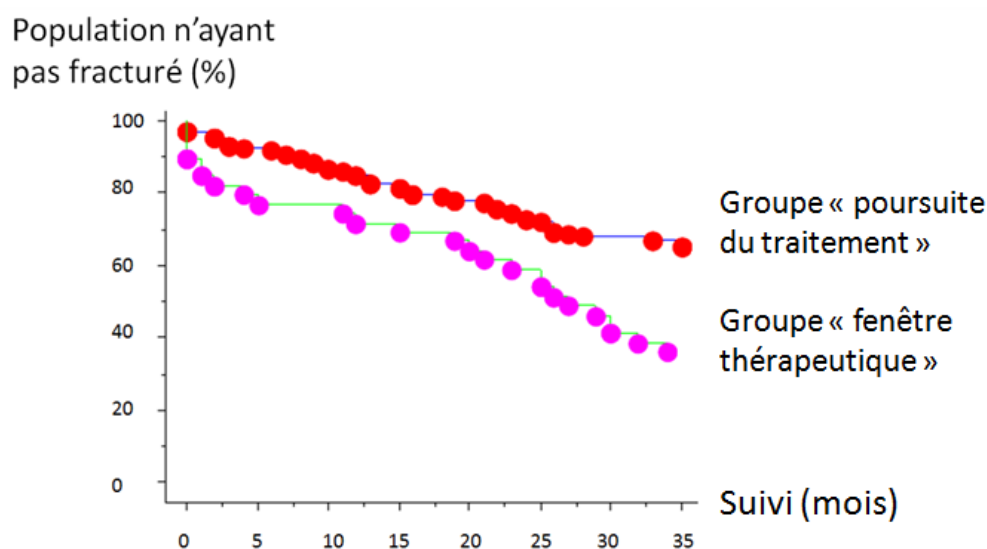
	Fenêtre thérapeutique	Poursuite d'un traitement
<b>Vertèbre, n (%)</b>	3 (42,9)	10 (47,6)
<b>Bassin, n (%)</b>	1 (14,2)	3 (14,3)
<b>FESF, n (%)</b>	0	2 (9,5)
<b>Poignet, n (%)</b>	0	3 (14,3)
<b>Autres, n (%)</b>	3 (42,9)	3 (14,3)
<b>Dont : n (%)</b>		
Côte	0	2 (9,5)
Pied	1 (14,3)	1 (4,8)
Fibula	1 (14,3)	0
Clavicule	1 (14,3)	0
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>21</b>

FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur

## D. Courbes de survie sans fracture

Nous avons comparé les courbes de survie sans fracture des 2 groupes (Figure 8). Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes "poursuite" et "fenêtre" : les patientes du groupe "poursuite" avaient une survie sans fracture supérieure à celle des patientes du groupe "fenêtre" (log-rank  $p=0,0006$ ).

**Figure 8. Courbes de survie sans fracture après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, chez les patientes poursuivant le traitement et chez celles bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique, sans censure**



Après ajustement sur l'ostéoporose densitométrique en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, et sur la survenue de fracture pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, le HR de survenue d'une nouvelle fracture clinique par fragilité osseuse chez les patientes ayant bénéficié d'une fenêtre thérapeutique était de 1,40 [IC 95% : 1,12-1,60] ( $p=0,0095$ ) comparativement à la poursuite d'un traitement.

## E. Recherche des facteurs de risque de fracture après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique

Nous avons comparé le groupe de patientes ayant présenté au moins une fracture après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique au groupe de patientes n'ayant pas présenté de fracture après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.

Le seul critère qui différait significativement entre le groupe "fracture" et le groupe "pas de fracture" était celui de l'âge à la réévaluation. Dans le groupe "fracture", l'âge moyen était de 71,2 ( $\pm 7,1$ ) ans alors que dans le groupe "pas de fracture", il était de 65,7 ( $\pm 8,4$ ) ans ( $p=0,002$ ). Par régression logistique, il a été mis en évidence que chaque année d'âge supplémentaire augmentait de 7% le risque de survenue d'une nouvelle fracture après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique : Odds ratio (OR) = 1,073 [IC 95% : 1,017-1,133] ( $p=0,0107$ ).

