



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Persistance, tolérance et efficacité du téraparatide dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose masculine et l'ostéoporose cortico-induite : résultats d'une étude de cohorte rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 2016 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Nicolas TAISNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Monsieur le Docteur Xavier DEPREZ

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.

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------|--|
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| CHRU | Centre Hospitalier Régional Universitaire |
| DMO | Densitométrie osseuse |
| DIM | Département de l'Information Médicale |
| DS | Déviation Standard |
| EFOS | European Forsteo Observational Study |
| ESF | Extrémité Supérieure du Fémur |
| FNV | Fractures Non Vertébrales |
| FV | Fractures Vertébrales |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | Hazard Ratio |
| IC | Intervalle de Confiance |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| MPR | Medication Possession Ratio |
| MRO | Marqueurs du Remodelage Osseux |
| OCI | Ostéoporose Cortico-Induite |
| OM | Ostéoporose Masculine |
| OPM | Ostéoporose Post-Ménopausique |
| PMSI | Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information |
| SERM | Modulateur Sélectif des Récepteurs aux Oestrogènes |
| THM | Traitement Hormonal de la Ménopause |
| TPTD | Tériparatide |

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 4 |
| Liste des abréviations | 5 |
| Résumé | 8 |
| Introduction | 9 |
| Matériels et méthodes | 14 |
| I. Population | 14 |
| II. Critères d'inclusion et de non inclusion | 15 |
| A. Critères d'inclusion | 15 |
| B. Critères de non inclusion | 15 |
| C. Diagramme de flux | 16 |
| III. Recueil des données | 17 |
| IV. Critères d'évaluation | 18 |
| V. Analyse statistique | 19 |
| Résultats | 20 |
| I. Description de la cohorte | 20 |
| A. Population générale | 20 |
| B. Antécédents fracturaires | 21 |
| 1. Fractures vertébrales | 21 |
| 2. Fractures non vertébrales | 22 |
| C. Comparaison des sous-populations à l'inclusion | 22 |
| D. Traitements antérieurs au TPTD | 24 |
| II. Persistance sous TPTD | 25 |
| A. Population totale | 25 |
| B. Analyses en sous-groupes | 26 |
| III. Recherche de facteurs associés à l'arrêt anticipé du TPTD | 27 |
| IV. Fractures cliniques incidentes sous TPTD | 28 |
| V. Analyse des motifs d'arrêt anticipé du TPTD | 29 |
| A. Données générales | 29 |
| B. Intolérance imposant l'arrêt anticipé du traitement | 30 |
| VI. Analyse des données de tolérance | 32 |
| A. Intolérance au TPTD | 32 |
| B. Stratégies d'adaptation thérapeutique en cas d'effets indésirables | 33 |
| C. Amélioration des lombalgies sous TPTD | 33 |
| VII. Efficacité densitométrique | 34 |
| VIII. Devenir des patients | 35 |
| A. Poursuite du TPTD au-delà des 18 mois | 35 |
| B. Traitements relais | 35 |

| | |
|---|-----------|
| Discussion..... | 36 |
| I. Analyse de la population..... | 36 |
| A. Caractéristiques démographiques | 36 |
| B. Antécédents fracturaires et facteurs de risque d'ostéoporose | 36 |
| C. Comparaison des groupes de population à l'inclusion..... | 37 |
| D. Traitements antérieurs au TPTD..... | 37 |
| II. Persistance sous TPTD | 38 |
| A. Persistance | 38 |
| 1. Population totale..... | 38 |
| 2. Etude des 3 groupes | 39 |
| a) Persistance dans l'OPM | 40 |
| b) Persistance dans l'OM..... | 40 |
| c) Persistance dans l'OCI | 40 |
| B. Facteurs influençant la persistance sous TPTD..... | 40 |
| III. Tolérance du TPTD | 42 |
| A. Intolérance au traitement | 42 |
| B. Intolérance imposant l'arrêt du traitement..... | 42 |
| 1. Introduction..... | 42 |
| 2. Hypercalcémie..... | 43 |
| C. Délai de survenue des arrêts pour intolérance | 44 |
| IV. Autres motifs d'arrêt anticipé | 45 |
| V. Risque fracturaire et TPTD | 45 |
| A. Introduction | 45 |
| B. Durée de traitement et incidence fracturaire | 45 |
| VI. Traitement relai..... | 46 |
| VII. Diminution des lombalgies sous TPTD | 47 |
| VIII. Forces et limites de notre étude | 47 |
| Conclusion | 49 |
| Références bibliographiques | 50 |
| Annexes..... | 57 |

RESUME

Contexte : Alors que l'adhésion (observance et persistance) aux bisphosphonates per os reste le point faible de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, l'adhésion au téraparatide (TPTD) semble meilleure, même si les données dans l'ostéoporose masculine et dans l'ostéoporose cortico-induite restent limitées avec ce traitement.

Objectif : Evaluer la persistance, la tolérance et l'efficacité du TPTD chez des patients suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, pour une ostéoporose post-ménopausique (OPM), une ostéoporose masculine (OM) ou une ostéoporose cortico-induite (OCI).

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective incluant des patients traités par TPTD entre Janvier 2008 et Octobre 2014. Concernant la persistance du TPTD à 18 mois, les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank pour les 3 types d'ostéoporose. Les facteurs associés avec un arrêt anticipé du TPTD ont été recherchés. Les différents motifs d'arrêt de traitement, ainsi que les données de tolérance ont été analysés.

Résultats : 125 patients ont été inclus, dont 66 OPM, 42 OM et 17 OCI. L'âge moyen était de $71 \pm 10,9$ ans, et le sex ratio de 0,6. La durée moyenne de suivi était de $11 \pm 0,5$ mois. Les taux de persistance pour les 125 patients étaient de 73,6%, 62,4% et 59,2% à respectivement 6, 12 et 18 mois avec une absence de différence statistiquement significative entre les 3 groupes (log-rank $p=0,77$). Il n'était pas retrouvé de facteurs associés avec un arrêt anticipé du TPTD. Le premier motif d'arrêt anticipé était la survenue d'un effet indésirable ($n=16$, 66,7%), dont l'hypercalcémie ($n=6$ patients). Le profil de tolérance était comparable aux données de la littérature.

Conclusion : Dans notre étude regroupant 125 patients (OPM, OM et OCI), le taux de persistance du TPTD à 18 mois était de 59,2% avec une absence de différence entre les 3 types d'ostéoporose.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture osseuse conduisant à une fragilisation et à un risque accru de fractures (1).

Cette pathologie, qui concernerait actuellement entre 2 et 2,8 millions de femmes ménopausées en France (2), devrait voir sa prévalence augmenter encore d'ici 2020, en raison notamment de l'allongement de l'espérance de vie (3). Compte tenu de l'augmentation du risque de handicap et de mortalité causée par les fractures qu'elle occasionne, l'ostéoporose post-ménopausique représente un véritable problème de santé publique (4).

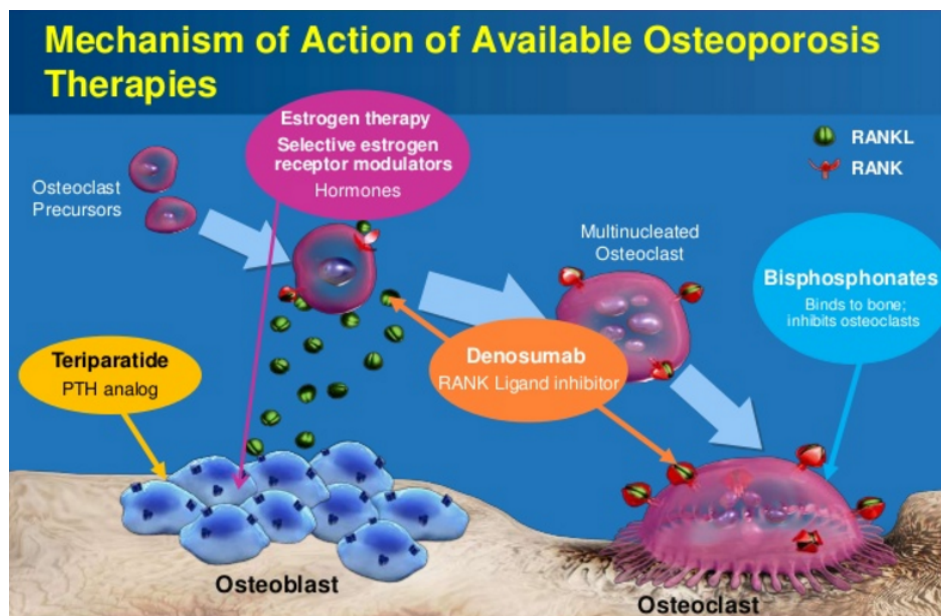
La définition de l'ostéoporose densitométrique par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) est la suivante :

- Normale : une valeur de DMO qui se situe au minimum à 1 écart-type en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score >-1),
- Ostéopénie : une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score entre -1 et -2,5),
- Ostéoporose : une valeur de DMO de plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score $\leq-2,5$)
- Ostéoporose dite sévère : une valeur de DMO de plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score $\leq-2,5$) en présence d'une ou de plusieurs fractures de fragilité.

Plusieurs classes thérapeutiques avec des mécanismes d'action différents sont à notre disposition dans la prise en charge de l'ostéoporose (5) (figure 1) : les

bisphosphonates – les plus souvent utilisés – le raloxifène (SERM ou modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes), le ranélate de strontium, le téraparatide, le traitement hormonal substitutif et le dénosumab (anticorps monoclonal anti-RANK-L). Tous ces traitements sont associés à une supplémentation vitamino-calcique et permettent une réduction du risque fracturaire au cours de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM). Les modalités d'administration diffèrent en fonction des traitements, que ce soit par leur rythmicité (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle ou annuelle), ou par leur galénique (administration orale ou injectable).

Figure 1 : Mécanismes d'action des principaux traitements anti-ostéoporotiques disponibles à ce jour (6).

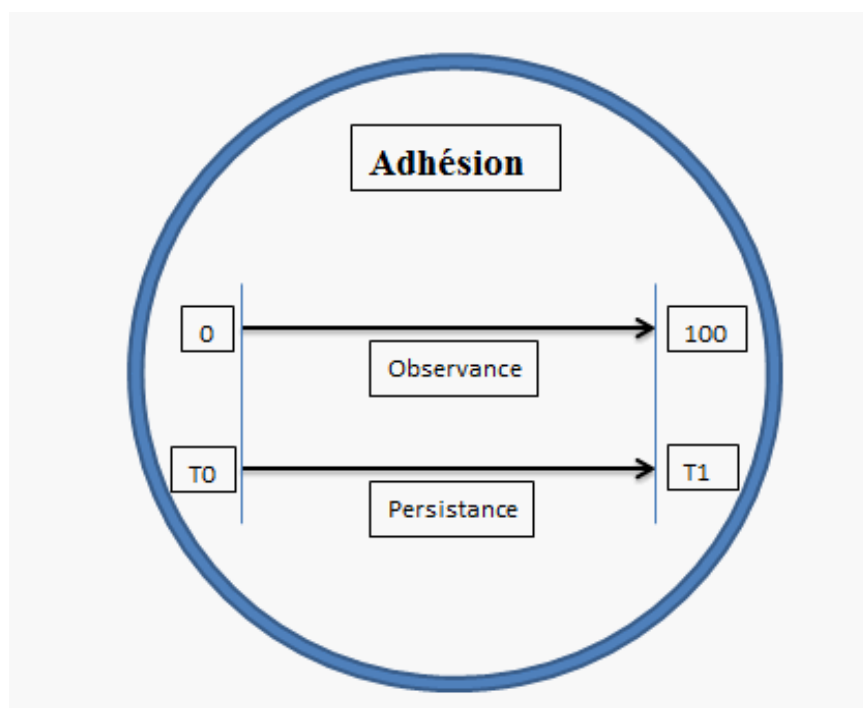


Le téraparatide (Parathormone humaine recombinante (1-34)), commercialisé en France depuis 2004 sous le nom de FORSTEO[®], est le premier agent anabolique disponible dans le traitement de l'ostéoporose sévère. Il réduit le risque de fracture en stimulant la formation osseuse, en augmentant la masse osseuse, et en améliorant la microarchitecture osseuse (7). En France, il est indiqué dans le traitement de l'OPM (8), de l'ostéoporose masculine (OM) (9) et de l'ostéoporose cortico-induite (OCI) (10), chez les patients à risque élevé de fracture (au moins deux fractures vertébrales). Ce traitement s'administre en une injection sous-cutanée quotidienne, à la dose de 20 µg/j. Initialement, dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), la durée maximale de traitement était limitée à 18 mois,

puis elle a été allongée à 24 mois non renouvelable en 2008. Dans son dernier rapport datant de 2014, la commission de transparence de la HAS maintient la limite du remboursement du TPTD à 18 mois, en raison de l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà de cette période de traitement (11).

Le tériparatide (TPTD) réduit le risque de fracture vertébrale (FV) de 65%, et le risque de fracture non vertébrale (FNV) de 53% (8). Si cet effet est non négligeable, il dépend en grande partie de l'adhésion du patient au traitement. L'adhésion est l'étendue du comportement d'un individu par rapport à un avis médical, et regroupe l'observance et la persistance (figure 2). L'observance étudie le nombre de jours de prise médicamenteuse effective sur une période donnée (expression possible en pourcentage, soit le *Medication Possession Ratio*, ou MPR). La persistance représente la durée de prise d'un traitement (de T0 début du traitement à T1 arrêt du traitement). Elle est estimée par le calcul du pourcentage de patients toujours sous traitement à l'issue d'une période donnée.

Figure 2 : Adhésion, persistance et observance (12).



Plusieurs études ont déjà montré qu'une faible adhérence aux traitements anti-ostéoporotiques était associée à une moins bonne efficacité anti-fracturaire (13,14).

Comme on peut l'observer dans de multiples pathologies chroniques, comme l'hypertension ou le diabète (15), l'adhésion au traitement reste le point faible de la prise en charge de l'ostéoporose (16).

A 1 an de l'initiation d'un traitement par bisphosphonates, la persistance est estimée entre 30% et 48%, selon que le traitement soit administré de manière quotidienne ou hebdomadaire (17), elle serait comprise entre 16 et 39% pour le raloxifène (18), et elle serait de 37% pour la supplémentation vitamino-calcique à 1 an (19). Les raisons les plus fréquemment retrouvées pour expliquer ces arrêts anticipés sont le manque de motivation des patients et la peur des effets indésirables (20,21). Afin de lutter contre cette problématique, plusieurs stratégies ont déjà été étudiées (22), comme l'utilisation du dosage des marqueurs du remodelage osseux (MRO), ou d'une surveillance régulière par le biais d'une infirmière de patients traités par raloxifène (23). En 2004, Clowes *et al* montraient une tendance à l'amélioration de la persistance sous traitement anti-ostéoporotique, de l'ordre de 25% chez les patients bénéficiant d'une surveillance régulière (biologique ou humaine) (23).

