

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Persistance des traitements anti-ostéoporotiques dans la Filière
Fracture du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juin 2020 à 18h00

au Pôle Recherche

Par Anthony DELBAR

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Monsieur le Professeur Christophe CHANTELOT

Madame le Docteur Isabelle LEGROUX-GEROT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur 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 ABBREVIATIONS

ADL	Activity Daily Living
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARC	Attaché de Recherche Clinique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BPs	Bisphosphonates
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CRP	Protéine C réactive
DMO	Densité minérale osseuse
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DS	Déviation Standard
FLS	Fracture Liaison Service (filiale fracture)
GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
IADL	Instrumental Activity Daily Living
IMC	Indice de Masse Corporelle
IOF	International Osteoporosis Foundation
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
QALY	Quality Adjusted Life Years
RR	Risque relatif
SFR	Société Française de Rhumatologie
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TSH	Thyroid-stimulating Hormone
TPTD	Tériparatide
VFA	Vertebral Fracture Assessment
VS	Vitesse de sédimentation
ZOL	Acide zolédronique

TABLE DES MATIERES

I. RESUME	7
II. INTRODUCTION	8
III. OBJECTIFS	17
IV. PATIENTS ET METHODES	18
A. TYPE D'ETUDE	18
B. POPULATION.....	18
1. <i>Sélection de la population.....</i>	<i>18</i>
2. <i>Critères d'inclusion et de non-inclusion.....</i>	<i>18</i>
a) Critères d'inclusion.....	18
b) Critères de non-inclusion	19
3. <i>Origine et identification des patients.....</i>	<i>19</i>
a) Hospitalisation en Traumatologie.....	20
b) Hospitalisation en Rhumatologie.....	20
c) Prise en charge aux Urgences ambulatoires.....	21
d) Consultations externes de Rhumatologie.....	21
C. DONNEES DE L'EVALUATION INITIALE.....	21
1. <i>Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique</i>	<i>22</i>
2. <i>Données densitométriques</i>	<i>23</i>
3. <i>Données biologiques.....</i>	<i>23</i>
4. <i>Données de l'imagerie rachidienne.....</i>	<i>23</i>
5. <i>Instauration du traitement anti-ostéoporotique</i>	<i>23</i>
D. ORGANISATION DU SUIVI DU PATIENT	25
E. DONNEES DE SUIVI.....	25
1. <i>Partie rétrospective</i>	<i>26</i>
2. <i>Partie prospective.....</i>	<i>26</i>
F. PARTICULARITES DU SUIVI DES PATIENTS DU PHRC CROSS	27
G. DEFINITIONS DE LA PERSISTANCE ET DE LA NON-PERSISTANCE	28
1. <i>Initiation et non-initiation.....</i>	<i>28</i>
2. <i>Persistance et non-persistance.....</i>	<i>28</i>
H. CRITERES D'EVALUATION.....	29
1. <i>Critère principal d'évaluation</i>	<i>29</i>
2. <i>Critères secondaires d'évaluation.....</i>	<i>29</i>
I. ANALYSES STATISTIQUES.....	29
V. RESULTATS.....	31
A. IDENTIFICATION DE LA POPULATION	31
B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS EVALUES ET PRESENTANT UNE INDICATION DE TRAITEMENT ANTI-OSTEOPOROTIQUE.....	31
1. <i>Données démographiques et types de fractures.....</i>	<i>31</i>
2. <i>Comorbidités et traitements</i>	<i>32</i>
3. <i>Facteurs de risque d'ostéoporose, données densitométriques et biologiques</i>	<i>33</i>
4. <i>Dépistage des fractures vertébrales</i>	<i>35</i>
5. <i>Prescription médicamenteuse</i>	<i>35</i>
6. <i>Organisation du suivi</i>	<i>36</i>