Le résultat concernant l'indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge était à la limite de la significativité : il était de 3,9 ( $\pm 2,0$ ) dans le groupe "fracture", versus 3,03 ( $\pm 1,7$ ) dans le groupe "pas de fracture" ( $p=0,076$ ).

Le fait d'avoir présenté une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse avant ou pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique n'était pas significativement associé à la survenue de fracture ultérieure ( $p=0,102$  et  $p=0,363$  respectivement). Les autres critères étudiés (IMC, tabagisme actif, consommation éthylique excessive, traitement par BP per os, ostéoporose densitométrique à la fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique ou encore fenêtre thérapeutique versus maintien du traitement) ne différaient pas significativement entre les deux groupes (Tableau 6).

**Tableau 6. Recherche de facteurs de risque de fracture après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique.**

	Patientes ayant fracturé après la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique	Patientes n'ayant pas fracturé après la 1 <sup>ère</sup> séquence thérapeutique	p
<b>Total</b>	21	145	
<b>Age à la réévaluation, (années) moyenne (écart type)</b>	71,2 (7,1)	65,7 (8,4)	0,002
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), moyenne (écart type)</b>	N*=18 22,6 (3,7)	N*=133 23,55 (3,7)	0,339
<b>Fracture par fragilité osseuse avant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)</b>	14 (66,7)	69 (47,6)	0,102
<b>Indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge, moyenne (écart type)</b>	3,9 (2,0)	3,03 (1,7)	0,076
<b>Tabagisme actif non sevré, n (%)</b>	N*=14 2 (14,2)	N*=131 16 (12,2)	0,915
<b>Consommation excessive d'alcool**, n (%)</b>	N*=14 1 (7,1)	N*=131 4 (3,1)	0,496
<b>Traitement PO, n (%)</b>	19 (90,5)	132 (91,0)	1
<b>Fracture par fragilité osseuse pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)</b>	5 (23,8)	23 (15,9)	0,363
<b>Ostéoporose densitométrique en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, n (%)</b>	N*=19 11 (57,9)	N*=132 75 (56,8)	0,703
<b>Patientes ayant bénéficié d'une fenêtre thérapeutique, n (%)</b>	5 (23,8)	26 (17,9)	0,518

IMC : indice de masse corporelle, PO: per os.

\* N : nombre de patientes pour lesquelles nous disposons des données.

\*\* Consommation excessive d'alcool : consommation supérieure au seuil défini par l'OMS pour une consommation responsable de 14 unités d'alcool par semaine pour une femme (2 unités d'alcool par jour).

## DISCUSSION

### I. Principaux résultats de notre étude

Cette étude de cohorte rétrospective a permis d'évaluer les fractures cliniques par fragilité osseuse survenant après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP. Dans le groupe "poursuite", 11,8% (16/135) des patientes avaient présenté une nouvelle fracture, contre 16,1% (5/31) dans le groupe "fenêtre". La survie sans fracture était supérieure dans le groupe "poursuite" comparativement au groupe "fenêtre" (log-rank  $p=0,0006$ ). Après ajustement sur la DMO ostéoporotique en fin de 1<sup>ère</sup> séquence et sur la survenue de fracture pendant la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, le risque de survenue d'une nouvelle fracture par fragilité osseuse dans les 3 ans était augmenté de 40% en cas de réalisation d'une fenêtre thérapeutique.

Parmi les facteurs prédictifs de la survenue d'une nouvelle fracture, seul l'âge était statistiquement significatif ( $p=0,002$ ) tandis que l'indice de comorbidités de Charlson ajusté sur l'âge était à la limite de la significativité ( $p=0,076$ ).

### II. Données de la littérature

#### A. Incidence des fractures par fragilité osseuse après la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique et survie sans fracture

L'extension (13) de l'étude HORIZON (23) qui a inclus les patientes ayant reçu 3 ans de ZOL puis les a randomisées dans les groupes Z6 et Z3P3 a étudié l'incidence fracturaire dans les deux groupes pendant 3 ans de suivi. L'incidence des fractures vertébrales morphométriques était de 3,0% dans le groupe Z6 (poursuite), soit significativement différente de celle du groupe Z3P3 (fenêtre) où elle était de

6,2% (OR=0,51 [IC 95% : 0,26-0,95], p=0,035). L'incidence de l'ensemble des fractures cliniques n'était pas rapportée dans cette étude.