Plusieurs études ont déjà montré une persistance sous TPTD supérieure à celle observée avec les inhibiteurs de la résorption osseuse (24–26). Dans l'étude européenne de suivi du TPTD (EFOS), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement pendant 18 mois chez des patientes présentant une OPM en pratique clinique, le taux de persistance était de 77% à 12 mois, et de 62% à 17 mois. Le taux de persistance diminuait nettement par la suite entre 17 et 18 mois, et les auteurs expliquaient cette diminution par le fait que dans la plupart des pays européens participant à l'étude, le remboursement du traitement ne concernait que 18 stylos de TPTD, ce qui correspond à 504 jours, ou 16,8 mois de traitement (27).

Là aussi, des programmes éducationnels ont été étudiés afin d'améliorer le taux de persistance sous TPTD, comme une étude française récente (28), qui évaluait l'impact d'un suivi téléphonique régulier sur le taux de persistance à 18 mois. Ce taux était respectivement de 86% et 77% pour le groupe avec suivi et celui sans suivi téléphonique ($p=0,006$). Le risque relatif d'arrêt anticipé était de 1,36 (IC95% 1,09-1,69) pour les patients qui ne bénéficiaient pas d'un suivi téléphonique régulier (28).

Si plusieurs études se sont déjà intéressées au taux de persistance des patientes ayant une OPM traités par TPTD, avec ou sans stratégie d'intervention, il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant comparé les taux de maintien thérapeutique du TPTD chez des patients traités dans le cadre d'une OPM, d'une OM, ou d'une OCI.

Notre objectif principal était donc d'évaluer le taux de persistance à 18 mois sous TPTD de patients suivis au CHRU de Lille et de comparer les taux de persistance entre l'OPM, l'OM et l'OCI. Nous avons recherché d'éventuels facteurs associés à un arrêt anticipé du TPTD. Nous avons également analysé les données de tolérance du traitement et les fractures cliniques incidentes sous traitement. Enfin, nous avons évalué l'efficacité densitométrique entre l'initiation et la fin du traitement par TPTD.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, portant sur des patients suivis au CHRU de Lille pour une ostéoporose post-ménopausique, une ostéoporose masculine et une ostéoporose cortico-induite, qui ont bénéficié d'un traitement par TPTD entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 1^{er} Octobre 2014.

I. Population

La sélection des dossiers a été réalisée à partir de plusieurs sources :

- Les femmes ont été sélectionnées à partir :
 - D'une liste déterminée par le Département de l'Information Médicale (DIM) depuis le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le code correspondant à « ostéoporose post ménopausique » (code M80.0) était retenu, pour une période étendue entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} octobre 2014. Le choix de la fin de période de suivi, fixé au 1^{er} octobre 2014, permettait d'avoir suffisamment de recul pour pouvoir suivre intégralement la séquence thérapeutique des derniers patients inclus.
 - D'une liste de patientes rédigée par une infirmière du service de rhumatologie entre Février 2011 et Mai 2015, qui y notait de manière systématique les noms des patientes qu'elle recevait en consultation pour l'apprentissage des sous-cutanés et pour la première injection de TPTD.

- En ce qui concerne les hommes, ils ont été sélectionnés à partir de 2 sources :
 - La récupération du fichier de recueil de données de la thèse de Marguerite Motte, Docteur en Rhumatologie, dont l'objectif principal était d'analyser l'évolution du profil étiologique de l'ostéoporose masculine entre 1999 et 31 Décembre 2014 au CHRU de Lille. Nous avons utilisé ce fichier pour recueillir les informations concernant les hommes ≥ 50 ans et traités par TPTD entre le 1er janvier 2008 et le 1er octobre 2014.
 - La liste tenue par l'infirmière du service de Rhumatologie.

II. Critères d'inclusion et de non inclusion

A. Critères d'inclusion

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
 - Patients suivis au CHRU de Lille dans le cadre d'une ostéoporose post-ménopausique, d'une ostéoporose masculine ou cortico-induite. Nous ne retenons le caractère cortico-induit de l'ostéoporose que si celui-ci était précisé explicitement dans les courriers médicaux. Si tel n'était pas le cas, l'ostéoporose était considérée comme post-ménopausique ou masculine.
 - Au moins 2 fractures vertébrales (FV) ostéoporotiques.
 - Initiation d'un traitement par le TPTD dans le service de Rhumatologie entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 1^{er} Octobre 2014.

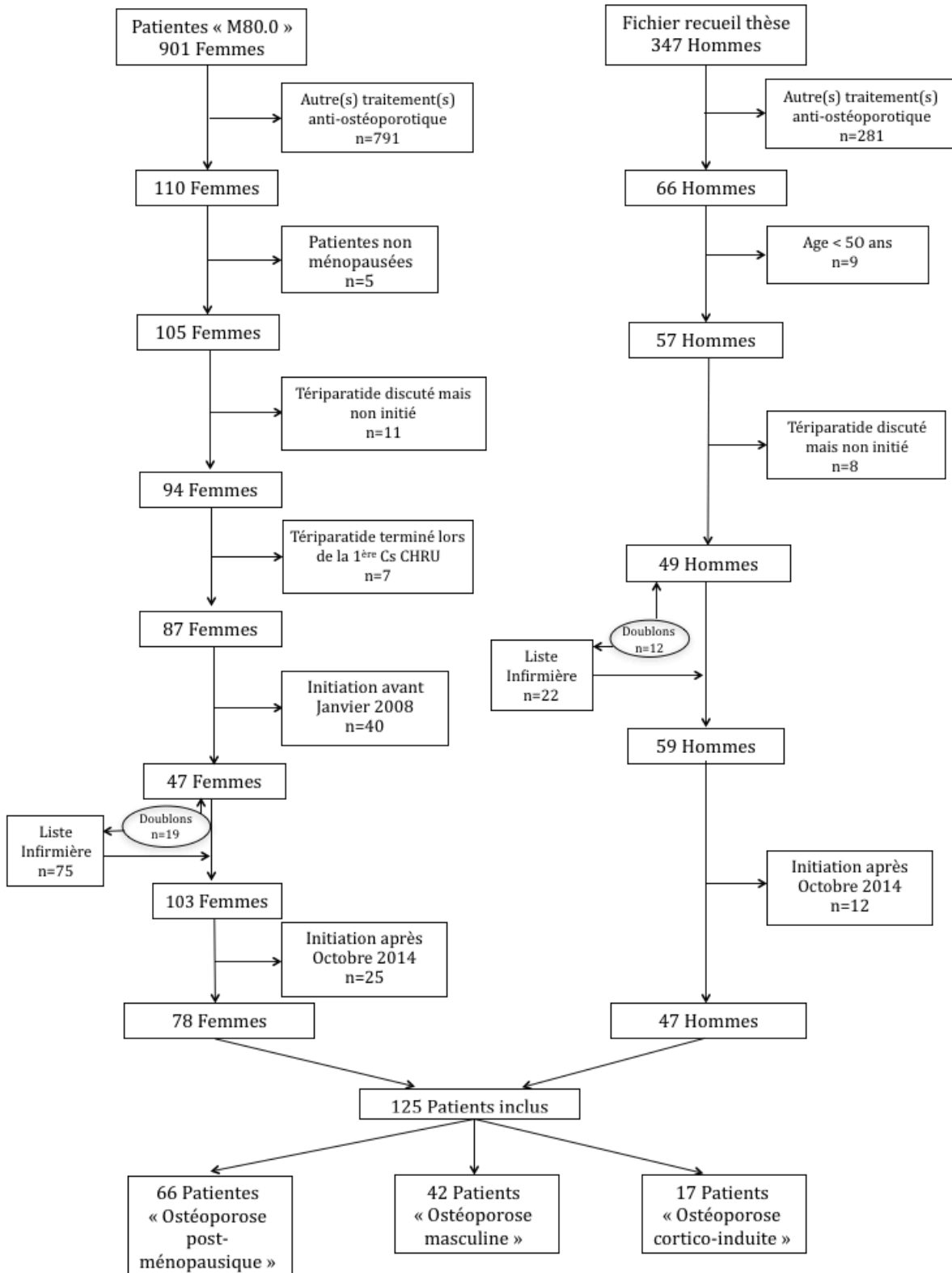
B. Critères de non inclusion

- Les critères de non inclusion étaient les suivants :
 - Traitement par TPTD antérieur à la prise en charge au CHRU de Lille pour une ostéoporose,
 - Femmes non ménopausées,
 - Hommes de moins de 50 ans.

C. Diagramme de flux

L'analyse des 3 fichiers de recueil décrits ci-dessus a permis d'inclure 125 patients. Le diagramme de flux est illustré par la figure 3.

Figure 3 : Diagramme de flux



III. Recueil des données

Pour recueillir les données nécessaires, la lecture intégrale des dossiers des 125 patients inclus dans notre cohorte a été réalisée.

Le recueil de données a été réalisé entre Janvier 2015 et Avril 2016.

Il a porté sur :

- Les caractéristiques démographiques de la population (sexe, âge, poids, taille, IMC),
- Les antécédents médicaux des patients, ainsi que leur(s) traitement(s) habituel(s),
- Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose selon le GRIO (29) (antécédent personnel de fracture, corticothérapie prolongée (définie comme la prise de $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois), ménopause précoce (<40 ans), IMC<19 kg/m², hyperthyroïdie, antécédent familial de fracture du col fémoral au premier degré, éthylisme, tabagisme, insuffisance en 25-OH-vitamine D),
- Les traitements anti-ostéoporotiques antérieurs au TPTD,
- Le nombre de fractures, ainsi que leur type, avant l'initiation du TPTD,
- La date d'initiation et d'arrêt du TPTD, le motif d'arrêt, la survenue d'effets indésirables nécessitant, ou non, l'arrêt anticipé du traitement, la survenue d'événements médicaux durant le traitement non attribué à ce dernier,
- Les données densitométriques à l'initiation du traitement, et à son arrêt, ainsi que la marque du densitomètre et le lieu de réalisation. Etant donné que les patients n'ont pas tous bénéficié de leur évaluation sur le même densitomètre, nous avons utilisé les valeurs du T-score pour répartir les patients en 3 catégories : ostéoporose, ostéopénie, normale.
- Le traitement initié en relai du TPTD,
- Le suivi du patient dans les 12 à 24 mois qui ont suivis l'arrêt du TPTD.

IV. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était la persistance du TPTD à 18 mois. En cas d'arrêt transitoire du traitement au-delà de 60 jours consécutifs, le patient était considéré comme non persistant. Les patients non revus en consultation après l'initiation du TPTD au CHRU de Lille étaient considérés comme non persistants à 1 mois.

Les autres critères étaient :

- L'évaluation des facteurs associés à l'arrêt anticipé du TPTD :
 - Age,
 - Sexe,
 - Indice de Masse Corporelle (IMC),
 - Nombre de FV,
 - Présence, ou non, de fracture(s) non vertébrale(s) (FNV) ostéoporotique(s),
 - Traitement anti-ostéoporotique antérieur ou non,
 - Traitement antérieur par bisphosphonate(s),
 - Caractère post-ménopausique, masculine ou cortico-induite de l'ostéoporose,
 - Ethylisme chronique,
 - Fumeur au moment de l'initiation du TPTD,
 - Diabète de type II,
 - T-Score <-2,5 avant l'initiation du traitement (T-score le plus bas aux 3 sites analysés : rachis lombaire, col fémoral et hanche totale),
 - Survenue d'une fracture pendant le traitement,
- L'analyse des motifs d'arrêts anticipés du traitement, et l'analyse des données de tolérance,
- L'analyse de l'évolution densitométrique (hanche totale, col fémoral et rachis lombaire) soit l'évolution du nombre de patients ayant une ostéoporose densitométrique, une ostéopénie ou une DMO normale initialement et après 18 mois de traitement par TPTD.
- L'analyse des fractures incidentes sous traitement (FV et FNV),
- Le traitement initié en relai du TPTD,

V. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée avec les logiciels Stat View version 5 pour les statistiques analytiques, et XLStat pour les courbes de Kaplan-Meier.

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes avec écarts types, ou de médianes. Les effectifs et pourcentages sont utilisés pour présenter les variables qualitatives

Les courbes de maintien thérapeutique ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées par le test du log-rank. Nous avons réalisé une analyse sans et avec censure des perdus de vue.