C. INITIATION THERAPEUTIQUE	36
D. PERSISTANCE THERAPEUTIQUE	37
E. PATIENTS DECEDES ET PERDUS DE VUE.....	38
F. FACTEURS ASSOCIES A LA NON-PERSISTANCE A 12 MOIS	38
G. NOUVELLES FRACTURES AU COURS DU SUIVI.....	39
H. ANALYSE DES MOTIFS DE NON-PERSISTANCE A 12 MOIS	40
VI. DISCUSSION	42
ANALYSE DE LA POPULATION	42
CHOIX DU TRAITEMENT ANTI-OSTEOPOROTIQUE.....	44
TAUX D'INITIATION THERAPEUTIQUE.....	45
PERSISTANCE THERAPEUTIQUE.....	46
<i>Persistance selon le traitement</i>	<i>47</i>
FACTEURS ASSOCIES A LA NON-PERSISTANCE.....	51
FRACTURES INCIDENTES.....	53
MOTIFS DE NON-INITIATION	54
MOTIFS DE NON-PERSISTANCE	54
LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE	55
CONCLUSION	56
VII. ANNEXES	57
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

I. RESUME

Contexte : L'ostéoporose est un problème de santé publique. Sa prise en charge reste largement insuffisante. Son amélioration passe notamment par la prévention secondaire des fractures avec la création de filières fractures au sein des structures hospitalières.

Objectif : L'objectif principal de ce travail était de décrire la persistance du traitement anti-ostéoporotique à 12 mois et d'évaluer les facteurs prédictifs de la non-persistance chez les patients de la filière fracture du CHU de Lille au cours de ses trois premières années d'existence.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective portant sur l'ensemble des patients inclus dans la filière fracture entre le 1er janvier 2016 et le 31 janvier 2019 et ayant un suivi d'au moins 12 mois jusqu'au 31 janvier 2020. Les caractéristiques démographiques des patients étaient analysées ainsi que le taux de persistance à 12 mois et 24 mois. Les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et les facteurs prédictifs de non-persistance à 12 mois ont été analysés tout comme le taux de récurrence fracturaire au cours du suivi.

Résultats : Sur 380 patients (79,2% de femmes, âge moyen de 76 ± 11 ans) ayant une ostéoporose fracturaire (fracture sévère dans 87,8% des cas) inclus dans la filière fracture, 367 patients (96,6%) ont accepté de débiter un traitement anti-ostéoporotique (acide zolédronique pour 59,1% d'entre eux). Pourtant, le traitement prescrit n'a été initié que chez 275 patients (74,9%) : 150 ont initié de l'acide zolédronique (54,5%), 63 du téraparatide (22,9%), 39 du dénosumab (14,2%) et 23 un bisphosphonate oral (8,4%). Les taux de persistance étaient respectivement de 84,1% [IC95% : 70,1% - 88,1%] à 12 mois et de 70,3% [IC95% : 63,7% - 75,9%] à 24 mois. Concernant les facteurs prédictifs de la non-persistance à 12 mois, l'absence de traitement anti-ostéoporotique antérieur ($p < 0,03$) et le type de traitement initié ($p = 0,03$) étaient les seuls facteurs retrouvés. Les principaux motifs de non-persistance à 12 mois étaient l'interruption thérapeutique ($n=26$), et la permutation thérapeutique ($n=15$). Par ailleurs, le taux de refracture à 12 mois était de 13,5% ($n=37/275$).

Conclusion : Notre étude démontre le bon fonctionnement de notre filière quant à la prise en charge thérapeutique des patients vus en consultation. Les taux d'initiation thérapeutique et de persistance au cours du suivi des patients de la filière restent cependant à améliorer.