Dans l'étude FLEX (15), des patientes de l'étude FIT (24–26) qui avaient reçu une première séquence d'alendronate étaient randomisées en deux groupes : l'un recevait 5 années supplémentaires d'alendronate (poursuite), l'autre recevait un placebo (fenêtre) pendant 5 ans. L'incidence de l'ensemble des fractures cliniques était de 21,3% dans le groupe placebo (n=93). Dans le groupe ayant poursuivi l'alendronate elle était de 19,9% (n=132).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la survenue de la 1<sup>ère</sup> fracture clinique, ou de la 1<sup>ère</sup> fracture non vertébrale. Pour ce qui est des fractures vertébrales cliniques en revanche, 2,4% des patientes poursuivant l'alendronate présentaient au moins une fracture de ce type, contre 5,3% des patientes bénéficiant d'un placebo, soit un risque relatif à 0,45 [IC 95% : 0,24-0,85].

Ces deux études randomisées, réalisées en double aveugle contre placebo, avaient une conception bien différente de la nôtre. De plus, le suivi était plus long dans l'étude FLEX que dans notre étude (5 ans versus 3 ans). Ainsi la comparaison avec notre étude observationnelle est difficile même si nous retrouvons des éléments en faveur d'un sur risque fracturaire en cas de fenêtre thérapeutique.

A notre connaissance, une seule étude est comparable à la nôtre, celle d'Adams et al (27). C'est une étude de cohorte rétrospective dont le but était d'évaluer le risque fracturaire chez des patientes ayant reçu 3 ans de BP, selon la poursuite d'un traitement ou la réalisation d'une fenêtre thérapeutique pendant au moins 1 an. Parmi les 28 620 femmes incluses dans cette étude, 17 123 poursuivaient un BP, et 11 497 bénéficiaient d'une fenêtre thérapeutique pour les BP. La prise d'un autre traitement à visée osseuse avant ou pendant l'étude était autorisée. Comparativement au groupe poursuivant le traitement par BP, le groupe ayant bénéficié d'une fenêtre thérapeutique avait moins de comorbidités, un T-score initial plus élevé, moins de fractures, et un risque de chute inférieur. Après ajustement sur le risque de chute, sur les comorbidités, et sur la prise d'autres traitements à visée osseuse, le HR de survenue d'une fracture chez les patientes



bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique était de 0,90 [IC 95% : 0,80-1,00] par rapport au groupe poursuivant un traitement. Il n'y avait donc pas de sur risque fracturaire lié à la réalisation d'une fenêtre thérapeutique.

Enfin, une autre étude est comparable à notre groupe "fenêtre", mais ne comportait pas de groupe "poursuite". C'est l'étude de Chiha et al (28), qui a porté sur une cohorte rétrospective de 209 patientes ayant bénéficié d'un traitement par BP puis d'une fenêtre thérapeutique pendant 4 ans. L'incidence fracturaire retrouvée était de 5,2%, soit bien inférieure à celle de notre étude dans le groupe bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique.

## **B. Facteurs prédictifs de la survenue d'une fracture après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique**

Plusieurs facteurs ont été identifiés dans la littérature comme étant prédictifs de la survenue d'une nouvelle fracture par fragilité osseuse : il s'agit de l'âge, de la DMO à la hanche, et des antécédents fracturaires. Ceci a été mis en évidence ou remis en question dans les études FLEX (16), HORIZON-PFT (13), et dans l'étude de Xu et al (29). En revanche, les comorbidités n'ont pas été démontrées comme associées à la survenue de fracture.

### **L'âge**

Dans une analyse post hoc de FLEX (16), l'âge des patientes à la fin de la séquence thérapeutique était prédictif de la survenue d'une fracture clinique dans la période de 1 à 5 ans de suivi sous placebo. Les patientes qui présentaient une fracture sous placebo avaient un âge moyen de 76,2 ans à la fin du traitement par alendronate, ce qui différait significativement de l'âge moyen des patientes qui ne fracturaient pas, s'élevant à 73,1 ans ( $p < 0,001$ ).

Dans l'extension de l'étude HORIZON (13), l'âge > 75 ans dans le groupe Z3P3 n'était pas retrouvé comme étant un facteur prédictif de la survenue de fracture.