L'évaluation des facteurs associés à l'arrêt anticipé du TPTD était réalisée avec le test t de Student, et la comparaison des sous-populations à baseline était réalisée avec le test ANOVA.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

I. Description de la cohorte

A. Population générale

Notre étude a porté sur 125 patients (78 femmes et 47 hommes) : 66 OPM, 42 OM, et 17 OCI. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Notre cohorte était composée de 62,4% de femmes. L'âge moyen à l'initiation du TPTD était de 71(\pm 10,9) ans. La comorbidité la plus souvent rencontrée était l'hypertension artérielle (n=44, 35,2%). Des informations complémentaires sont disponibles en annexe 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

| Caractéristiques démographiques | |
|---|-------------|
| Femmes | 78 (62,4%) |
| Age (années) \pm DS | 71 (10,9) |
| IMC (kg/m ²) \pm DS | 24,1 (4,6) |
| Comorbidités | |
| HTA, n (%) | 44 (35,2 %) |
| Antécédents néoplasiques, n (%) | 22 (17,6 %) |
| Evénements cardio-vasculaires (n, %) | 20 (16 %) |
| Rhumatismes inflammatoires chroniques, n (%) | 20 (16 %) |
| Diabète de type II, n (%) | 13 (10,4 %) |
| Hyperthyroïdie, n (%) | 7 (5,6 %) |
| Hépatopathie Chronique, n (%) | 6 (4,8 %) |
| Traitements habituels | |
| Supplémentation en vitamine D, n (%) | 64 (51,2 %) |
| Anti-HTA, n (%) | 44 (35,2 %) |
| Supplémentation calcique | 31 (30,4 %) |
| Benzodiazépines, n (%) | 31 (24,8 %) |
| Corticoïdes, n (%) | 22 (17,6%) |
| Antidépresseurs, n (%) | 18 (14,4 %) |
| Hormones thyroïdiennes, n (%) | 16 (12,8 %) |
| Facteurs de risque d'ostéoporose | |
| 25 OH Vitamine D <30 ng/mL, n (%) | 80 (64 %) |
| Corticothérapie prolongée, n (%) | 30 (24 %) |
| Ethylisme actif, n (%) | 24 (19,2 %) |
| Tabagisme actif, n (%) | 20 (16 %) |
| THM, n (%) | 18 (14,4 %) |
| Antécédent familial de fracture de hanche au premier degré, n (%) | 15 (12 %) |
| IMC <19kg/m ² , n (%) | 15 (12 %) |
| Ménopause Précoce, n (%) | 13 (10,4 %) |

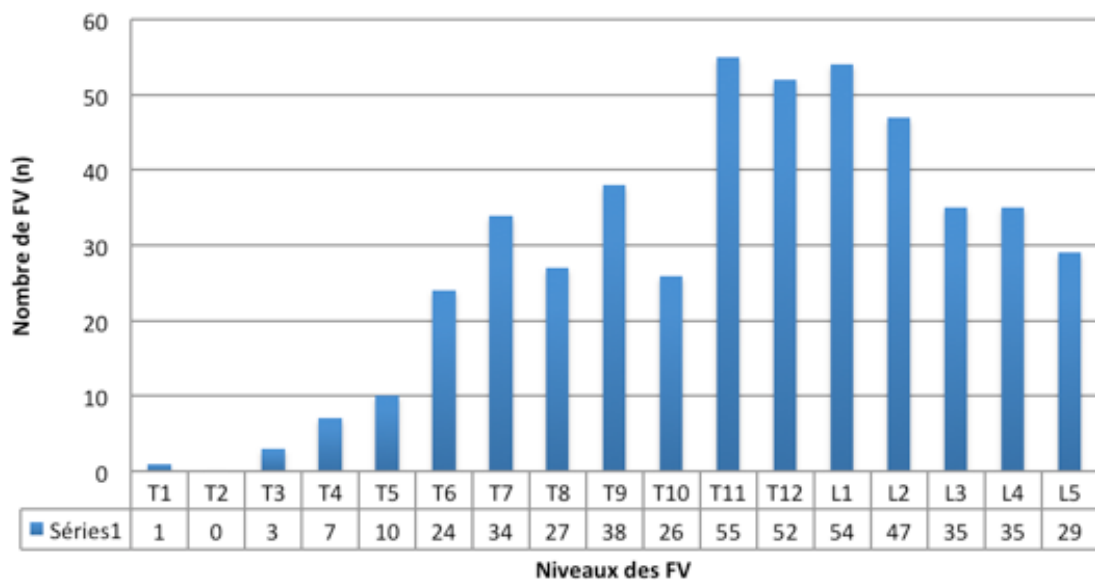
Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écart type. IMC=Indice de Masse Corporelle ; HTA=Hypertension artérielle ; Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (RIC) (Polyarthrite Rhumatoïde, Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique, RIC indifférencié, Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Sarcoïdose) ; Événement cardio-vasculaire = Accident Vasculaire Cérébral et/ou Cardiopathie ischémique ; Antécédent néoplasique = cancers du sein, du poumon, les carcinomes basocellulaires, les mélanomes, les cancers thyroïdiens, ovariens, endométriaux, hépatiques, de l'estomac et de la prostate ; THM =Traitement Hormonal de la Ménopause.

B. Antécédents fracturaires

1. Fractures vertébrales

Le nombre moyen de FV par patient était de 3,8 (± 2). L'ensemble de la population avait au moins 2 FV avant l'instauration du TPTD, et 48% des patients avaient entre 3 et 5 FV. Les FV représentaient 86% de l'ensemble des fractures de la population. La localisation des FV est représentée sur la figure 1. Les vertèbres les plus souvent fracturées se situaient à la charnière thoraco-lombaire.

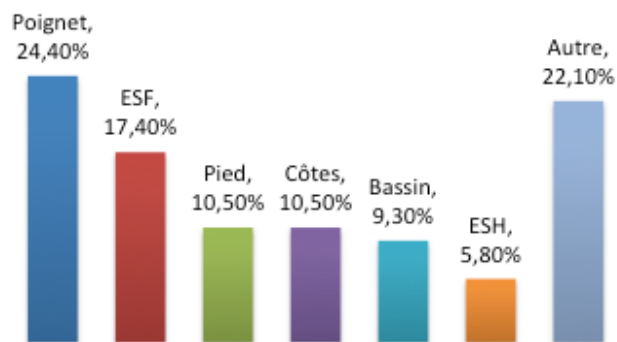
Figure 1 : Niveaux des fractures vertébrales dans la population totale.



2. Fractures non vertébrales

Avant l'initiation du TPTD, 42,2% des patients avaient un antécédent de FNV (au moins 2 FNV pour 21% d'entre eux). Parmi celles-ci, les fractures du poignet figuraient au premier rang (24,4%), devant celles de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) (17,4%). Le reste des FNV est représenté dans la figure 2.

Figure 2: Antécédents fracturaires dans la population totale.



Les « autres fractures » regroupaient les fractures de la cheville, du radius proximal, de la rotule, du fémur, du tibia, du sternum, du scapuloïde et de la clavicule.

C. Comparaison des sous-populations à l'inclusion

Nous avons comparé les caractéristiques démographiques des trois groupes de patients selon le type d'ostéoporose au moment de l'initiation du TPTD (tableau 2).

Les patients traités par TPTD dans le cadre d'une OM étaient significativement plus jeunes ($p < 0,0001$), plus grands ($p < 0,0001$), et avaient un poids plus élevé que les 2 autres groupes ($p < 0,0001$). Par ailleurs, en cas d'OM, les patients concédaient plus souvent une consommation éthylique excessive ($p < 0,001$) et un tabagisme actif ($p = 0,02$).

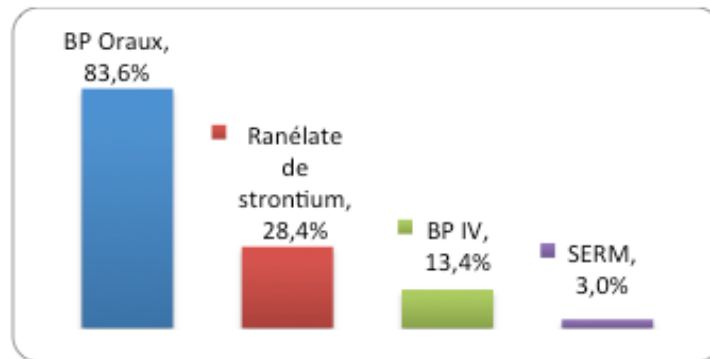
Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des sous-populations

| | OPM | OM | OCI | Valeur du p |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Caractéristiques démographiques | | | | |
| Nombre de patients, n (%) | 66 (52,8%) | 42 (33,6%) | 17 (13,6%) | |
| Femmes | 66 (100%) | 0 (0%) | 12 (70,6%) | |
| Age (ans) ± DS | 70,3 ± 9,8 | 62 ± 9,1 | 70,2 ± 10,6 | <0,0001 |
| Taille (m) ± DS | 1,63 ± 0,07 | 1,71 ± 0,07 | 1,63 ± 0,09 | <0,0001 |
| Poids (kg) ± DS | 58,9 ± 12,7 | 72,8 ± 14,5 | 65,7 ± 13,4 | <0,0001 |
| IMC (kg/m ²) ± DS | 23,5 ± 4,5 | 24,8 ± 4,9 | 24,6 ± 4,1 | 0,25 |
| Comorbidités | | | | |
| HTA, n (%) | 27 (40,9%) | 11 (26,2%) | 6 (35,3%) | 0,86 |
| Antécédents néoplasiques, n (%) | 10 (15,1%) | 7 (16,7%) | 5 (29,4%) | 0,59 |
| Événements cardio-vasculaires (n, %) | 10 (15,1%) | 7 (16,7%) | 3 (17,6%) | 0,89 |
| Polyarthrite Rhumatoïde, n (%) | 0 | 1 (2,4%) | 1 (5,9%) | 0,2 |
| Autres RIC, n (%) | 7 (10,6%) | 4 (9,5%) | 1 (5,9%) | 0,74 |
| Diabète Type II, n (%) | 5 (7,6%) | 6 (14,3%) | 2 (11,8%) | 0,46 |
| Hyperthyroïdie, n (%) | 5 (7,6%) | 0 | 2 (11,8%) | 0,12 |
| Hépatopathie Chronique, n (%) | 3 (4,5%) | 2 (4,8%) | 1 (5,9%) | 0,97 |
| Traitements habituels | | | | |
| Supplémentation vitamine D, n (%) | 38 (57,6%) | 18 (42,9%) | 8 (47,1%) | 0,36 |
| Anti-HTA, n (%) | 28 (42,4%) | 8 (19,0%) | 8 (47,1%) | 0,82 |
| Supplémentation calcique, n (%) | 24 (36,4%) | 8 (19,1%) | 6 (35,3%) | 0,31 |
| Benzodiazépines, n (%) | 10 (15,1%) | 15 (35,7%) | 6 (35,3%) | 0,16 |
| Corticoïdes, n (%) | 8 (12,1%) | 2 (4,8%) | 12 (70,6%) | 0,71 |
| Antidépresseurs, n (%) | 7 (10,6%) | 7 (16,7%) | 4 (23,5%) | 0,44 |
| Hormones thyroïdiennes, n (%) | 12 (18,2%) | 0 | 4 (23,5%) | 0,64 |
| Facteurs de risque d'ostéoporose | | | | |
| 25 OH Vitamine D <30 ng/mL, n (%) | 39 (59,1%) | 29 (69,0%) | 12 (70,6%) | 0,25 |
| Corticothérapie prolongée, n (%) | 8 (12,1%) | 5 (11,9%) | 17 (100%) | <0,001 |
| Ethylisme actif, n (%) | 7 (10,6%) | 17 (40,5%) | 0 | <0,001 |
| Tabagisme actif, n (%) | 6 (9,1%) | 13 (30,9%) | 1 (5,9%) | 0,02 |
| THM, n (%) | 17 (25,7%) | | 1 (5,9%) | |
| Antécédent familial de fracture de hanche au premier degré, n (%) | 9 (13,6%) | 5 (11,9%) | 1 (5,9%) | 0,64 |
| IMC <19kg/m ² , n (%) | 10 (13,0%) | 5 (11,9%) | 0 | 0,23 |
| Ménopause Précoce, n (%) | 13 (19,7%) | | 0 | |
| Antécédents fracturaires | | | | |
| Nombre de FV, moyenne ± DS | 3,6 ± 1,9 | 4 ± 2,1 | 4,3 ± 2,0 | 0,35 |
| Antécédent FNV (n, %) | 32 (48,5%) | 14 (33,3%) | 7 (41,2%) | 0,36 |
| Nombre de FNV, moyenne ± DS | 0,9 ± 1,3 | 0,6 ± 1,1 | 1,0 ± 1,3 | 0,22 |
| FNV, n ≥2 (n, %) | 16 (24,2%) | 8 (19,2%) | 2 (11,8%) | 0,08 |

D. Traitements antérieurs au TPTD

Sur les 125 patients inclus dans notre étude, 67 (54%) avaient bénéficié d'au moins un traitement anti-ostéoporotique avant l'initiation du TPTD. Ces patients avaient eu en moyenne 1 seul traitement antérieur. La majorité (83,6%) avait bénéficié d'un bisphosphonate per os (Figure 3).

Figure 3 : Traitements antérieurs au TPTD



BP oraux : Bisphosphonates d'administration orale ; BP IV : Bisphosphonates d'administration Intraveineuse ; SERM : Modulateur Sélectif du Récepteur aux Estrogènes

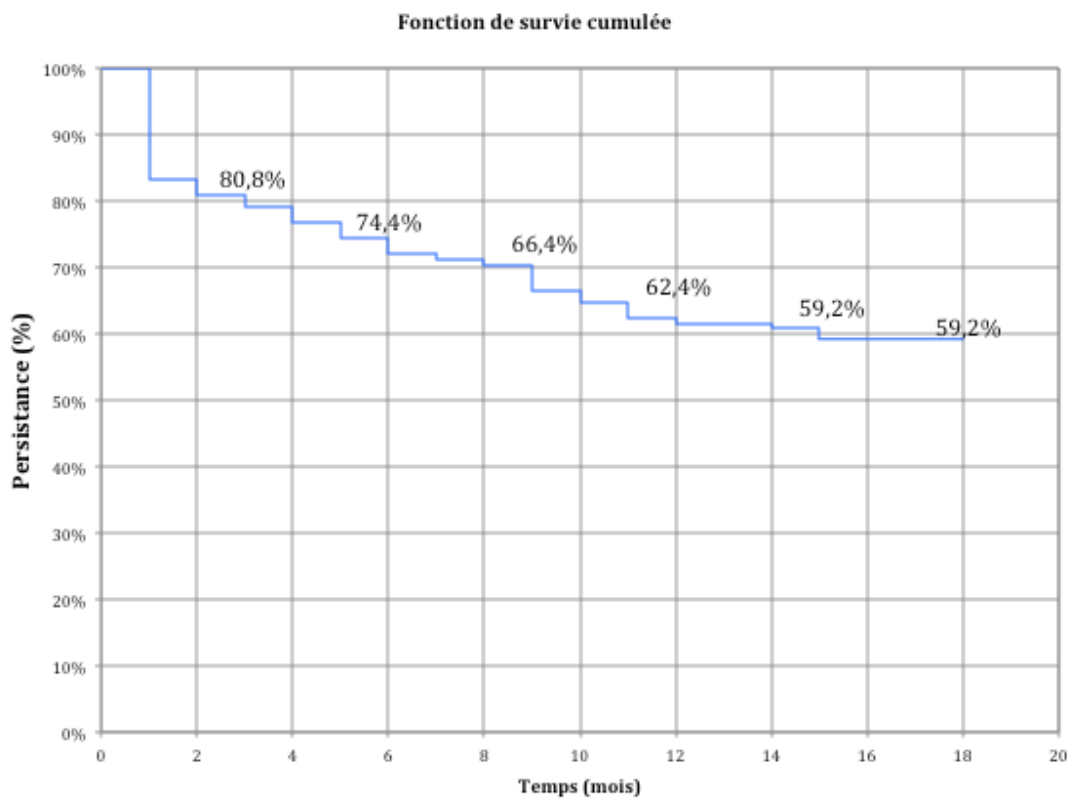
II. Persistance sous TPTD

A. Population totale

Dans la population totale, la persistance sous traitement à 6, 12 et 18 mois était de 73,6%, 62,4% et 59,2% respectivement (figure 4). Le temps de survie moyen sous TPTD était de $11 \pm 0,5$ mois. 27 patients étaient perdus de vue au cours du suivi.

La courbe de survie du TPTD pour l'ensemble des patients avec censure des perdus de vue est disponible en annexe 2.