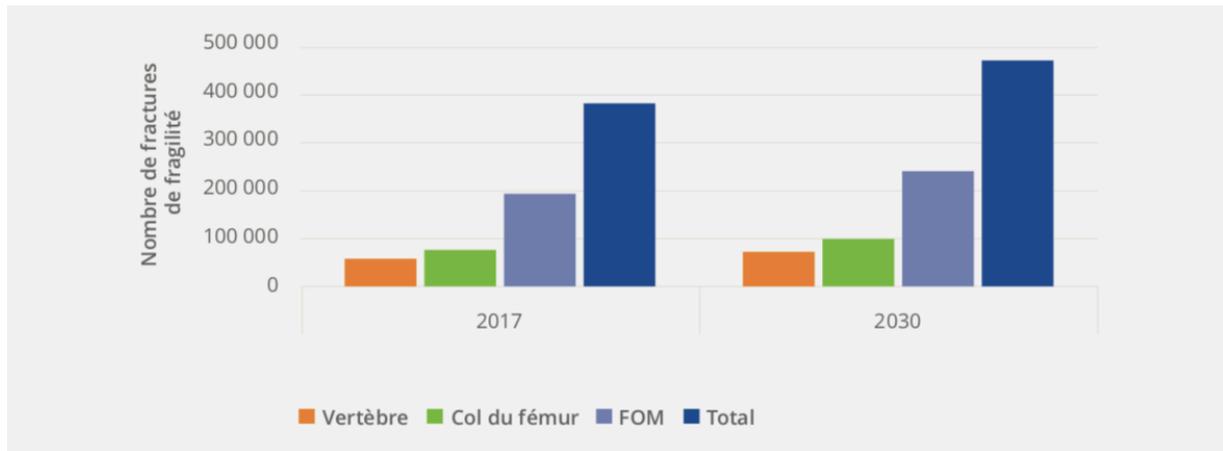
II. INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, impliquant une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une altération de la qualité osseuse. Il en découle une diminution de la résistance osseuse, qui se traduit par une augmentation du risque de fracture [1].

Cette pathologie est fréquente chez la personne âgée, et représente un problème de santé publique majeur. En effet, au-delà de 50 ans, elle concerne 23% des femmes, et 7% des hommes [2], soit 3,8 millions de personnes en France. Le dernier rapport du Département des Affaires Économiques et Sociales des Nations Unies précise que d'ici 2050, la population européenne âgée d'au moins 65 ans représentera 29,3% de la population européenne totale, contre 18% actuellement [3]. Le nombre de personnes concernées par cette maladie évoluera donc logiquement dans le même sens.

Cette maladie se complique par la survenue de fractures de fragilité. En Europe, elles concernent une femme sur trois et un homme sur cinq de plus de 50 ans [2]. En France, on estime qu'en 2017 sont survenues 382 000 fractures de fragilité, dont 20% concernaient le col du fémur. Cette incidence annuelle pourrait s'élever d'ici 2030, à 470 000 fractures, soit une augmentation de 24,4% (**Figure 1**) [2].

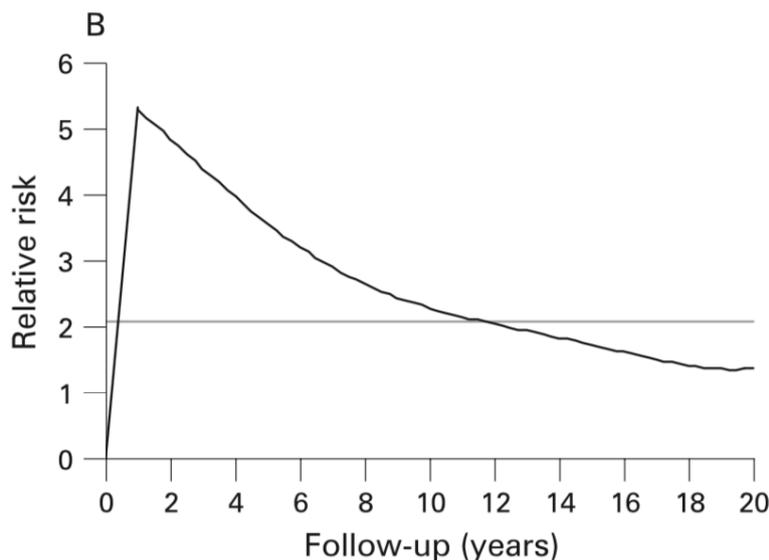
Figure 1 : Estimation du nombre de fractures de fragilité par catégorie de fracture pour la France en 2017 et 2030. Adapté de [2].