Notre étude concorde avec le résultat de l'analyse post hoc de FLEX. La principale différence réside dans le fait que dans notre étude, c'est l'âge de toute la

population qui a été étudiée, quelle que soit l'option thérapeutique prise à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence par BP (fenêtre thérapeutique ou poursuite d'un traitement).

## La DMO à la hanche

Il ressortait de l'analyse post hoc de FLEX (16) que la DMO basse à la hanche au moment de l'arrêt de l'alendronate était un autre facteur prédictif de la survenue de fracture sous placebo. La comparaison des patientes appartenant au tertile de masse osseuse au col fémoral le plus bas, avec les patientes des 2 tertiles supérieurs, retrouvait un HR de fracture dans les 5 ans suivants à 2,17 [IC 95% : 1,38-3,41]. Il en était de même pour la masse osseuse à la hanche totale : le tertile de masse osseuse la plus basse avait un HR de fracture dans les 5 ans à 1,87 [IC 95% : 1,20-2,92] comparativement aux deux tertiles supérieurs.

En ce qui concerne le ZOL, une extension de l'étude HORIZON (13) a recherché les facteurs prédictifs d'une nouvelle fracture chez les patientes du groupe Z3P3. Il en ressortait que la survenue d'une fracture vertébrale morphométrique dans les 3 ans était associée à un T-score au col fémoral et à la hanche totale < -2,5, avec des OR respectivement à 3,3 [IC 95% : 1,4-8] et 4,0 [IC 95% : 1,8-8,9].

L'étude de 2016 de Xu et al (29), portait sur 208 patientes suivies pendant une fenêtre thérapeutique après traitement par alendronate ou risédronate. L'objectif était de rechercher les déterminants de la variation de la DMO et de la survenue de fracture pendant la fenêtre thérapeutique. Il a été mis en évidence que la DMO diminuait de façon significative à la hanche totale pendant toute la durée de la fenêtre thérapeutique, alors que la DMO au col fémoral et au site lombaire diminuaient seulement après 2 ans de fenêtre thérapeutique. Cette diminution densitométrique était associée au BMI calculé au début de la fenêtre thérapeutique et à la variation pondérale pendant la fenêtre thérapeutique. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les DMO des patientes qui fracturaient et celles des patientes qui ne fracturaient pas pendant la fenêtre thérapeutique.

## Les antécédents fracturaires

Dans une analyse post hoc (30) de FLEX (16), Black et al ont recherché une association entre les antécédents de fracture par fragilité osseuse, avant ou pendant

le traitement anti-ostéoporotique, et la survenue d'une fracture après la fin de la séquence thérapeutique par alendronate. Pour cela, ils ont calculé le nombre de sujets nécessaires à traiter pour éviter une fracture vertébrale clinique, chez les sous-groupes de patientes classées en fonction de l'existence d'antécédent de fracture vertébrale, et de leur DMO. Il en est ressorti que le risque de fracture vertébrale clinique était plus élevé, et que le nombre de sujets nécessaires pour éviter une telle fracture était plus bas en cas de T-score < -2,5 et en cas d'antécédent fracturaire vertébral au début de FLEX.

Dans l'étude HORIZON (31), l'antécédent de fracture vertébrale avant traitement anti-ostéoporotique n'était pas identifié comme prédictif de la survenue d'une fracture vertébrale morphométrique sous placebo et après 3 ans de ZOL. En revanche, la survenue d'une fracture vertébrale pendant les 3 ans de traitement par ZOL était significativement associée à une récurrence fracturaire après traitement (OR=4.75, [IC 95% : 1,35-16,77]). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé ce facteur comme étant statistiquement associé à la survenue de fracture incidentes.

## Les comorbidités

A notre connaissance, il n'existe pas de données concernant l'association entre les comorbidités et la survenue de fracture après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique dans le cadre d'une OPM.

Il n'a pas été réalisé d'analyse recherchant une association entre la survenue de fracture ostéoporotique et l'indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge. L'indice de comorbidités de Charlson a été étudié par Lavelle et al (32) chez des patients ayant présenté une fracture vertébrale ostéoporotique, et reçus en consultation par un anesthésiste afin de décider d'une prise en charge médicale simple ou d'une vertébroplastie. Dans le groupe traité médicalement, il ressortait que l'indice de Charlson était prédictif de la mortalité.