Figure 4 : Persistance sous TPTD dans la population totale

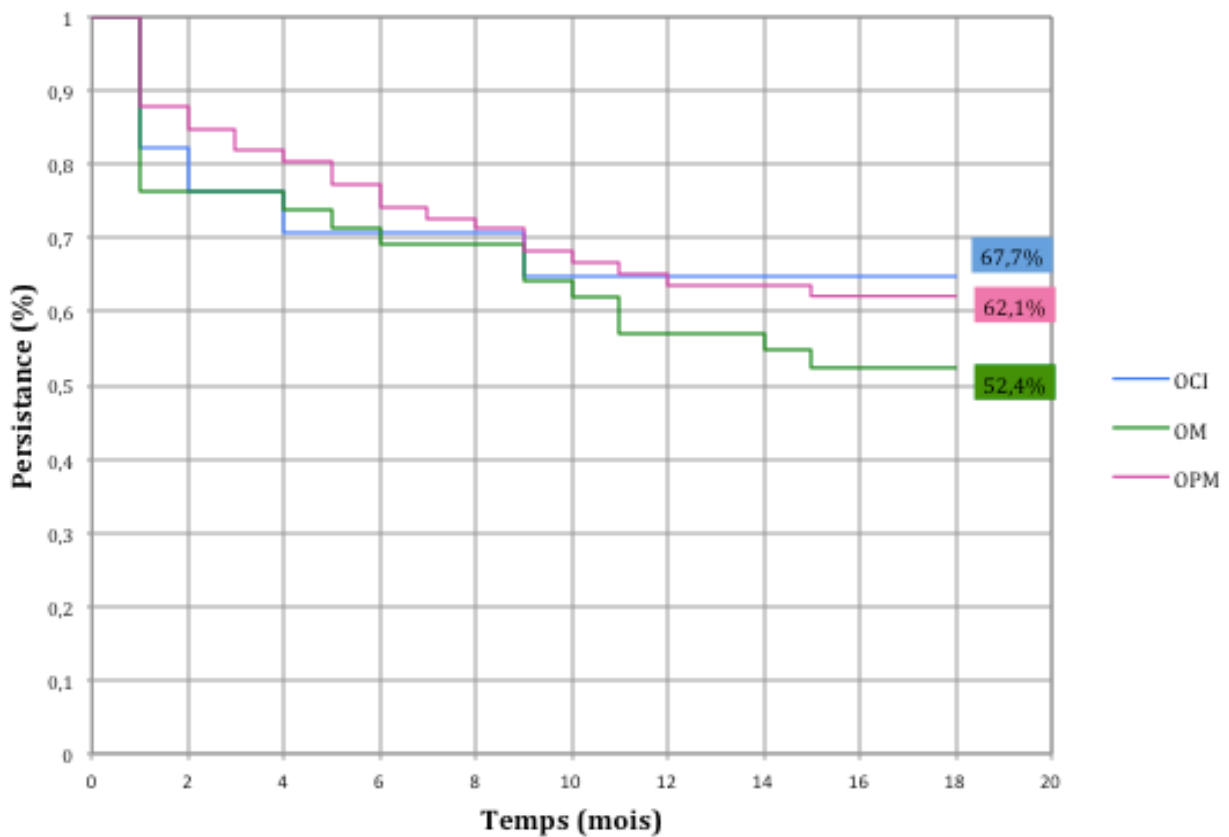


B. Analyses en sous-groupes

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant la persistance à 18 mois entre les patients des groupes OPM, OM et OCI ($p=0,77$), qui étaient respectivement de 62,1%, 52,4% et 67,7%. Les courbes de survie des 3 groupes sont présentées dans la figure 5.

Le temps de survie moyen était de $11,2 \pm 0,7$ mois dans le groupe OPM, $10,3 \pm 0,9$ mois dans le groupe OM et $6,9 \pm 0,9$ mois dans le groupe OCI.

Figure 5 : Persistance sous TPTD dans les différents groupes



III. Recherche de facteurs associés à l'arrêt anticipé du TPTD

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 74 patients persistants à 18 mois *versus* les 51 patients non persistants pour les critères recherchés, à savoir : l'âge, le sexe, l'IMC, le nombre de FV, la présence de FNV, le type d'ostéoporose, la présence d'un éthyisme chronique, d'un tabagisme actif, d'un diabète de type 2, d'un T-Score <-2,5, d'un traitement antérieur par bisphosphonate ou encore la survenue d'une fracture clinique sous TPTD. Les résultats sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs associés à l'arrêt anticipé du TPTD

| Facteurs prédictifs à l'arrêt anticipé du TPTD | Valeur du p |
|--|---------------|
| Age | 0,07 |
| Sexe | 0,29 |
| IMC | 0,58 |
| Nombre de FV | 0,42 |
| Présence de FNV | 0,55 |
| Traitement AO antérieur ou non | 0,63 |
| Traitement antérieur par BP | 0,45 |
| Ostéoporose post ménopausique | 0,49 |
| Ostéoporose masculine | 0,27 |
| Ostéoporose cortico-induite | 0,62 |
| Ethyisme chronique | 0,58 |
| Tabagisme actif | 0,94 |
| Diabète de type II | 0,11 |
| T-Score <-2,5 avant l'initiation du traitement | 0,67 |
| Survenue d'une fracture sous traitement | 0,24 |

L'analyse de l'âge comme facteur associé d'arrêt anticipé était à la limite de la significativité ($p=0,07$), les patients persistants étant plus jeunes que les non-persistants (64,8 (± 11) ans *versus* 68,6 ($\pm 11,8$) ans).

IV. Fractures cliniques incidentes sous TPTD

Neuf patients ont présenté un total de onze fractures sous TPTD, dont 6 FV et 5 FNV.

Un seul des 9 patients a présenté une fracture clinique au-delà des 6 premiers mois de traitement. L'intégralité des FNV était retrouvée chez les patientes du groupe OPM.

Parmi les 9 patients qui ont présenté une fracture durant le traitement, 7 (soit 77,8%) ont bénéficié de l'intégralité du traitement. Les principales caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients ayant présenté une fracture sous TPTD.

| Patient n° | Sexe | Age | Sous-groupe | Nombre de fracture(s) | Localisation | Délai de survenue après début du traitement (mois) | Persistance (mois) | Motif d'arrêt anticipé |
|------------|------|-----|-------------|-----------------------|---------------|--|--------------------|------------------------|
| 1 | F | 75 | OPM | 1 | Sternum | 6 | 18 | |
| 2 | F | 57 | OPM | 1 | Côtes | 7 | 18 | |
| 3 | F | 70 | OPM | 1 | T12 | 3 | 9 | Perdu de vue |
| 4 | F | 71 | OPM | 1 | Pied | 3 | 18 | |
| 5 | F | 57 | OPM | 1 | Poignet | 1 | 18 | |
| 6 | M | 47 | OM | 2 | T9 T10 | 6 | 18 | |
| 7 | M | 69 | OCI | 1 | T12 | 3 | 18 | |
| 8 | F | 65 | OPM | 2 | Bassin T12 | 3 | 18 | |
| 9 | F | 85 | OPM | 1 | T12 | 5 | 3 | Hypercalcémie |

V. Analyse des motifs d'arrêt anticipé du TPTD

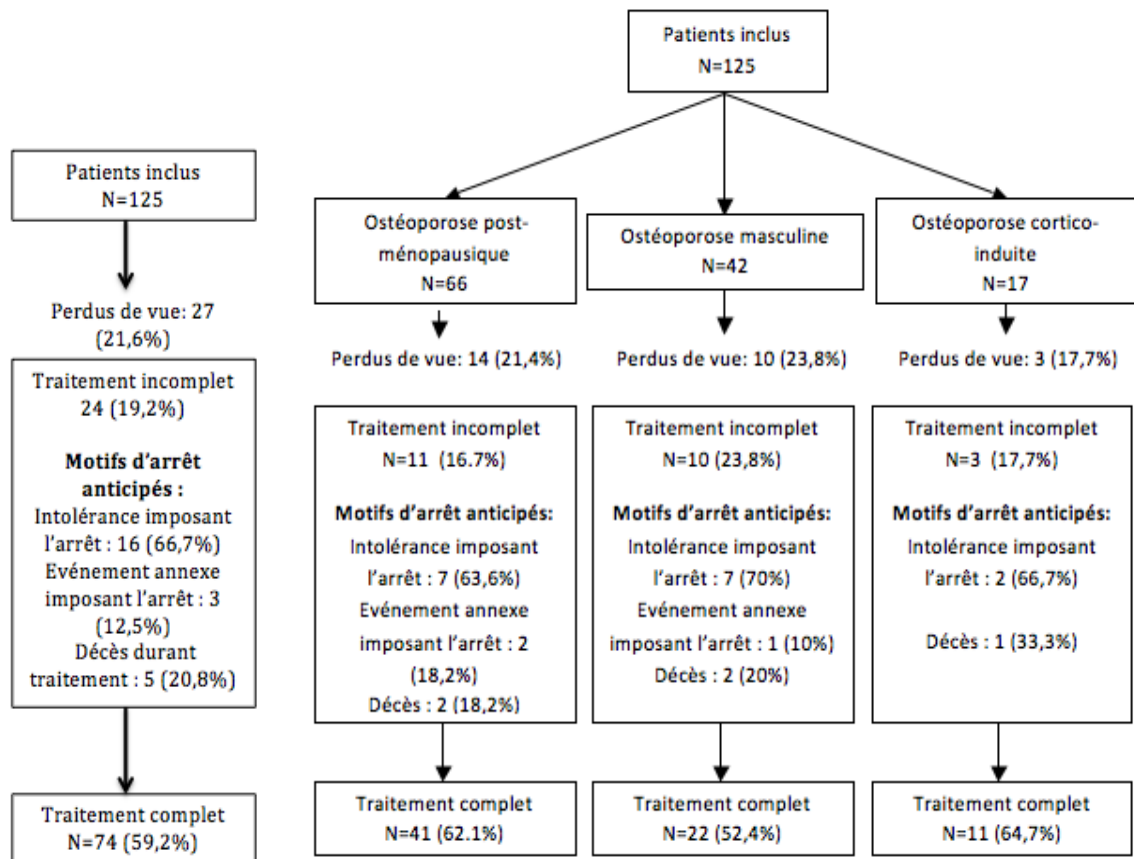
A. Données générales

27 patients (21,6% des patients) étaient perdus de vue durant le suivi. Pour deux d'entre eux, il était précisé explicitement que le suivi allait être assuré par un rhumatologue libéral, après une initiation hospitalière du TPTD.

Le premier motif d'arrêt anticipé du TPTD était la survenue de signes d'intolérance (n=16, 12,8%). Tous les arrêts de traitement pour intolérance l'ont été au cours de la première année de traitement, et pour 68,7% des cas, dans les 6 premiers mois.

Cinq patients sont décédés avant la fin du traitement (4%), sans que la cause du décès ne soit précisée. Pour trois patients (2,4%), un événement annexe imposait l'arrêt du traitement (survenue d'une insuffisance rénale, d'un cancer de la langue et d'un cancer hépatocellulaire imposant tous les deux une prise en charge par radiothérapie).

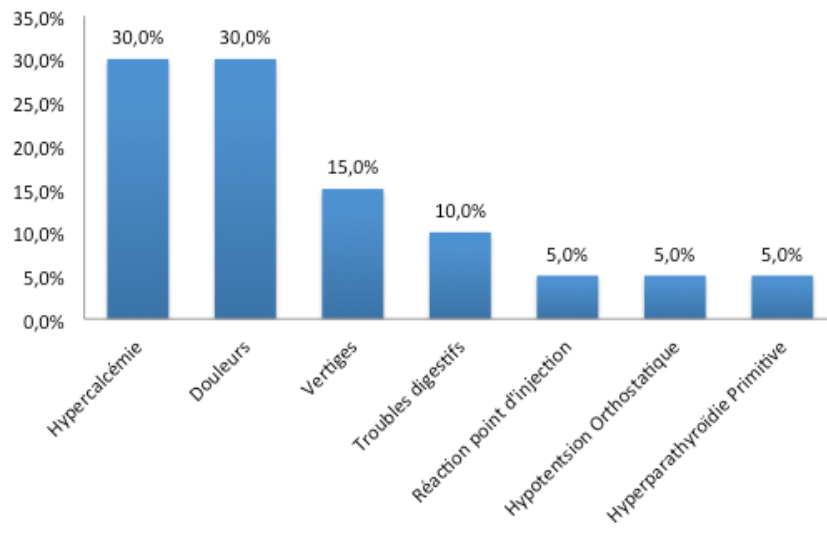
Le devenir des patients durant les 18 mois de séquence thérapeutique est résumé dans la figure 6.

Figure 6 : Devenir des patients durant les 18 mois de séquence thérapeutique

B. Intolérance imposant l'arrêt anticipé du traitement

Seize patients (12,8%) arrêtaient le traitement de manière anticipée en raison de la survenue d'effets indésirables. 20 manifestations d'intolérance étaient relevées chez ces 16 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment responsables d'un arrêt anticipé étaient : hypercalcémie asymptomatique (n=6, 30%), douleurs (recrudescence de lombalgies et arthromyalgies) (n=6, 30%), vertiges (n=3, 15%) et troubles digestifs (n=2, 10%). Les effets indésirables imposant l'arrêt anticipé du TPTD sont présentés dans la figure 7.