FOM : Fracture ostéoporotique majeure (fracture du col du fémur, du rachis, de l'humérus ou de l'avant-bras)

On sait également que la survenue d'une 1^{ère} fracture conditionne le risque de fracture ultérieure. Ce risque est en moyenne multiplié par 2 pour toute fracture prévalente. En cas d'antécédent de fracture vertébrale, le risque de nouvelle fracture vertébrale est multiplié par 4. Plus le nombre de fractures antérieures est important, plus ce risque augmente [4]. Mais il n'est pas constant dans le temps, et on utilise depuis quelques années la notion de « risque imminent » de fracture. En effet, une étude hollandaise s'est intéressée au risque de fracture ultérieure chez 924 femmes ménopausées (63 ± 7 ans) ayant présenté une première fracture (toutes fractures confondues) [5]. Au cours des 20 années de suivi, 26% ont présenté une nouvelle fracture. Une fracture sur 4 survenait au cours de la première année de suivi, et plus d'une sur 2 dans les cinq premières années. Le risque relatif (RR) était maximal au cours de la première année avec un RR à 5,3 puis diminuait progressivement, tout en restant significatif jusqu'à 15 ans (**Figure 2**) [5]. Les mois qui suivent un premier évènement fracturaire représentent donc une fenêtre d'opportunité pour la prévention de nouvelles fractures [6].

Figure 2 : Risque de survenue d'une nouvelle fracture ostéoporotique après un premier événement fracturaire. Adapté de [5].



Les fractures de fragilité sont réparties en fractures sévères (fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus, de la diaphyse humérale, des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de l'extrémité supérieure du fémur, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal) et non-sévères (poignet, coude, cheville...). Les personnes victimes de fractures sévères, notamment la fracture de hanche, ont une mortalité augmentée par rapport à celle d'individus de même âge et de même sexe en population générale. En 2016, la DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) a émis un rapport sur le risque de décès un an après une fracture de hanche [7]. Il concerne un homme sur trois et une femme sur cinq, soit près de 25% des patients. Le score de Charlson est également associé à ce risque. Il s'agit d'un score de comorbidité prédictif du risque de décès à 10 ans [7,8] (**Annexe 1**). Dans le contexte de la fracture de hanche, plus il est élevé, plus le risque de décès est élevé (70,6% pour un score ≥ 6 , contre 18,1% pour un score de 0). Dans une autre étude, il était noté une surmortalité persistante jusqu'à 5 ans après

tout type de fracture, et jusqu'à 10 ans après fracture de hanche. En cas de récurrence fracturaire, cette surmortalité est encore multipliée par 3 à 4 [9].

Il existe aussi un risque de perte d'autonomie non négligeable. A un an d'une fracture du col fémoral, seuls 60% des patients retrouvent leur capacité de marche antérieure. Quinze à 25% des personnes fracturées entrent en institution pour au moins un an, alors qu'elles étaient indépendantes avant la fracture. Enfin, 40% récupèrent une autonomie complète pour les activités de base de la vie quotidienne (ADL), et seulement 20% pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) [10].

Sur le versant économique, cette maladie occasionne des dépenses de santé considérables. En Europe, elles s'élevaient à 37,5 milliards d'euros en 2017, dont 66% consacrés à la prise en charge des fractures, 29% aux soins à long terme et seulement 5% à la prévention pharmacologique. Là encore, on attend pour 2030 une augmentation de 26% [2].

Depuis plusieurs années, notre arsenal thérapeutique s'est étoffé. Les traitements permettent une réduction du risque de fracture ultérieure de l'ordre de 40 à 70% pour les fractures vertébrales, de 15% pour les fractures non-vertébrales, et de 30 à 50% pour les fractures de hanche [11–15], moyennant une tolérance généralement bonne, en dehors de quelques désagréments gastro-intestinaux pour les bisphosphonates (BPs) oraux, et 20 à 30% de syndrome pseudo-grippal sous acide zolédronique [16]. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures fémorales atypiques ont été rapportés après exposition prolongée aux inhibiteurs de la résorption osseuse. Toutefois, l'incidence de ces deux complications est extrêmement faible en population ostéoporotique, de l'ordre de 1/10 000 à 1/100 000 patients-année pour les ostéonécroses de la mâchoire [17]. En 2018, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO),

ont émis des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique (**Figure 3**) [18].

Figure 3 : Indications thérapeutiques au cours de l'ostéoporose post-ménopausique. Adapté de [18].