Notre étude suggère que les comorbidités sont potentiellement associées à la survenue de fractures incidentes après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, mais nos résultats étaient à la limite de la significativité et nécessitent d'être répliqués dans d'autres études.

### III. Choix de réalisation d'une fenêtre thérapeutique

C'est à partir des données de FLEX et HORIZON que l'ASBMR a proposé un arbre décisionnel (9) orientant la conduite à tenir à la fin d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par 3 ans de BP IV ou 5 ans de BP oral dans l'OPM (Annexe 3). Le premier élément d'orientation est l'antécédent de fracture ostéoporotique avant ou pendant le traitement. En présence d'un tel antécédent et après réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement il est proposé de poursuivre un traitement anti-ostéoporotique. En l'absence d'antécédent fracturaire, il est recommandé de poursuivre un traitement si la DMO de contrôle est ostéoporotique à la hanche, ou si le risque fracturaire reste élevé. Outre l'existence de facteurs de risque de fracture et d'un FRAX au-delà du seuil d'intervention thérapeutique, le risque élevé de fracture est défini ici par l'âge avancé ( $\geq 70-75$  ans). Dans cet article, les auteurs rappellent pour finir que les éléments de preuve concernant l'établissement de ces recommandations sont limités.

Un article de Silverman et al (33) a souligné en 2015 les dérives liées à l'arrivée du concept de fenêtre thérapeutique avec les BP. Il y est estimé que poursuivre un traitement permettrait, pour chaque fracture fémorale atypique survenant chez des patientes à haut risque fracturaire, d'éviter 7 à 35 fractures vertébrales cliniques. Les auteurs insistent sur la nécessité de ne pas proposer systématiquement une fenêtre thérapeutique après la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, mais de stratifier avant tout le risque fracturaire.

## IV. Limites de notre étude

### A. Les biais

Le caractère monocentrique de notre étude engendre un biais de sélection. Les patientes sont reçues en consultation par des experts. Les résultats ne sont pas transposables à d'autres centres.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif de notre étude est à l'origine de plusieurs biais. Les pertes de vue (17 patientes avant la fin du 6<sup>ème</sup> mois de suivi, 39 patientes entre le 6<sup>ème</sup> et le 36<sup>ème</sup> mois) pouvaient générer un biais de classement et un biais de sélection. De plus, il existait des données manquantes. Nous n'étions ainsi pas en mesure de déterminer la catégorie densitométrique de 22 patientes au début de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique, ni de 18 patientes à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence. De même, des informations concernant certains facteurs de risques ostéoporotiques n'étaient pas connues chez toutes les patientes.

Un biais de mesure est engendré par l'absence de standardisation du diagnostic de fracture clinique par fragilité osseuse à l'inclusion de notre étude. En effet, la description de la survenue d'une fracture dans un courrier de consultation suffisait à retenir le diagnostic de fracture. Les critères diagnostiques pouvaient donc reposer sur le simple témoignage du patient, sur la confirmation par imagerie ou encore sur la détention d'un compte-rendu chirurgical.

Par ailleurs, la puissance de notre étude était limitée avec 166 patientes évaluables pour le suivi.

## CONCLUSION

Dans notre étude, les patientes qui ont bénéficié d'une fenêtre thérapeutique à la fin de la 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP avaient une incidence fracturaire de 16,1% dans les 3 ans suivants, contre 11,8% chez les patientes qui poursuivaient un traitement anti-ostéoporotique pendant la même période. La réalisation d'une fenêtre thérapeutique augmentait de 40% le risque de survenue d'une nouvelle fracture clinique.

Parmi les facteurs prédictifs de la survenue d'une nouvelle fracture, seul l'âge élevé était statistiquement significatif ( $p=0,002$ ) tandis que l'indice de Charlson (ajusté sur l'âge) était à la limite de la significativité ( $p=0,076$ ).