Figure 7 : Effets indésirables imposant l'arrêt anticipé du TPTD

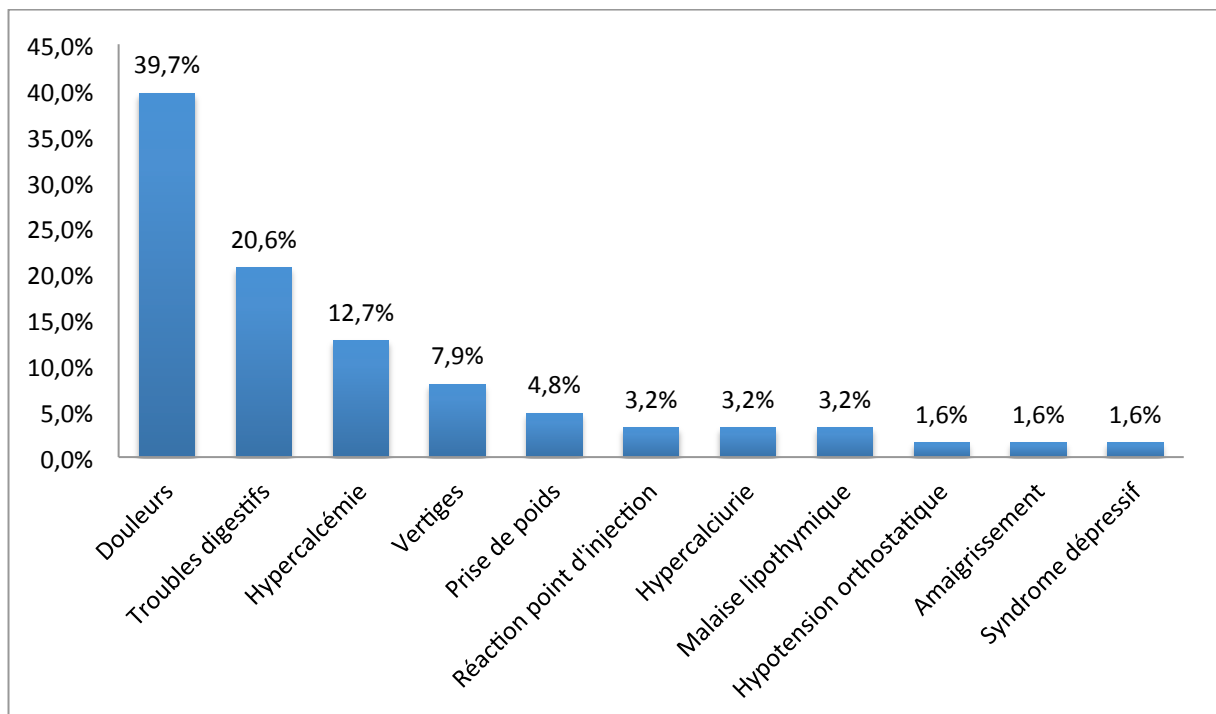
VI. Analyse des données de tolérance

A. Intolérance au TPTD

47 patients (soit 37,6% de la population totale) ont rapporté 63 effets indésirables liés au traitement.

Le plus souvent, celle-ci se manifestait par des douleurs (recrudescence de lombalgies et arthromyalgies) (n=25, 39,7%), des troubles digestifs (n=13, 20,6%) et/ou une hypercalcémie (n=8, 12,7%). 3 patients (4,8%) rapportaient une prise de poids. La réaction au point d'injection (allergie/hématome) concernait 3,2% des patients rapportant une intolérance (n=2). Le reste des signes d'intolérance rapportés est présenté dans la figure 8.

Figure 8 : Intolérance au TPTD dans la population totale



B. Stratégies d'adaptation thérapeutique en cas d'effets indésirables

Dix patients ont bénéficié de stratégies d'adaptation thérapeutique, qui reposaient sur l'espacement des injections et/ou sur un arrêt transitoire de 1 à 2 mois du traitement (2 patients concernés).

Elles étaient proposées lorsque les patients présentaient des troubles digestifs (30%), des douleurs des membres inférieurs (20%), des arthralgies (20%), une hypercalcémie (20%), ou une majoration de leurs lombalgies (10%). Dans 70% des cas, elles permettaient la poursuite du traitement jusqu'à son terme. Les principales caractéristiques des patients concernés sont présentées dans le tableau 5.

Un patient parmi ceux qui bénéficiaient de stratégies d'adaptation thérapeutique présentait une fracture du poignet durant la période de traitement.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique sous TPTD.

| Patient n° | Manifestation d'intolérance | Arrêt transitoire | Durée (mois) | 1 jour sur 2 | Durée (mois) | Fracture sous traitement | Persistance (mois) | Motif d'arrêt anticipé |
|------------|-----------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------|------------------------|
| 1 | Troubles digestifs | | | x | 1 | | 18 | |
| 2 | Hypercalcémie | x | 2 | x | 2 | | 18 | |
| 3 | Troubles digestifs | | | x | 2 | | 18 | |
| 4 | Arthralgies | | | x | 2 | | 15 | Douleurs |
| 5 | Douleurs membres inférieurs | x | 1 | x | 1 | x | 5 | Douleurs |
| 6 | Arthralgies | x | 1 | x | 1 | | 18 | |
| 7 | Troubles digestifs | | | x | 2 | | 18 | |
| 8 | Majoration lombalgies | | | x | 2 | | 18 | |
| 9 | Hypercalcémie | | | x | 1 | | 18 | |
| 10 | Douleurs membres inférieurs | x | 2 | x | 1 | | 1 | Douleurs |

C. Amélioration des lombalgies sous TPTD

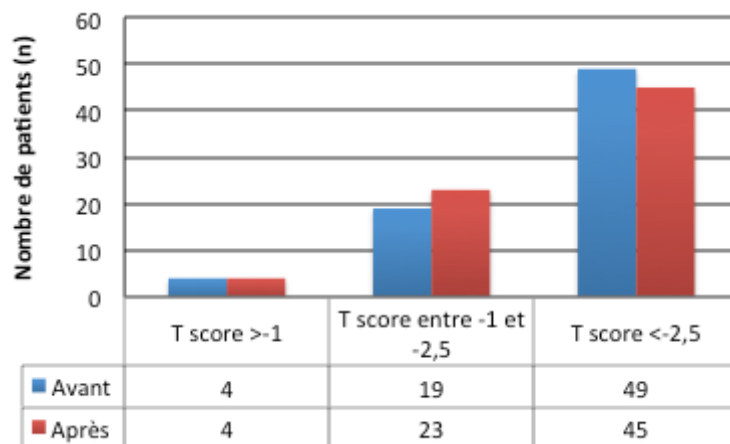
17 patients, soit 13,6% de la population totale évoquaient une amélioration des lombalgies sous traitement.

VII. Efficacité densitométrique

Nous disposons des données densitométriques avant et après TPTD pour 72 patients (57,6%). L'analyse de l'efficacité densitométrique a été réalisée dans cette sous population.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes DMO normale, ostéopénie et ostéoporose avant et après traitement par TPTD dans la population totale au rachis lombaire, au col fémoral, à la hanche totale ou tous sites confondus (figure 9).

Figure 9 : Evolution densitométrique dans la population totale tous sites confondus



VIII. Devenir des patients

A. Poursuite du TPTD au-delà des 18 mois

Quatre patients ont bénéficié de 24 mois de traitement. Il s'agissait dans 1 cas d'une OPM, dans 2 cas d'une OM, et dans 1 cas d'une OCI.

B. Traitements relais

Nous disposons des informations concernant la prise en charge thérapeutique pour 85 patients à l'arrêt du TPTD, dont 67 patients (80%) avaient bénéficié de 18 mois de traitement. Il s'agissait le plus souvent d'un bisphosphonate IV (n=55, 65%), ou d'un bisphosphonate per os (n=14, 16%).

Pour quatre patients, il a été décidé de ne pas débiter de traitement relai. Pour deux de ces patients, cette décision a été prise en raison d'un mauvais état bucco-dentaire empêchant l'initiation d'un bisphosphonate. En ce qui concerne les deux autres, il s'agissait d'un désir de grossesse, et d'une évolution densitométrique très favorable, chez une patiente présentant 2 fractures vertébrales, et pour qui le TPTD avait aussi été initié pour favoriser la consolidation d'une fracture fémorale.

Les données détaillées sur les traitements prescrits en relai du TPTD sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Traitements relais après le TPTD

| | Total (n=125) | OPM (n=66) | OM (n=42) | OCI (n=17) |
|-------------------------------------|---------------|------------|------------|------------|
| BP oraux, n (%) | 14 (11,2%) | 6 (9,1%) | 5 (11,9%) | 3 (17,6%) |
| BP IV, n (%) | 55 (44%) | 27 (40,9%) | 19 (45,2%) | 9 (52,9%) |
| Ranélate de Strontium, n (%) | 5 (4%) | 4 (6,1%) | 1 (2,4%) | 0 (0%) |
| Denosumab, n (%) | 6 (4,8%) | 4 (6,1%) | 1 (2,4%) | 1 (5,9%) |
| Fenêtre, n (%) | 5 (4%) | 3 (4,5%) | 1 (2,4%) | 1 (5,9%) |
| Non connu, n (%) | 40 (32%) | 22 (33,3%) | 15 (35,7%) | 3 (23,5%) |

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons évalué la persistance des patients suivis au CHRU de Lille traités par TPTD dans le cadre d'une OPM, d'une OM, ou d'une OCI.

Dans la population totale, la persistance sous traitement à 6, 12 et 18 mois était de 73,6%, 62,4% et 59,2% respectivement.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant la persistance à 18 mois entre les patients des groupes OPM, OM et OCI ($p=0,77$), qui étaient respectivement de 62,1%, 52,4% et 67,7%.

Il n'était pas retrouvé de facteurs associés à un arrêt anticipé du TPTD.

I. Analyse de la population

A. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques de nos patients étaient globalement comparables aux données de la littérature. La proportion de sujets de sexe masculin était tout de même plus importante (de l'ordre de 40%), alors que dans les autres études, celle-ci représente environ 10% de la population totale (annexe 3) (14,30–35).

B. Antécédents fracturaires et facteurs de risque d'ostéoporose

Les patients inclus dans notre étude présentaient en moyenne 4,6 FV et toujours au moins 2 fractures vertébrales, ce qui est nécessaire au remboursement du TPTD en France (11). C'est un critère qui n'est pas toujours retrouvé dans les autres pays.

Ces données fracturaires sont supérieures à celles décrites dans l'étude EFOS (36), qui portait sur 1648 patientes ayant une OPM issues de 8 pays européens (Croatie, Danemark, France, Grèce, Italie, Norvège, Slovénie, et Suède), dans laquelle le nombre moyen de FV était de 2,9 avec seulement 70% des patientes ayant au moins 2 FV.

C. Comparaison des groupes de population à l'inclusion

Les 3 groupes de notre étude n'étaient pas strictement comparables à l'inclusion. En cas d'OM, la consommation éthylo-tabagique était plus fréquente, les patients étaient plus jeune, et avaient un poids et une taille plus élevés que les groupes OPM et OCI.

En ce qui concerne la population OPM, nos patientes avaient un IMC plus faible que celui des patientes de l'étude EFOS (23,5 vs 25,1 kg/m²), et présentaient plus souvent une ménopause précoce (19,7% vs 8,9%) (36).

Les patients du groupe OM étaient plus âgés (62 vs 57 ans) et présentaient un IMC plus faible (24,8 vs 25,7 kg/m²) que ceux inclus dans l'étude de Finkelstein *et al* (37). Les caractéristiques de nos patients étaient semblables à ceux décrits dans l'étude de Migliaccio *et al* (38).

Les patients du groupe OCI étaient plus âgés (70 vs 56 ans), et présentaient plus souvent un antécédent de FV (100% vs 30%) que ceux inclus dans l'étude de Saag *et al* (10).

D. Traitements antérieurs au TPTD

Le TPTD représentait la première ligne thérapeutique pour 46% des patients, ce qui est très largement supérieur aux données indiquées dans l'étude européenne EFOS, où seuls 8% des patients étaient naïfs d'un traitement anti-ostéoporotique (36), mais inférieur à ce qui était retrouvé spécifiquement dans la population française, dans laquelle le TPTD était prescrit en 1^{ère} ligne dans 71% des cas (39).

En cas de traitement anti-ostéoporotique préalable au TPTD, la classe thérapeutique la plus souvent prescrite était les bisphosphonates (83,6%), comme cela était aussi le cas dans les études américaine (14) et européenne (36), dans lesquelles respectivement 58,9% et 73,4% des patients en avaient bénéficié.

II. Persistance sous TPTD

A. Persistance

1. Population totale

Dans notre étude, la persistance sous TPTD était respectivement de 73,6%, 62,4% et 59,2% à 6, 12 et 18 mois.

A 1 mois, la persistance n'était déjà plus que de 84,8% (19 arrêts de traitement, dont 16 perdus de vue (2 pour lesquels le suivi libéral était précisé) et 3 arrêts pour intolérance (un patient pour douleur, un pour hypercalcémie et un pour hyperparathyroïdie).

Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans les autres études publiées sur le sujet, dont les méthodologies sont hétérogènes, à la fois dans le mode de recrutement des patients (essais cliniques ou études observationnelles), mais aussi dans la définition de la persistance (délai entre initiation et arrêt du traitement, avec une période d'arrêt transitoire qui fluctue selon les études de 30 à 90 jours).

L'étude récente du registre national danois révélait un taux de maintien thérapeutique de 56,5% à 18 mois chez les patients avec un suivi disponible d'au moins 24 mois (40). Aux États-Unis, selon les bases de données de prescription, la persistance était de 85%, 69% et 53% à 6, 12 et 18 mois, après exclusion des patients n'ayant eu qu'une seule prescription de TPTD (14). En 2015, une étude taïwanaise à la méthodologie comparable rapportait seulement 24,9% de patients poursuivant le traitement au-delà de 12 mois (41). Selon les informations du département d'information médicale allemand, à la fin des 18 mois de traitement, 60,5% des femmes et 66% des hommes étaient toujours sous traitement (31). Dans une cohorte japonaise, menée « en vraie vie » comme la nôtre, la persistance était de 61% à 1 an, en sachant que l'un des critères d'inclusion imposait un suivi post-

initiation du TPTD d'au moins 1 an, permettant de ne pas prendre en compte les perdus de vue au cours de la première année de traitement dans l'analyse statistique (42).

La persistance du TPTD semble, dans notre étude comme dans celles déjà publiées, supérieure à celles rapportées avec les traitements par inhibiteurs de la résorption osseuse (bisphosphonates et SERM), avec lesquels la persistance à 1 an n'excède pas 50% (17, 18). A ce jour, une seule étude, publiée aux Etats-Unis en 2015, compare la persistance des patients à 1 an sous les différents anti-ostéoporotiques disponibles actuellement (40). Le TPTD apparaissait en 2^{ème} position des traitements associés à la meilleure persistance, derrière le dénosumab (59,1% vs 68,3%), loin devant le raloxifène (42%), et les bisphosphonates oraux (alendronate 35%, ibandronate 33,8%, et risédronate 25,6%).

Plusieurs travaux ont étudié l'impact d'un programme d'éducation et de suivi sur la persistance des patients sous TPTD (28, 30, 32), avec un effet qui semble bénéfique à partir de 6 mois de traitement sur la persistance (32). En France, l'application d'un tel programme chez des patientes ayant une OPM était associée à un taux de maintien de 80,7% à 18 mois (28).

2. Etude des 3 groupes

Concernant la persistance, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes OPM, OM et OCI, dans lesquels elle était respectivement de 62,1%, 52,4% et 67,7% à 18 mois.