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
T > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

En dépit de traitements efficaces, on observe depuis plus de 10 ans une réduction progressive du nombre de prescriptions médicamenteuses. En effet, on s'aperçoit en France que dans l'année suivant une hospitalisation pour une fracture de fragilité, 85% des femmes n'ont pas débuté de traitement anti-ostéoporotique, et 90% n'ont pas eu d'évaluation densitométrique [19]. Ce déficit de prise en charge est un problème mondial [20,21]. Plusieurs explications sont avancées [22] : manque de diagnostic, baisse des prescriptions, mauvaise adhésion des médecins et des patients, peur des effets secondaires (ostéonécroses de la mâchoire et fractures fémorales atypiques) et impact négatif des médias.

D'autre part, l'efficacité antifracturaire de ces traitements est optimale lorsque le patient fait preuve d'une bonne adhésion. Elle se définit par l'étendue du comportement d'un individu par rapport à un avis ou à une prescription médicale [23], et se décline en trois phases : l'initiation (première prise médicamenteuse) ; l'arrêt (dernière prise médicamenteuse) ; la mise en œuvre (qui se définit par la mesure dans laquelle le schéma

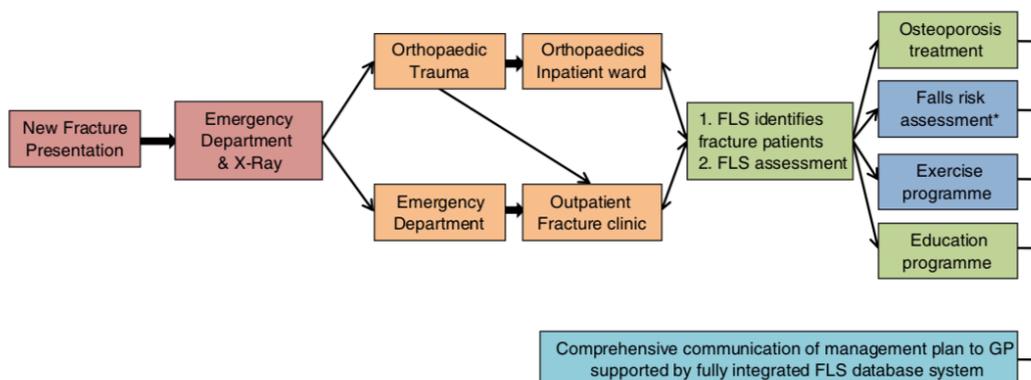
thérapeutique du patient correspond au schéma posologique prescrit, de l'initiation à l'arrêt) [23]. La persistance et l'observance sont deux paramètres reflétant l'adhésion thérapeutique. La persistance se rapporte à la durée de traitement allant de la première à la dernière prise médicamenteuse, alors que l'observance correspond au nombre de jours de prise médicamenteuse effective par rapport à une période donnée (exprimée en pourcentage, soit le *Medication Possession Ratio*, ou MPR) [23]. Une mauvaise persistance dépend de différents facteurs : les conditions de prescription, le patient lui-même, le traitement, le système de santé et les facteurs socio-économiques [24]. Les facteurs liés au patient sont représentés par de fausses croyances, une mauvaise perception des risques liés à la fracture, de la difficulté d'établir un lien entre la survenue d'une fracture et la maladie « ostéoporose » et de la balance bénéfico-risque du traitement, et surtout la peur des effets secondaires [24]. Cette mauvaise persistance est retrouvée pour l'ensemble des traitements anti-ostéoporotiques. Ainsi, selon les études, la persistance à 1 an des BPs oraux varie de 16 à 60% [25]. Ces comportements ont des conséquences dramatiques, avec notamment l'augmentation du risque de fracture ultérieure de 30 à 40% pour les BPs oraux [25]. Pour le téraparatide (TPTD), une étude a montré qu'une observance modérée ($0.5 \leq \text{MPR} < 0.8$) ou faible ($\text{MPR} < 0.5$) était associée à un risque fracturaire significatif par rapport à une observance élevée ($\text{MPR} \geq 0,8$) ($p < 0,05$) [26].

Pour lutter contre ces comportements, plusieurs stratégies ont été étudiées : programmes d'éducation du patient, suivi régulier de l'adhésion (dosage de marqueurs du remodelage osseux, appels téléphoniques d'une infirmière dédiée), simplification du schéma thérapeutique (utilisation de comprimés gastro-résistants, rythme d'administration annuel ou semestriel), et implication du patient dans la décision de traitement [25].