Nos résultats nécessitent d'être répliqués dans des travaux ultérieurs afin de définir des critères plus précis de proposition d'une fenêtre thérapeutique dans le but d'optimiser le rapport bénéfice-risque de la poursuite ou de la suspension d'un traitement anti-ostéoporotique en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP. Il existe pour cela, sous l'égide de la section os de la SFR, un projet d'étude de cohorte prospective multicentrique visant à inclure des patientes en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP, à les suivre pendant la poursuite d'un traitement ou d'une fenêtre thérapeutique, à recueillir les fractures incidentes, et à déterminer les facteurs prédictifs de la survenue de nouvelles fractures.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1991;1(2):114–7.
2. Bliuc D. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA*. 2009;301(5):513.
3. Briot K, Cortet B, Thomas T. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):304–313.
4. Université médicale virtuelle francophone. Item 56 : Ostéoporose - [Internet]. [cited 2016 May 1]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato4/site/html/cours.pdf>
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33.
6. Briot K, Maravic M, Roux C. Changes in number and incidence of hip fractures over 12years in France. *Bone*. 2015;81:131–7.
7. Actualités professionnelles: Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur? - [Internet]. [cited 2016 May 23]. Available from: <http://www.grio.org/documents/actualites-professionnelles-250-1454612636.pdf>
8. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis [Internet]. [cited 2016 May 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S000293439190512V>
9. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research: Managing osteoporosis patients on long term bisphosphonate. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16–35.
10. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: Osteonecrosis of the jaw: report from the international ONJ task force. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23.
11. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft, and Atypical Femur Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013;28(8):1729–37.

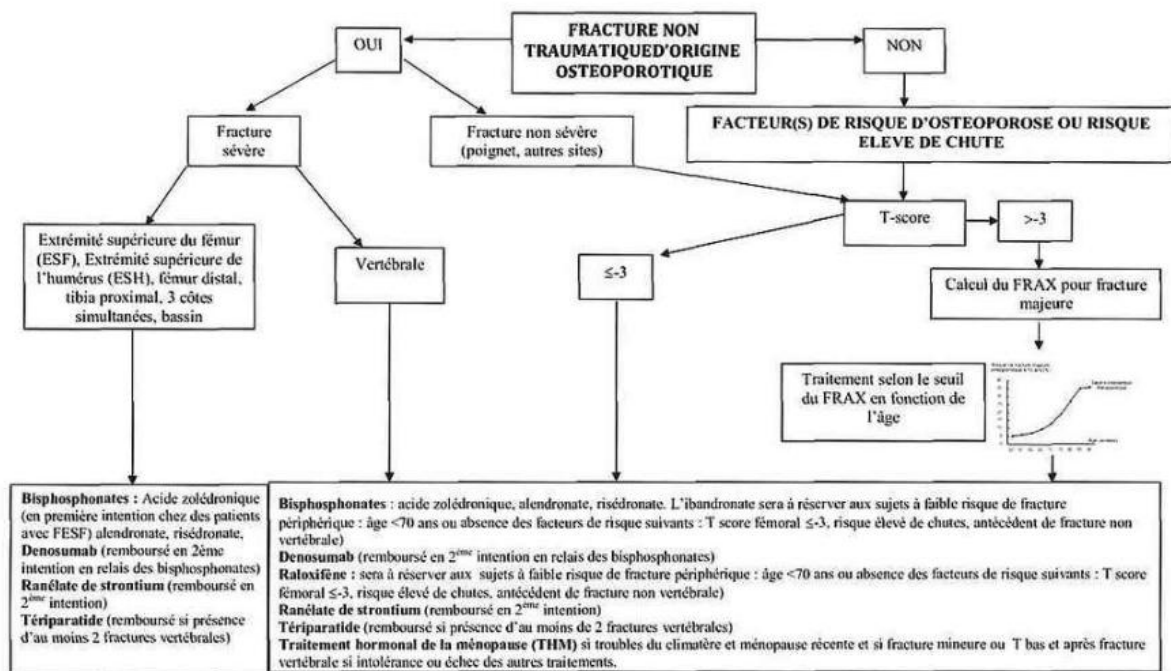
12. Recommandations de bonne pratique implants dentaires et bisphosphonates - [Internet]. [cited 2016 May 23]. Available from: <http://docplayer.fr/12609423-Recommandations-de-bonne-pratique-implants-dentaires-et-bisphosphonates.html>
13. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–54.
14. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–44.
15. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927.
16. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1126–34.
17. Jacques RM, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1627–34.
18. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1147–55.
19. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2016. [Epub ahead of print]
20. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2015;75:222–8.
21. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'ostéoporose : la HAS publie une synthèse à destination des professionnels de santé [Internet]. [cited 2016 May 28]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_437005/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-la-has-publie-une-synthese-a-destination-des-professionnels-de-sante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_437005/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-la-has-publie-une-synthese-a-destination-des-professionnels-de-sante)
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
23. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–54.



24. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, et al. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1993;3 Suppl 3:S29-39.
25. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*. 1996;348(9041):1535–41.
26. Cummings SR. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures Results From the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077.
27. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, et al. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk. *J Patient-Centered Res Rev*. 2015;2(2):101.
28. Chiha M, Myers L, Ball C, et al. Long-Term Follow-Up of Patients on Drug Holiday from Bisphosphonates: Real-World Setting. *Endocr Pract*. 2013;19(6):989–94.
29. Xu LHR, Adams-Huet B, Poindexter JR, et al. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1701–8.
30. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long? *N Engl J Med*. 2012;366(22):2051–3.
31. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4546–54.
32. Lavelle EAD, Cheney R, Lavelle WF. Mortality Prediction in a Vertebral Compression Fracture Population: the ASA Physical Status Score versus the Charlson Comorbidity Index. *Int J Spine Surg*. 2015;9:63.
33. Silverman SL, Adachi JD, Dennison E, International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group. Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):849–52.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique. (3)



## Annexe 2 : Indice de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge

Indice de comorbidités de Charlson

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
	2
Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)	
Diabète compliqué	
Tumeur solide	
Leucémie	
Lymphome	
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Pondération à l'âge

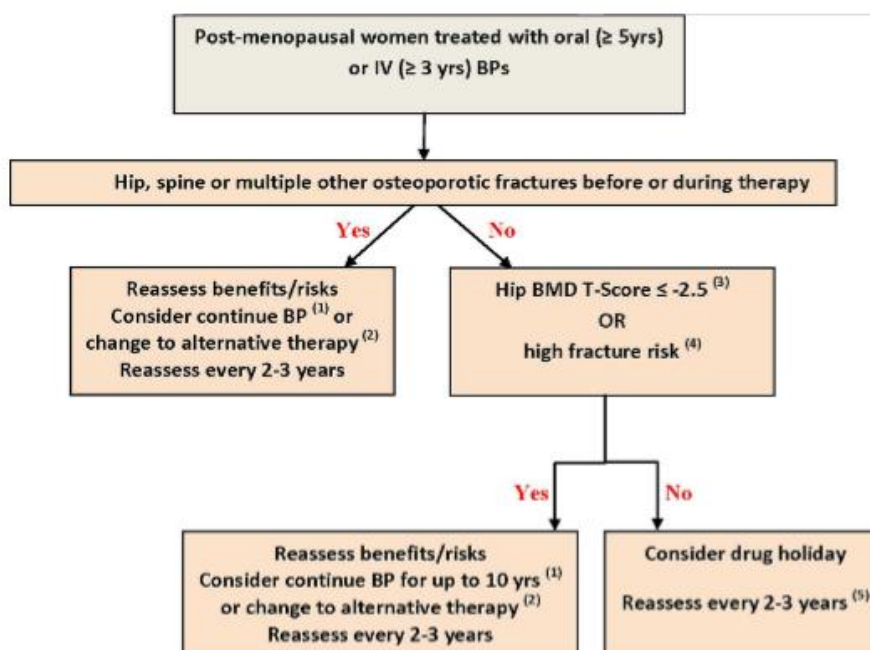
50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

L'indice de Charlson pondéré à l'âge correspond à la somme des points obtenus à l'indice de comorbidités de Charlson et de ceux obtenus par la pondération de l'âge du patient, selon les deux tableaux ci-dessus.

Cette somme correspond à un taux de survie à 10 ans qui est le suivant:

Indice de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge	Taux de survie à 10 ans (%)
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21
≥6	< 20

### Annexe 3 : Arbre décisionnel de l'ASBMR concernant la prise en charge en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par bisphosphonates dans l'ostéoporose post-ménopausique