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer la persistance du TPTD dans trois types d'ostéoporose. L'essentiel des études publiées sur le sujet portent sur des patients répondant aux critères d'indication du TPTD dans leur pays respectif (14, 30–32, 34, 37, 40, 41, 44), et les populations regroupent essentiellement des femmes (90% des effectifs en moyenne), et des hommes sans différenciation du type d'ostéoporose pour lesquels ils bénéficient du traitement.

a) Persistance dans l'OPM

En Europe, dans l'étude observationnelle EFOS, qui portait exclusivement sur des patientes OPM, la persistance chez les patients qui bénéficiaient d'au moins une visite de suivi était de 77%, 61,5% et 22% respectivement à 12, 17 (fin des 18 stylos injectables) et 18 mois (27). Parmi les 290 patientes françaises incluses dans l'étude EFOS, 64,2% bénéficiaient de l'intégralité du traitement (39).

b) Persistance dans l'OM

La seule étude observationnelle portant spécifiquement sur une population OM a été publiée en 2009 par Abhishek *et al* (44), et montrait une persistance sous TPTD de 71,3% à 18 mois dans une population de 237 patients OM suivis aux Etats-Unis, soit des résultats supérieurs aux nôtres (persistance de 52,4% à 18 mois dans le groupe OM).

c) Persistance dans l'OCI

Il n'existe pas d'étude à notre connaissance qui évalue la persistance sous TPTD d'une population OCI.

B. Facteurs influençant la persistance sous TPTD

Nous n'avons pas retrouvé de résultat significatif à la recherche d'éventuels facteurs associés à la persistance sous TPTD.

Dans la littérature, plusieurs facteurs influençant le taux de maintien thérapeutique à 18 mois du TPTD ont été rapportés (annexe 4) (31, 41-43, 47-49).

Tout d'abord, il semble que la nature du médecin elle-même puisse influencer la persistance. En effet, il a été décrit une meilleure persistance sous TPTD des patients suivis en centre universitaire *versus* hôpital général (41), ou suivis par un chirurgien orthopédiste *versus* un médecin généraliste (31). Des résultats similaires ont été décrits dans une étude allemande portant sur la prise en charge du cancer du sein, dans laquelle la persistance sous traitements hormonaux était supérieur chez les patientes suivies par des gynécologues *versus* des médecins généralistes (44). Les auteurs expliquent cette différence par la formation spécifique dont les

gynécologues allemands bénéficient dans la prise en charge du cancer du sein, qui leur permet d'apporter une information plus complète aux patientes, ce qui a une répercussion positive sur leur adhésion au traitement, comme cela a déjà été montré avec les antidépresseurs (45), et dans la prise en charge de la dyslipidémie (46).

En ce qui concerne les caractéristiques démographiques des patients, un âge inférieur à 75 ans (47), le sexe féminin (31) et l'origine afro-américaine (42) ont été décrits comme pouvant diminuer la persistance, contrairement à l'antécédent personnel de fracture tout type confondu (31), ou de fracture vertébrale en particulier qui sont associées avec une meilleure persistance (47). Dans deux études, l'adhésion à une assurance privée était associée à une persistance plus faible (48,49).

Au sujet des comorbidités, l'insuffisance rénale peut constituer un facteur de mauvaise adhérence au traitement, contrairement à la présence d'un syndrome dépressif (47). Ce dernier élément va à l'encontre de ce qui a déjà été montré dans la prise en charge des patients présentant un syndrome coronarien, pour lesquels le syndrome dépressif était associé à une moins bonne observance thérapeutique (50).

Par ailleurs, un traitement préalable par bisphosphonates ou raloxifène (42,47), ainsi qu'une supplémentation en vitamine D (49) ont été décrits comme des facteurs susceptibles d'améliorer la persistance à 18 mois.

De même, une surveillance densitométrique pourrait avoir une influence bénéfique sur la persistance (42), comme cela a déjà été montré avec les bisphosphonates oraux dans l'OPM (51).

III. Tolérance du TPTD

A. Intolérance au traitement

Dans notre étude, 63 effets indésirables étaient rapportés, chez 46 patients, soit 37,6% de la population totale. Ces résultats sont supérieurs à ceux indiqués dans les cohortes italienne (14%) (38), et espagnole (13,6%) (30).

Dans la littérature, l'intolérance au traitement se manifeste le plus souvent par des troubles digestifs, des arthralgies, et des vertiges (annexe 5) (26, 30, 32, 38, 44), comme cela est aussi le cas dans notre étude.

Des signes d'intolérance plus rarement évoqués (32, 38), comme la prise de poids (n=4, 6,3%), ou l'hypotension orthostatique (n=3, 4,8%) prennent une part non négligeable dans nos résultats. De manière inverse, les problèmes liés à l'injection, qui représentent jusqu'à 11,2% des signes d'intolérance (10), ne concernaient que 3,2% des patients rapportant des effets indésirables dans notre cohorte.

Nous n'avons pas relevé de cas d'ostéosarcome, une complication rapportée lors d'expérimentations du TPTD chez le rat, à haute dose et pendant une durée prolongée (71,72), mais qui reste exceptionnelle chez l'Homme (73).

B. Intolérance imposant l'arrêt du traitement

1. Introduction

Dans notre étude, le motif d'arrêt anticipé le plus souvent évoqué était de loin l'intolérance au traitement, qui concernait 16 patients, soit 12,8% de la population totale, et expliquait 66,7% des traitements incomplets.

Ces résultats sont, comme dans l'essentiel des autres études menées « en vraie vie », très largement supérieurs aux 6% d'arrêts pour intolérance indiqués dans l'étude pivot (8). En effet, dans de nombreuses études (28,30,32,38,44), l'intolérance au traitement représente la première cause d'arrêt anticipé du TPTD (32), comme cela a aussi été décrit avec les autres traitements anti-ostéoporotiques (69).

2. Hypercalcémie

L'effet indésirable le plus souvent responsable de l'arrêt anticipé du traitement était la survenue d'une hypercalcémie, qui concernait 8 patientes, soit 6,4% de l'ensemble de la population, et expliquait 30% des motifs d'arrêt pour intolérance. Celle-ci était à chaque fois asymptomatique. Deux patientes ayant présenté une hypercalcémie durant l'étude ont bénéficié de l'intégralité du traitement, après utilisation d'une demi-dose et/ou d'un arrêt transitoire.

Si l'on se réfère aux études menées « en vraie vie », ces résultats sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature, comme dans la cohorte japonaise de 1671 patients, parmi lesquels 3 cas d'hypercalcémie étaient rapportés (soit 0,18% de la population totale) (53).

Dans les essais cliniques, comme l'étude de phase III du TPTD (8), et celle de Saag *et al* (10), qui comparait l'effet densitométrique du TPTD à 40 µg/jour *versus* alendronate chez des patients OCI, 11 et 18% des populations respectives présentaient au moins un épisode d'hypercalcémie (>2,6 mmol/L) sous traitement. Cependant, pour un seul patient parmi ces 2 études, le TPTD avait été arrêté en raison d'une hypercalcémie persistante. En effet, les hypercalcémies rapportées dans la littérature sont pour la plupart transitoires, et les cas d'hypercalcémies persistantes restent exceptionnelles (55–57).

Dans l'étude pivot du TPTD (8), le dosage de la calcémie était réalisé de manière systématique avant l'injection de TPTD et 4 à 6 heures après, ce qui correspond au moment où la calcémie atteint sa valeur maximale après une injection de TPTD (11). Alors qu'il n'avait pas été retrouvé de cas d'hypercalcémie dans les dosages avant injection, une hypercalcémie modérée (entre 2,60 et 2,80 mmol/L) était mise en évidence lors du dosage après injection chez 11% des patientes du groupe TPTD 20 µg/j. Un tiers des patientes gardaient une calcémie élevée lors d'un contrôle réalisé plusieurs semaines plus tard, et une seule patiente du groupe TPTD 20 µg n'avait pu bénéficier de l'ensemble du traitement en raison d'une hypercalcémie persistante. Dans une analyse post-hoc, Miller *et al* a montré une

incidence d'hypercalcémie supérieure chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG 30-49 mL/min) (74).

La commission de transparence de l'HAS ne recommande pas de surveillance systématique de la calcémie pendant le traitement, et préconise, lorsqu'il est nécessaire, la réalisation des prélèvements sanguins au moins 16 heures après la dernière injection de TPTD (11).

Les résultats de notre étude sont inhabituellement élevés, et sont peut être liés à un dosage de la calcémie réalisé dans des conditions sous optimales.

C. Délai de survenue des arrêts pour intolérance

Dans notre étude, 68,7% des arrêts pour intolérance survenaient lors des 6 premiers mois de traitement.

Ces résultats sont similaires à ceux de la cohorte française (28), qui montrait elle aussi une précocité des arrêts pour effets indésirables, puisque 47,2% de ces événements étaient observés lors du premier trimestre, 22,4% entre 3 et 6 mois, et seulement 30,4% après 6 mois. Au Canada, 67% des patients d'une étude publiée en 2007 présentaient des effets indésirables lors des 6 premiers mois du traitement (26).

Le lien entre la durée du traitement par TPTD et la survenue de manifestations d'intolérance a été étudié dans une analyse post hoc de l'étude pivot, dans laquelle il existait une incidence plus importante de signes d'intolérance durant les 7 premiers mois de traitement, par rapport au reste de la séquence thérapeutique (71).

IV. Autres motifs d'arrêt anticipé

Les décès (4% de la population totale), et la survenue d'événements non liés au traitement (2 cancers et 1 insuffisance rénale) expliquaient le reste des arrêts anticipés de traitement.

Dans l'étude française publiée en 2008, l'arrêt du traitement à l'initiative du patient était l'une des raisons d'arrêt anticipé les plus fréquentes (24,2%) (28). Dans notre cohorte, ces arrêts étant systématiquement liés à la survenue d'effets indésirables, nous ne les avons pas dissociés.

Si l'argument économique explique parfois l'arrêt anticipé du TPTD (76), notamment chez les patients jeunes (30), nous n'avons pas relevé de tel événement dans notre cohorte.

V. Risque fracturaire et TPTD

A. Introduction

Dans notre cohorte, neuf patients (7,2%) ont présenté 11 fractures (6 FV et 5 FNV) sous TPTD, dont 10 survenaient pendant les 6 premiers mois de traitement.

Ce taux fracturaire est moins élevé que celui rapporté dans les autres études (14, 39, 60), mais le faible nombre de FV est probablement lié à l'absence de contrôle radiographique systématique des patients, qui sont le plus souvent asymptomatiques lors d'événement fracturaire rachidien (75).

B. Durée de traitement et incidence fracturaire

La prédominance de survenue des événements fracturaires lors du premier semestre de traitement est un élément fréquemment rencontré dans la littérature (8, 14, 39, 53).

Un traitement prolongé par TPTD est associé à une diminution du risque fracturaire, toute fracture confondue (14, 35, 58), avec un effet qui semble plus important que sous bisphosphonates oraux (65).

A l'inverse, une faible persistance sous TPTD est associée à une augmentation du risque fracturaire vertébrale et non vertébrale (14,39,58,59), comme cela est aussi le cas avec les autres traitements anti-ostéoporotiques (13).

Cet effet anti-fracturaire est observable dès 6 mois de traitement (39), comme semblait le montrer les résultats de l'étude pivot (8), et persiste jusqu'à 18 mois après son arrêt (64).

Si l'on estime la diminution relative du risque de FNV de 7,3% à chaque mois d'administration supplémentaire de TPTD (58), l'efficacité anti-fracturaire à la hanche n'est pas établie (11,14).

VI. Traitement relai

Dans notre étude, les bisphosphonates représentaient, de loin, la classe thérapeutique privilégiée en relai du TPTD (81%). Dans 80% des cas, c'est l'administration intraveineuse qui était choisie.

Ces données concordent avec celles indiquées dans l'étude EFOS, dans laquelle 71% des patients bénéficiaient d'un inhibiteur de résorption osseuse après séquence thérapeutique par TPTD, en majorité des bisphosphonates (66,8%) (70). Par ailleurs, elles suivent les recommandations de l'HAS, qui privilégie dans son dernier rapport un traitement relai par bisphosphonates (11), qui semble permettre une consolidation de l'effet bénéfique sur la DMO du rachis lombaire à 2 ans de l'arrêt du TPTD (61).

Dans notre cohorte, notons que 6 patients bénéficiaient d'un relai par dénosumab, qui a montré des résultats prometteurs, *versus* bisphosphonates oraux, en relai ou en association au TPTD, dans une étude récente qui portait cependant sur de faibles effectifs (62). Par ailleurs, il semble que l'utilisation du TPTD en relai du dénosumab soit moins efficace sur le plan densitométrique (67).

VII. Diminution des lombalgies sous TPTD

17 patients, soit 13,6% de la population totale évoquaient une amélioration des lombalgies sous traitement.

Dans plusieurs études (39,40,53), le traitement par TPTD est associé à une diminution des lombalgies. De plus, l'allongement de la durée de traitement semble lié à la diminution des lombalgies (71).

Dans la cohorte canadienne, l'amélioration des lombalgies figurait parmi les bénéfices inattendus du traitement rapportés par les patients, avec l'amélioration de la mobilité, du sommeil ou de la solidité des ongles (26).

Cet effet bénéfique rapporté par les patients est peut être l'une des explications de la meilleure persistance sous TPTD par rapport aux autres traitements anti-ostéoporotiques.

VIII. Forces et limites de notre étude

Nous avons utilisé les données d'une cohorte dite de « vraie vie » pour réaliser ce qui constitue, à notre connaissance, la 1^{ère} étude qui permet de comparer la persistance sous TPTD dans plusieurs types d'ostéoporose.

Le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis de recueillir un certain nombre de données, à l'exemple de certains facteurs déjà décrits comme pouvant influencer la persistance sous traitement (le statut marital ou la classe sociale). De même, nous n'avons pas pu recueillir pour l'ensemble des patients quel était l'auteur des injections (le patient, un proche, ou une infirmière à domicile).

Il s'agit de patients qui ont bénéficié de consultations au CHRU de Lille, parfois adressés en consultation pour discussion thérapeutique après échec ou intolérance d'un (ou de plusieurs) traitement(s) anti-ostéoporotique(s), ce qui a pu constituer un biais de sélection.

Le nombre de perdus de vue (27 patients (21,6%), dont 16 (59%) dès le 1^{er} mois) est une autre des limites de notre étude.

Au CHRU de Lille, un certain nombre de patients pour qui le TPTD est instauré ont bénéficié d'une éducation thérapeutique auprès d'une infirmière. Nous n'avons pas pu prendre en compte ce programme d'éducation dans nos analyses, étant donnée la liste non exhaustive des patients en ayant bénéficié.

La persistance sous traitement est un critère intéressant dans l'analyse de l'adhésion thérapeutique (22), mais l'observance des patients, qui est un autre paramètre de l'adhésion, n'a malheureusement pas pu faire l'objet d'une analyse dans notre étude.