En 2013, l'International Osteoporosis Foundation (IOF) a développé un programme de prévention secondaire visant à lutter contre ces freins : *Capture The Fracture* [27]. L'objectif principal de ce programme est de lutter contre l'ostéoporose grâce à la promotion des filières fracture, ou *Fracture Liaison Service* (FLS). Il s'agit d'organisations hospitalières pilotées par un coordonnateur local, s'articulant autour d'un partenariat multidisciplinaire associant des services de Rhumatologie, d'Urgences, de Traumatologie, de Gériatrie et des infirmières spécialisées avec un rôle essentiel du médecin traitant (**Figure 4**). Les quatre grandes missions de ces filières sont :

- L'identification des patients venant de se fracturer,
- L'évaluation de ce risque (densitométrie osseuse, bilan biologique, bilan des facteurs de risque de fragilité osseuse),
- L'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique lorsqu'il est indiqué,
- L'interaction, l'information et le suivi des patients [27].

Figure 4 : Structure opérationnelle d'une FLS hospitalière. Adaptée de [27].



**En cas d'indication, les personnes âgées sont identifiées et orientées vers une évaluation de la chute*

L'efficacité de ces FLS a depuis été démontré par plusieurs équipes. En 2018, une méta-analyse taiwanaise montrait, par rapport à une prise en charge standard, une augmentation du

taux d'évaluation densitométrique de 24%, une augmentation du taux d'initiation du traitement de 20%, une amélioration de l'adhésion thérapeutique de 22%, une réduction du risque de fracture ultérieure de 5%, et une réduction de la mortalité de 3% [28]. Récemment, une étude de cohorte prospective portant sur 5011 patients suivis au sein d'une FLS, s'est intéressée au risque de fracture ultérieure et de mortalité à 8 ans de l'initiation d'un traitement par BPs oraux. Après ajustement sur les facteurs anthropométriques et les facteurs de risque ostéoporotique, on observait une réduction de 40% du risque de fracture ultérieure, et une réduction de 21% du risque de mortalité, par rapport à des patients non traités [29]. Dans une étude de cohorte suédoise de type avant-après, les auteurs se sont intéressés aux bénéfices de la mise en place d'une FLS pour 2 hôpitaux. Après ajustement sur le genre, l'âge et les facteurs de risque ostéoporotique, on retrouvait une réduction du risque de fracture majeure ultérieure à 2 ans de 18%, et une augmentation du taux d'initiation de 65% [30].

Sur le plan économique, les FLS présentent également des avantages à long terme. D'après une analyse française récente, si toutes les personnes de plus de 50 ans avaient accès à une FLS, 2665 fractures ultérieures pourraient être évitées chaque année. La mise en place de ces FLS permettrait une économie de 1056 années de vie en bonne santé (QALY) en contrepartie d'une dépense nette à court terme de 20 millions d'euros [2].

L'adhésion thérapeutique a également été évalué au sein de ces structures. Malgré des méthodologies différentes, les résultats semblent équivalents entre les études. Dans une méta-analyse récente, le MPR était de 57% au sein des FLS contre 34% pour une prise en charge standard, avec un suivi allant de 4 à 48 mois [28]. Dans une étude de cohorte prospective canadienne portant sur 260 patients âgés d'au moins 40 ans et ayant présenté une fracture ostéoporotique, la persistance à un an était de 66,4% [31]. Une autre étude prospective

rapportait un MPR à un an de 72% [32]. Dans l'étude rétrospective de Boudou *et al.*, parmi les patients contactés par téléphone, 80% déclaraient être persistants à 1 an [33]. Enfin, dans l'étude rétrospective de Dehamchia-Rehailia *et al.*, la persistance était de 74,1% à 1 an [34].

En 2019, Pflimlin *et al.* ont évalué la FLS mise en place au sein du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille à partir de janvier 2016 [35] en se basant sur les critères d'évaluation proposés par l'IOF en 2013 [27]. Il s'agit d'une méthode standardisée qui attribue à la FLS un niveau de qualité pour chaque critère évalué. La FLS de Lille a été évaluée sur certains de ces critères, tels que le taux d'identification des fractures de hanche, le taux d'évaluation densitométrique ou le taux de prescription médicamenteuse. Comme expliqué plus haut, la persistance thérapeutique est un déterminant important de l'efficacité antifracturaire des traitements antiostéoporotiques. Au-delà des critères de réduction du risque fracturaire et de la mortalité qui sont difficiles à valider au sein de l'ensemble des FLS, l'IOF a proposé d'utiliser comme critère d'évaluation principal d'efficacité des filières fracture le taux de persistance à 1 an.

III. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était donc d'analyser le taux de persistance à 12 mois du traitement anti-ostéoporotique des patients ayant présenté une fracture de fragilité et pris en charge au sein de la FLS du CHU de Lille.

Les objectifs secondaires portaient sur l'analyse de la persistance à 24 mois, l'analyse de la persistance pour les différents types de traitement anti-ostéoporotique, la recherche d'éventuels facteurs prédictifs de la non-persistance à 12 mois, l'analyse du taux de refracture à 12 mois et l'analyse des motifs de non-persistance à 12 mois.

IV. PATIENTS ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective portant sur l'ensemble des patients inclus dans la filière fracture du CHU de Lille entre le 1er janvier 2016 et le 31 janvier 2019 et ayant un suivi d'au moins 12 mois jusqu'au 31 janvier 2020.

B. Population

1. Sélection de la population

Pour cette étude, la sélection des patients reposait sur plusieurs sources :

- Les données de la thèse du Docteur PFLIMLIN, qui portait sur l'évaluation de la FLS du CHU de Lille du 1^{er} janvier 2016 au 31 janvier 2018. Elles concernaient 256 patients évalués avec indication à un traitement anti-ostéoporotique,
- La liste des patients identifiés et évalués par la FLS du 1^{er} janvier 2016 au 31 janvier 2019, constamment tenue à jour par notre Assistante de Recherche Clinique (ARC),
- Les courriers de consultations tenues au sein de la FLS entre le 31 janvier 2018 et le 31 janvier 2020, réalisées par deux rhumatologues (le Professeur PACCOU et le Docteur PFLIMLIN). Cela nous permettait de vérifier l'exhaustivité du recueil.

2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

a) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion utilisés sont :

- Hommes ou femmes ≥ 50 ans,
- Fracture datant de moins de 12 mois, sur traumatisme de faible cinétique,

- Identification et évaluation faite par la FLS du CHU de Lille,
- Indication à la mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique [18].

b) Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion utilisés sont :

- Hommes et femmes < 50 ans,
- Fractures datant de plus de 12 mois,
- Fractures pathologiques (sur os tumoral),
- Fractures sur traumatisme à haute cinétique,
- Fractures liées à une autre ostéopathie fragilisante : hyperparathyroïdie primitive, ostéodystrophie rénale et ostéomalacie,
- Absence d'indication à un traitement anti-ostéoporotique [18],
- Ostéoporose connue et déjà suivie au sein du CHU de Lille ou en ville,
- Refus du patient d'être évalué par la FLS,
- Éloignement géographique du patient (patient vivant ou déménageant à court-terme dans une autre région),
- Démence connue ou troubles cognitifs sévères au moment de l'hospitalisation en Traumatologie,
- État clinique instable avec pronostic vital du patient engagé au moment de l'identification par la filière.

3. Origine et identification des patients

Les patients inclus dans cette étude sont identifiés par la FLS du CHU de Lille. La méthode d'identification a été détaillée par Pflimlin *et al.* [35].

a) Hospitalisation en Traumatologie

Les patients hospitalisés en Traumatologie pour fracture récente sur traumatisme de faible cinétique sont identifiés par les cadres de santé, puis signalés à notre ARC qui les rencontre au cours d'une visite hebdomadaire. L'objectif est de délivrer des informations sur l'ostéoporose et ses conséquences et de proposer une évaluation au cours d'une consultation. Au décours de l'entretien, un courrier est systématiquement envoyé au médecin traitant pour l'avertir de l'identification du patient et de la prise en charge proposée. La conduite de l'entretien avec l'ARC dépend de l'âge et de l'état cognitif du patient.