**Fig. 2.** Approach to the management of postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy. (1) From the registration trials, the benefits of 5 years of therapy clearly outweigh the risks. For treatment up to 10 years with oral bisphosphonates (FLEX extension) and 6 years with intravenous bisphosphonates (HORIZON extension), estimates of benefits and risks are based on much weaker data. For patients who fracture on therapy, assess adherence and rule out secondary causes of osteoporosis. Management of high risk patients is discussed in the text. (2) The benefits of switching to an alternative anti-fracture therapy after prolonged bisphosphonate treatment have not been adequately studied. (3) Based on FLEX and Horizon extension study (Caucasian women), may not apply to other populations. (4) High fracture risk: defined by older age (70–75 years), other strong risk factors for fracture, or FRAX fracture risk score that is above country specific thresholds. The use of FRAX in patients on therapy was only assessed in the Manitoba observational cohort.<sup>(66)</sup> (5) Reassessment includes clinical evaluation, risk assessment including risk factors, and may include bone density measurement by DXA. The monitoring interval with DXA should be based upon changes that are detectable and clinically significant. Reassessment may be necessary at less than 2 years in patients with a new fracture, or in light of anticipated accelerated bone loss (e.g. institution of aromatase inhibitor or glucocorticoid therapy).

**AUTEUR : Nom :** Mignot

**Prénom :** Marie-Amélie

**Date de Soutenance :** 21 juin 2016

**Titre de la Thèse :** Fractures incidentes après une première séquence thérapeutique par bisphosphonates au cours de l'ostéoporose post-ménopausique : Résultats d'une cohorte rétrospective.

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement :** Rhumatologie

**DES + spécialité :** Rhumatologie

**Mots-clés :** Ostéoporose post-ménopausique, bisphosphonates, fracture, fenêtre thérapeutique, survie sans fracture.

**Résumé :**

**Contexte :** La durée optimale du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) par les bisphosphonates (BP) reste méconnue. De plus, la prise au long cours des BP peut s'accompagner de complications (ostéonécroses de la mâchoire, fractures fémorales atypiques). Le concept de fenêtre thérapeutique (FT) après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP est séduisant mais le risque fracturaire de cette stratégie reste à déterminer. L'objectif de notre étude a été d'évaluer le risque de fracture par fragilité osseuse après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP en fonction de la poursuite d'un traitement (PT) ou de la réalisation d'une FT.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au CHRU de Lille. La survie sans fracture des groupes PT ou FT a été comparée par le Log-rank, le modèle de Cox a été utilisé pour déterminer le Hazard ratio (HR) de nouvelle fracture clinique durant le suivi. Les facteurs prédictifs de la survenue de ces fractures ont de plus été évalués.

**Résultats :** 183 patientes ont bénéficié d'une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP pour une OPM : alendronate (n=81), risédronate (n=73), ibandronate (n=9), acide zolédronique (n=20), pour une durée moyenne de 58,8 ( $\pm$ 3,4) mois per os, ou 36,5 ( $\pm$ 4,5) mois intraveineux. Un suivi entre 6 et 36 mois était disponible pour 166 patientes, dont 31 ont bénéficié d'une FT et 135 d'une PT. Ces deux groupes différaient sur plusieurs critères dont l'ostéoporose, groupe FT versus PT : 31,4% et 62,3%, p=0,001. Les autres critères qui différaient étaient l'IMC, la modalité de prise du traitement lors de la 1<sup>ère</sup> séquence (per os ou IV), la prise d'un traitement anti-ostéoporotique avant la 1<sup>ère</sup> séquence. L'incidence fracturaire dans les 3 ans de suivi était de 16,1% (5/31) dans le groupe FT et de 11,9% (16/135) dans le groupe PT. La survie sans fracture différait significativement entre les deux groupes (log-rank p=0,0006). Après ajustement, le HR de fracture clinique lors de la réalisation d'une FT était de 1,40 [IC 95% : 1,12-1,60] (p=0,0095). L'âge en fin de 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP était prédictif de la survenue d'une nouvelle fracture clinique : 71,2 ( $\pm$ 7,1) ans en cas de fracture versus 65,7 ( $\pm$ 8,4) ans chez les patientes sans fracture (p=0,002).

**Conclusion :** Dans cette étude, le risque de fracture clinique était augmenté de 40% en cas de réalisation d'une FT après une 1<sup>ère</sup> séquence thérapeutique par BP. L'âge était le seul facteur prédictif de la survenue d'une fracture durant le suivi. Ces résultats nécessitent d'être répliqués dans d'autres études.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Bernard Cortet

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur René-Marc Flipo - Madame le Docteur Isabelle Legroux - Monsieur le Docteur Julien Paccou