CONCLUSION

La persistance sous TPTD à 18 mois des patients suivis au CHRU de Lille est comparable à celle rapportée dans d'autres études et il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant la persistance en fonction du type d'ostéoporose (OPM, OM ou OCI).

L'inobservance thérapeutique reste un problème majeur de la prise en charge de l'ostéoporose, et l'utilisation du TPTD permet d'obtenir une meilleure persistance que les inhibiteurs de la résorption osseuse, comme cela est aussi le cas avec le dénosumab. L'arrivée des nouveaux traitements ostéoformateurs va permettre d'élargir la palette thérapeutique à disposition du médecin, qui initiera le traitement le plus adapté au patient, en prenant notamment en compte sa voie d'administration et sa rythmicité, pour en optimiser l'adhésion.

L'éducation thérapeutique est une pierre angulaire du traitement des pathologies chroniques, et doit faire intégrer aux patients les enjeux de leur pathologie, afin de les rendre acteur de leur traitement. Elle doit être articulée entre les médecins hospitaliers et les professionnels de ville, dans le cadre de réseaux de soins de proximité. Dans cette optique, il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé sur la problématique de l'inobservance thérapeutique. Les médecins généralistes et les pharmaciens de villes occupent une place prépondérante dans le parcours de soins, puisqu'ils sont au plus près du patient. Ils doivent rester attentifs à la compréhension de la maladie par le patient, et de l'intérêt de son traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
2. Programme National Nutrition Santé (PNNS) (2010) Rapport du Haut Comité de santé Publique : « Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France ». DREES.
3. Cawston H, Maravic M, Fardellone P, Gauthier A, Kanis JA, Compston J, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. Arch Osteoporos. 2012;7:237-46.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 18 août 1997;103(2A):12S - 17S; discussion 17S - 19S.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet Lond Engl. 18 mai 2002;359(9319):1761-7.
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 15 mai 2003;423(6937):337-42.
7. Eli Lilly and Company (2010) Forsteo package insert. Available at <https://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>. Accessed 25 mar 2010 [Internet]. 2016 [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <https://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 10 mai 2001;344(19):1434-41.
9. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. janv 2003;18(1):9-17.
10. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 15 nov 2007;357(20):2028-39.
11. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Septembre 2014 [Internet]. 2016 [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13609_FORSTEO_RI_Avis2_CT13609.pdf

12. Paccou J. Réflexions Rhumatologiques [Internet]. JBH Santé. 2014 [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.jbhsante.com>
13. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RMC, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* févr 2009;122(2 Suppl):S3-13.
14. Yu S, Burge RT, Foster SA, Gelwicks S, Meadows ES. The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2012;23(3):1103-13.
15. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs Sigma Theta Tau.* 2003;35(3):207.
16. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* juin 2007;18(6):711-9.
17. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2010;21(1):145-55.
18. Ziller V, Wetzel K, Kyvernitakis I, Seker-Pektas B, Hadji P. Adherence and persistence in patients with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene. *Climacteric J Int Menopause Soc.* avr 2011;14(2):228-35.
19. Giusti A, Barone A, Razzano M, Oliveri M, Pizzonia M, Palummeri E, et al. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(1):95-100.
20. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006;17(11):1638-44.
21. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006;17(6):914-21.
22. Cortet B, Bénichou O. Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2006;73(5):e1-7.
23. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2004;89(3):1117-23.

24. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, Sebaldt RJ, Ferko N, Puglia M, et al. Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. oct 2003;14(10):808-13.
25. Ziller V, Zimmermann SP, Kalder M, Ziller M, Seker-Pektas B, Hellmeyer L, et al. Adherence and persistence in patients with severe osteoporosis treated with teriparatide. *Curr Med Res Opin*. mars 2010;26(3):675-81.
26. Adachi JD, Hanley DA, Lorraine JK, Yu M. Assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month, multicenter, open-label, prospective study. *Clin Ther*. sept 2007;29(9):2055-67.
27. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int*. déc 2009;85(6):484-93.
28. Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, Zylberman M, Liu-Leage S, Roux C. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. avr 2009;20(4):625-30.
29. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. déc 2014;81(6):493-501.
30. Nogues X, Luz Rentero M, Rodríguez AL. Use of an educational support program to assist patients receiving injectable osteoporosis treatment: experience with teriparatide. *Curr Med Res Opin*. févr 2014;30(2):287-96.
31. Kyvernitakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P. Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. déc 2014;25(12):2721-8.
32. Tamone C, Fonte G, Panico A, Molinatti PA, D'Amelio P, Isaia GC. Impact of a phone follow-up program on persistence with teriparatide or PTH(1-84) treatment. *Calcif Tissue Int*. avr 2012;90(4):272-8.
33. Arden NK, Earl S, Fisher DJ, Cooper C, Carruthers S, Goater M. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(11):1626-9.
34. Hazel-Fernandez L, Louder AM, Foster SA, Uribe CL, Burge RT. Association of teriparatide adherence and persistence with clinical and economic outcomes in Medicare Part D recipients: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:4.

35. Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou C-L, Marin F, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int.* 30 avr 2016;
36. Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, Langdahl BL, et al. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr Med Res Opin.* févr 2008;24(2):377-84.
37. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 25 sept 2003;349(13):1216-26.
38. Migliaccio S, Resmini G, Buffa A, Fornari R, Di Pietro G, Cerocchi I, et al. Evaluation of persistence and adherence to teriparatide treatment in patients affected by severe osteoporosis (PATT): a multicenter observational real life study. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis.* janv 2013;10(1):56-60.
39. 39 G, Grados F, Evans D, Liu-Leage S, Petto H, Augendre-Ferrante B. Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2014;81(1):69-75.
40. Thorsteinsson A-L, Vestergaard P, Eiken P. Compliance and persistence with treatment with parathyroid hormone for osteoporosis. A Danish national register-based cohort study. *Arch Osteoporos.* 2015;10:35.
41. Chan D-C, Chang CH-C, Lim L-C, Brnabic AJM, Tsauo J-Y, Burge R, et al. Association between teriparatide treatment persistence and adherence, and fracture incidence in Taiwan: analysis using the National Health Insurance Research Database. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 12 mai 2016;
42. Tanaka I, Sato M, Sugihara T, Faries DE, Nojiri S, Graham-Clarke P, et al. Adherence and persistence with once-daily teriparatide in Japan: a retrospective, prescription database, cohort study. *J Osteoporos.* 2013;2013:654218.
43. Cheng L-I, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau PL, Spangler L, et al. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* sept 2015;21(9):824-33, 833a.
44. Abhishek A, Pande I. Teriparatide in men: persistence and geographical variation in the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* août 2009;20(8):1453-4.
45. Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, et al. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial,

Medicare, and Medicaid insurance. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. févr 2011;22(2):551-7.

46. Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2013;138(1):185-91.

47. Woodward SC, Bereznicki BJ, Westbury JL, Bereznicki LRE. The effect of knowledge and expectations on adherence to and persistence with antidepressants. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:761-8.

48. Brewer NT, Chapman GB, Brownlee S, Leventhal EA. Cholesterol control, medication adherence and illness cognition. *Br J Health Psychol*. nov 2002;7(Part 4):433-47.

49. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. mai 2004;19(5):745-51.

50. Walsh JB, Lems WF, Karras D, Langdahl BL, Ljunggren O, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effectiveness of Teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int*. mai 2012;90(5):373-83.

51. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. janv 1995;14(1):88-90.

52. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(6):922-8.

53. Yamamoto T, Taketsuna M, Guo X, Sato M, Sowa H. The safety and effectiveness profile of daily teriparatide in a prospective observational study in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: interim report. *J Bone Miner Metab*. nov 2014;32(6):699-708.

54. Gold DT, Pantos BS, Masica DN, Misurski DA, Marcus R. Initial experience with teriparatide in the United States. *Curr Med Res Opin*. avr 2006;22(4):703-8.

55. Thiruchelvam N, Randhawa J, Sadiq H, Kistangari G. Teriparatide induced delayed persistent hypercalcemia. *Case Rep Endocrinol*. 2014;2014:802473.

56. Hajime M, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. A case of teriparatide-induced severe hypophosphatemia and hypercalcemia. *J Bone Miner Metab*. sept 2014;32(5):601-4.

57. Karatoprak C, Kayatas K, Kilicaslan H, Yolbas S, Yazimci NA, Gümüşkemer T, et al. Severe hypercalcemia due to teriparatide. *Indian J Pharmacol*. mars 2012;44(2):270-1.

58. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with

osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. juin 2009;20(6):943-8.

59. Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide treatment of severe osteoporosis reduces the risk of vertebral fractures compared with standard care in routine clinical practice. *Calcif Tissue Int*. févr 2014;94(2):176-82.

60. Bonafede MM, Shi N, Bower AG, Barron RL, Grauer A, Chandler DB. Teriparatide treatment patterns in osteoporosis and subsequent fracture events: a US claims analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2015;26(3):1203-12.

61. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2010;95(4):1838-45.

62. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 22 févr 2016;

63. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 11 oct 2004;164(18):2024-30.

64. Beall DP, Feldman RG, Gordon ML, Gruber BL, Lane JM, Valenzuela G, et al. Patients with prior vertebral or hip fractures treated with teriparatide in the Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) observational study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2016;27(3):1191-8.

65. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. janv 2012;166(1):87-97.

66. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 11 août 2005;353(6):555-65.

67. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie S-AM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2014;99(5):1694-700.

68. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 2015;386(9999):1147-55.

69. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):914-21.

70. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int.* oct 2011;22(10):2709-19.
71. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int.* mars 2009;84(3):159-70.
72. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res.* déc 2012;27(12):2429-37.
73. Cipriani C, Capriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* déc 2012;27(12):2419-28.
74. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int.* janv 2007;18(1):59-68.
75. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* juill 1996;11(7):1010-8.
76. Tamariz L, Uribe CL, Luo J, Hanna JW, Ball DE, Krohn K, et al. Persistence with biologic therapies in the Medicare coverage gap. *Am J Manag Care.* nov 2011;17(11):753-9.

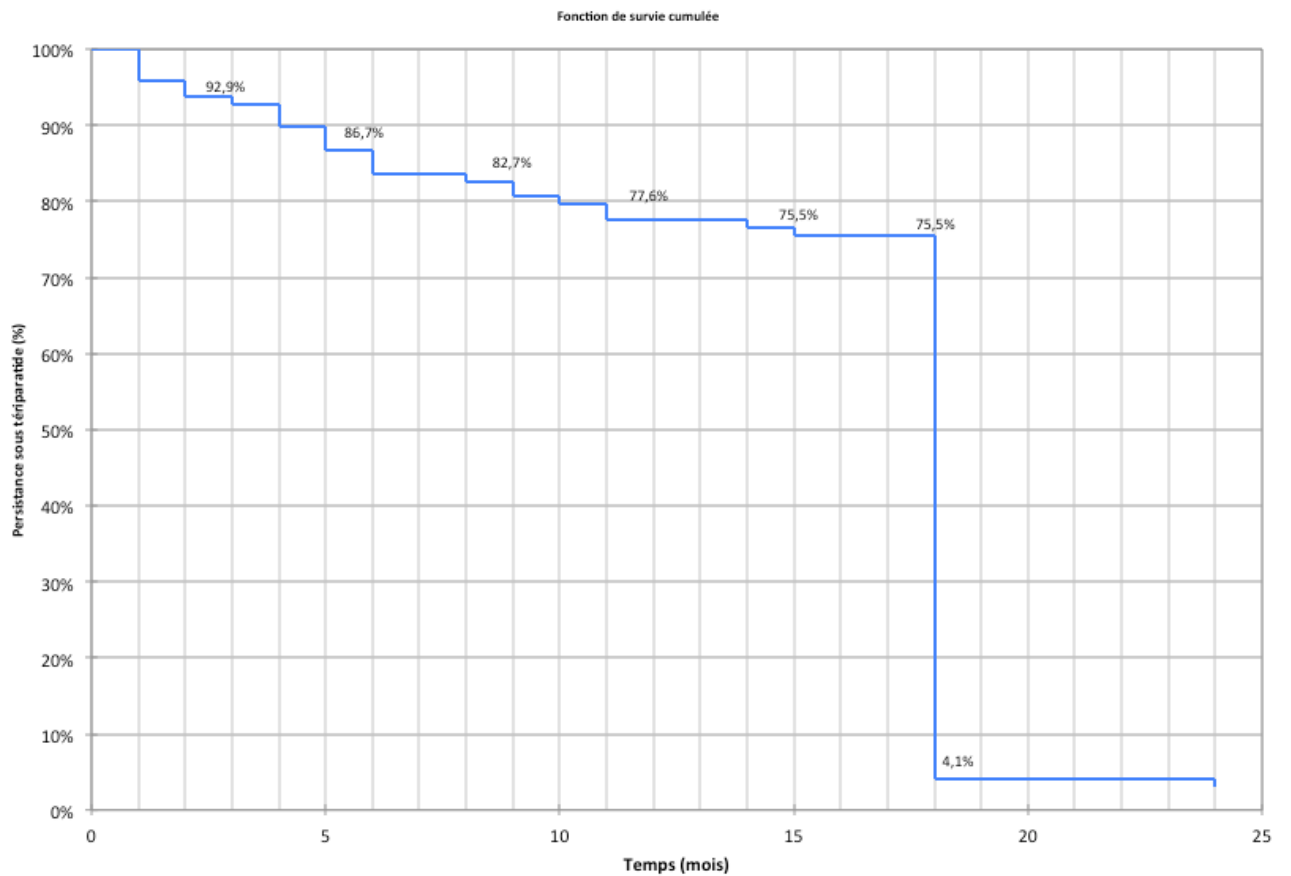
ANNEXES

Annexe 1: Caractéristiques de la population (suite)

| | Population totale (n=125) | OPM (n=66) | OM (n=42) | OCI (n=17) |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Caractéristiques démographiques | | | | |
| 45-54 ans (%) | 20,80% | 12,10% | 38,00% | 11,80% |
| 55-64 ans (%) | 23,20% | 18,20% | 31,00% | 23,50% |
| 65-74 ans (%) | 31,20% | 36,40% | 23,80% | 29,40% |
| 75-84 ans (%) | 15,20% | 21,20% | 4,80% | 23,50% |
| 85 ans et plus (%) | 8,80% | 12,10% | 2,40% | 11,80% |
| Taille (m) ± DS | 1,63 ± 0,1 | 1,58 ± 0,1 | 1,71 ± 0,1 | 1,63 ± 0,1 |
| Poids (kg) ± DS | 64 ± 14,7 | 58,9 ± 12,7 | 72,8 ± 14,5 | 65,7 ± 13,4 |
| Comorbidités | | | | |
| BPCO, n (%) | 7 (5,6%) | 1 (1,5%) | 5 (11,9%) | 1 (5,9%) |
| Antécédents néoplasiques des patients | | | | |
| Prostate, n (%) | 4 (3,2%) | 0 | 3 (7,1%) | 1 (5,9%) |
| Sein, n (%) | 3 (2,4%) | 3 (4,5%) | 0 | 0 |
| Baso-Cellulaire, n (%) | 2 (1,6%) | 2 (3,0%) | 0 | 0 |
| Estomac, n (%) | 2 (1,6%) | 0 | 1 (2,4%) | 1 (5,9%) |
| MGUS, n (%) | 2 (1,6%) | 1 (1,5%) | 1 (2,4%) | 0 |
| Poumon, n (%) | 1 (0,8%) | 1 (1,5%) | 0 | 0 |
| Thyroïdien, n (%) | 1 (0,8%) | 0 | 0 | 1 (5,9%) |
| Ovarien, n (%) | 1 (0,8%) | 1 (1,5%) | 0 | 0 |
| Endométrial, n (%) | 1 (0,8%) | 0 | 0 | 1 (5,9%) |
| Hépatique, n (%) | 1 (0,8%) | 1 (1,5%) | 0 | 0 |
| Mélanome, n (%) | 1 (0,8%) | 0 | 1 (2,4%) | 0 |
| SMD, n (%) | 1 (0,8%) | 0 | 0 | 1 (5,9%) |
| LLC, n (%) | 1 (0,8%) | 1 (1,5%) | 0 | 0 |
| Traitements habituels | | | | |
| Antithyroïdiens de Synthèse, n (%) | 1 (0,8%) | 1 (1,5%) | 0 | 0 |
| Diurétiques, n (%) | 18 (14,4%) | 11 (16,7%) | 3 (7,1%) | 4 (23,5%) |
| Anti-Arythmiques, n (%) | 11 (8,8%) | 6 (9,1%) | 4 (7,1%) | 1 (5,9%) |
| Anticoagulants oraux, n (%) | 16 (12,8%) | 10 (15,1%) | 5 (11,9%) | 1 (5,9%) |
| Insuline, n (%) | 3 (2,4%) | 1 (1,5%) | 2 (4,8%) | 0 |
| Antidiabétiques Oraux, n (%) | 5 (4,0%) | 2 (3,0%) | 2 (4,8%) | 1 (5,9%) |
| Anticonvulsivants, n (%) | 3 (2,4%) | 0 | 3 (7,1%) | 0 |
| Facteurs de risque d'ostéoporose | | | | |
| Age de la ménopause (ans) ± DS | 46,6 ± 7,6 | 46 ± 8,2 | | 48 ± 3,3 |
| Durée du THM (ans) ± DS | 8 ± 3,8 | 7,19 ± 3,7 | | 15 ± 4,3 |
| Tabagisme sévère, n (%) | 20 (16%) | 7 (10,6%) | 12 (28,6%) | 1 (5,9%) |
| Quantité (PA) ± DS | 22 ± 12,7 | 24 ± 11,2 | 22,7 ± 16,1 | NA |
| Ethylisme sévère, n (%) | 9 (7,2%) | 4 (6,1%) | 4 (9,5%) | 1 (5,9%) |

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écart type. BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; THM : Traitement Hormonal de la Ménopause ; PA : Paquets-Années.

Annexe 2 : Persistance sous TPTD dans la population totale, avec censure des perdus de vue.



Annexe 3 : Comparaison des caractéristiques démographiques avec la littérature.

| Nom premier auteur | Revue | Type d'étude | Date de parution | Nationalité | Nb de patients inclus (n) | Type OP | Femmes (%) | Age (ans) | IMC (kg/m ²) | Atcd AO (%) | Atcd BP (%) | Atcd Fractures tout type, n (%) | Atcd FV, n (%) | Nb moyen FV (moyenne ± DS) | Atcd FNV (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|--|--------------------------|-------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | | Thèse Taisne N. | | | 125 | OPM, OM et OCI | 62,4% | 71 ± 10,9 | 24,1 ± 4,6 | 54% | 45,1% | 100% | 100% | 3,8 ± 2 | 42,20% |
| Rajzbaum G, et al (39) | Joint Bone Spine | Observationnelle | 2014 | France | 290 | OPM | 100% | 74,5 ± 7,4 | 25,1 ± 4,6 | 29% | 16,7% | 100% | ≥2 FV: 95,8% | | |
| Nogues X, et al. (30) | CMRO | Observationnelle | 2014 | Espagne | 23069 | Indifférent | 90% | 71,2 ± 10,9 | | | | | 11 848 (49,6%) | | |
| Hazel-Fernandez L, et al (34) | BMC Musculo skeletal Disorders | Observationnelle | 2013 | Etats Unis | 761 | Indifférent | 88,7% | 73,3 ± 8,4 | | 46,40% | 36,8% | | | | |
| Yu S, et al (14) | Osteoporos Int | Observationnelle | 2012 | Etats Unis | 3857 | Indifférent | 91% | 68,9 ± 11,25 | | | 58,9% | | | | |
| Rajzbaum G, et al (36) | Osteoporos Int | Observationnelle | 2008 | Europe | 1645 | OPM | 100% | 71,5 ± 8,4 | 25,2 ± 4,4 | 91,70% | 73,4% | 90,90% | | | |
| Briot K, et al (28) | Osteoporos Int | Interventionnelle | 2008 | France | 2648 | OPM | 100% | 72,3 ± 14,5 | | | | | 100% | 3,9 ± 2 | 45,60% |
| Saag KG et al (10) | N Engl J Med | Interventionnelle | 2007 | Etats Unis | 214 | OCI | 80,4% | 56,1 ± 13,4 | | | 9,3% | | 30% | | 43,50% |
| Adachi JD, et al (26) | Clin Therap | Observationnelle | 2007 | Canada | 116 | OPM et OM, TPTD 2ème ITT | 87,9% | 68,8 ± 11,1 | 24,2 | 100% | 88,8% | | 92 (79,3%) | | 69,80% |
| Foster SA, et al. (45) | Osteoporos Int | Observationnelle | 2011 | Etats Unis | 3042 | Indifférent | 90% | Medicare: 70,3 ± 11 Medicaid: 73,5 ± 11,5 | | | Medicare: 65,6% Medicaid: 70,8% | Medicare: 38% Medicaid: 37,9% | Medicare: 15,7% Medicaid: 13,2% | | Medicare: 33% Medicaid: 30,6% |
| Finkelstein JS, et al (37) | N Engl J Med | Interventionnelle | 2003 | Etats Unis | 20 | OM | 0% | 57 ± 9 | 25,7 ± 4,3 | 0% | 0% | | | | |
| Neer RM et al (8) | N Engl J Med | Interventionnelle | 2001 | Etats Unis | 444 | OPM | 100% | 69 ± 7 | 26,8 ± 4,2 | 16% | | | | 2,3 ± 1,8 | |

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes ± écart type. Atcd : Antécédent ; OP : Ostéoporose ; AO : Anti-ostéoporotiques ; BP : Bisphosphonates.

Annexe 4 : Persistance sous TPTD dans la littérature.

| Nom premier auteur | Nombre de patients analysés, n | Type OP | Programme éducationnel | Persistance 6 mois, n (%) | Persistance 12 mois, n (%) | Persistance 18 mois, n (%) | Facteurs associés à meilleure persistance | Facteurs associés à moins bonne persistance |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|--|--|---|
| <i>Thèse Taisne N.</i> | 125 | OPM, OM et OCI | Non | 73,60% | 62,40% | 59,20% | | |
| <i>Thorsteinsson AL, et al (40)</i> | 3298 | Indifférent | Non | | | 56,50% | | |
| <i>Rajzbaum G, et al (39)</i> | 290 | OPM | Non | | | 64,20 % | | |
| <i>Briot K, et al (28)</i> | 2648 | OPM | Oui | | | 80,70% | | |
| <i>Cheng LI, et al (43)</i> | 328 | Femmes OPM et OS | Non | | 59,10% | | | |
| <i>Tamone C, et al (32)</i> | 780 | Indifférent 87% femmes | Oui | | | 85,6% dans le groupe suivi 77,4 % dans le groupe sans suivi | | |
| <i>Migliaccio S, et al (38)</i> | 441 | OPM et OM, 98% femmes | Non | | | 86,85% | | |
| <i>Abhishek A, et al. (44)</i> | 237 | OM | Non | | | 74,30% | - Suivi CHU vs CHG | |
| <i>Foster SA, et al. (45)</i> | 3042 | Indifférent, 90% femmes | Non | 64,60% | 56,70% | | - DMO préalable - TTT antérieur par BP ou raloxifène | - Assurance privée - Afro-Américains |
| <i>Kyvernitakis I, et al (31)</i> | 829 | Indifférent, 81,7% femmes | Non | | | F: 39,5% H: 47,8% | - Association à Vitamine D - Fracture antérieure au traitement | - Femmes - Suivi par MG versus ortho - Assurance privée |
| <i>Nogues X, et al. (30)</i> | 23069 | Indifférent, 90% femmes | Oui | 83,50% | 74,80% | 68,50% | | |
| <i>Yu S, et al (14)</i> | 3587 | Indifférent, 91% femmes | Non | 85% | 69% | 53% | - Suivi densitométrique - Traitement antérieur par bisphosphonates | |
| <i>Chan DC et al. (41)</i> | 4624 | Indifférent, 85% femmes | Non | 44,6% | 24,9% | | - Age <75 ans - TTT antérieur par alendronate ou calcitonine - Atcd Personnel de FV - Diagnostic récent d'OP - Cataracte - Dépression - Immunosuppresseurs | |

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écart type. OP : Ostéoporose ; MG : médecin généraliste ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; CHG : Centre Hospitalier Général

Annexe 5 : Intolérance au TPTD dans la littérature

| Nom premier auteur | Nombre de patients analysés, n | Effets indésirables rapportés (n) | Patients ayant présenté des EI, n (%) | 3 effets indésirables les plus fréquents | Proportion d'arrêt anticipé pour intolérance (%) | ≥1 épisode d'hypercalcémie, n (%) | Arrêt pour hypercalcémie, n |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| <i>Thèse Taisne N.</i> | 125 | | 37,60% | 1. Douleurs (28,6%) 2. Troubles digestifs (22,2%) 3. Hypercalcémie (9,5%) | 66,70% | 8 (4,8%) | 6 |
| <i>Briot K, et al (28)</i> | 2648 | 2869 | | | 46,70% | | |
| <i>Tamone C, et al (32)</i> | 382 | | | 1. Troubles digestifs (20%) 2. Signes cutanés (13%) 3. Douleurs (11%) | 58,50% | 0 | |
| <i>Migliaccio S, et al (38)</i> | 441 | | 62 (14%) | 1. Troubles digestifs (8,6%) 2. Céphalées (8,6%) 3. Vertiges (5,2%) | 27,60% | 0 | |
| <i>Abhishek A, et al. (44)</i> | 435 | | | 1. Nausées 2. Céphalées | 24,30% | | |
| <i>Nogues X, et al. (30)</i> | 23069 | | 3137 (13,60%) | | 42,9% chez patients <55 ans 54,1% entre 55 et 64 ans 58,9% entre 65 et 74 ans 53,9% entre 75 et 84 ans 47% chez patients ≥85 ans | | |
| <i>Neer RM, et al (8)</i> | 444 | | | 1. Troubles digestifs (18%) 2. Vertiges (9%) 3. Crampes (3%) | 6% | 49 (11%) | 1 patient |
| <i>Adachi JD et al (26)</i> | 116 | | 78 (67%) les 6 premiers mois 65 (56%) entre 6 et 12 mois | 1. Vertiges (10,3%) 2. Nausées (10,3%) 3. Lombalgies (7,8%) | | 5 (4,3%) | 0 |
| <i>Fahrleitner-Pammer A, et al (70)</i> | 1576 | 351 | | 1. Nausées (5,8%) 2. Céphalées (4,4%) 3. Syndrome dépressif (2,7%) | 7,60% | 4 (1,3%) | |
| <i>Saag KG et al (10)</i> | 214 | | 38 (17,8%) | 1. Troubles digestifs (39,3%) 2. Douleurs (35%) 3. Evénement lié à l'injection (11,2%) | | 38 (18%) | 0 |

AUTEUR : Nom : TAISNE

Prénom : Nicolas

Date de Soutenance : 1^{er} Juillet 2016

Titre de la Thèse : Persistance, tolérance et efficacité du tériparatide dans l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortico-induite : résultats d'une étude de cohorte rétrospective.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Thèse d'exercice

DES de Rhumatologie

Mots-clés : Tériparatide, Persistance, Tolérance, Efficacité, Ostéoporose Post-ménopausique, Ostéoporose Masculine, Ostéoporose Cortico-Induite

Résumé :

Contexte : Alors que l'adhésion (observance et persistance) aux bisphosphonates per os reste le point faible de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, l'adhésion au tériparatide (TPTD) semble meilleure même si les données dans l'ostéoporose masculine et dans l'ostéoporose cortico-induite restent limitées avec ce traitement.

Objectif : Evaluer la persistance, la tolérance et l'efficacité du TPTD chez des patients suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, pour une ostéoporose post-ménopausique (OPM), une ostéoporose masculine (OM) ou une ostéoporose cortico-induite (OCI).

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective incluant des patients traités par TPTD entre Janvier 2008 et Octobre 2014. Concernant la persistance du TPTD à 18 mois, les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank pour les 3 types d'ostéoporose. Les facteurs associés avec un arrêt anticipé du TPTD ont été recherchés. Les différents motifs d'arrêt de traitement, ainsi que les données de tolérance ont été analysés.

Résultats : 125 patients ont été inclus, dont 66 OPM, 42 OM et 17 OCI. L'âge moyen était de $71 \pm 10,9$ ans, et le sex ratio de 0,6. La durée moyenne de suivi était de 11 [10-12] mois. Les taux de persistance pour les 125 patients étaient de 73,6%, 62,4% et 59,2% à respectivement 6, 12 et 18 mois avec une absence de différence statistiquement significative entre les 3 groupes (log-rank $p=0,77$). Il n'était pas retrouvé de facteurs associés avec un arrêt anticipé du TPTD. Le premier motif d'arrêt anticipé était la survenue d'un effet indésirable ($n=16$, 66,7%), dont l'hypercalcémie ($n=6$ patients). Le profil de tolérance était comparable aux données de la littérature.

Conclusion : Dans notre étude regroupant 125 patients (OPM, OM et OCI), le taux de persistance du TPTD à 18 mois était de 59,2% avec une absence de différence entre les 3 types d'ostéoporose.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Asseseurs : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Monsieur le Docteur Xavier DEPRESZ

Monsieur le Docteur Julien PACCOU