Les patients > 75 ans sans troubles cognitifs rencontrent notre ARC et une infirmière spécialisée de gériatrie afin d'évaluer les principaux facteurs de risque de chute. En fonction des conclusions et de l'état de santé du patient, il est orienté vers une consultation au sein de la FLS, une hospitalisation de jour rhumatologique (comprenant une évaluation rhumatologique et gériatrique spécialisée) ou une hospitalisation de jour en gériatrie pour évaluation du risque de chute.

Les patients ≤ 75 ans sans troubles cognitifs sont vus uniquement par l'ARC qui les informe sur l'ostéoporose et leur propose une consultation au sein de la FLS.

Les patients avec troubles cognitifs ne sont pas vus pendant l'hospitalisation, mais l'existence d'un suivi médical gériatrique est vérifiée pour les patients de plus de 75 ans.

Lorsque le patient est absent, il est contacté par téléphone, ou un courrier d'information est envoyé à son domicile. Si celui-ci donne son accord, une consultation est alors programmée.

b) Hospitalisation en Rhumatologie

Les patients hospitalisés dans le service de Rhumatologie pour fracture récente (le plus souvent des fractures vertébrales ou du bassin) bénéficient de l'évaluation spécialisée pendant

cette hospitalisation. L'ARC identifie ces patients en les rencontrant ou après avoir reçu un courrier d'hospitalisation.

c) Prise en charge aux Urgences ambulatoires

Les patients se présentant aux Urgences médicales pour une fracture récente traitée en ambulatoire (fractures de cheville ou de poignet par exemple) sont identifiés et inscrits dans une liste tenue par les internes de Traumatologie. Cette liste est transmise à notre ARC, qui contacte les patients et leur propose une consultation dédiée au sein de la FLS.

d) Consultations externes de Rhumatologie

Des patients sont adressés par d'autres intervenants (services de Neurochirurgie, de Gériatrie, de Médecine Interne, médecins généralistes et rhumatologues libéraux) pour avis spécialisé sur la prise en charge d'une ostéoporose avec survenue d'une fracture récente (<12 mois). Ces patients sont identifiés et évalués directement au sein de la FLS.

C. Données de l'évaluation initiale

Lors de l'évaluation initiale, le recueil de données est standardisé et repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, le bilan biologique, l'ostéodensitométrie, et l'imagerie rachidienne. L'indication d'une imagerie rachidienne repose sur les recommandations nationales [18]. Lorsque d'autres imageries (scanner et IRM) ont été réalisées antérieurement, nous les utilisons de façon opportuniste pour rechercher d'autres fractures vertébrales.

Pour notre étude, ces données étaient récupérées par lecture rétrospective des dossiers des patients inclus. Celle-ci s'est déroulée entre Septembre 2018 et Janvier 2020.

1. Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique

Les informations suivantes sont recueillies :

- Caractéristiques démographiques du patient : sexe, âge, poids actuel, taille actuelle et historique, et calcul de l'indice de masse corporel (IMC),
- Antécédents médico-chirurgicaux et calcul du score de Charlson [8],
- Traitement(s) habituel(s) du patient, et l'existence d'une éventuelle polymédication, définie par la prise de ≥ 5 médicaments [36],
- Âge de la ménopause,
- Type de fracture et délai entre sa survenue et la consultation initiale (pour les patients de Traumatologie et des Urgences),
- Facteurs de risque d'ostéoporose [18,37] : antécédent(s) fracturaire(s) personnel(s), antécédent familial de fracture de hanche au premier degré, ménopause précoce (<45 ans), IMC <19 kg/m², tabagisme actif ou sévère, éthylisme chronique actif ou passé (≥ 3 verres/jour chez l'homme ; ≥ 2 verres/jour chez la femme), corticothérapie prolongée (≥ 3 mois à $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone), polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose secondaire,
- Évaluation des apports calciques selon le questionnaire de Fardellone,
- Survenue de ≥ 2 chutes dans l'année précédant la visite initiale,
- Évaluation de l'état bucco-dentaire du patient, existence d'un appareillage dentaire partiel ou total,
- Antécédent et durée de la prise d'éventuel(s) traitement(s) anti-ostéoporotique(s) ou d'un éventuel traitement hormonal substitutif de la ménopause.

2. Données densitométriques

Lorsqu'une densitométrie osseuse est réalisée, les données suivantes sont récupérées :

- Lieu de sa réalisation (CHU de Lille ou hors CHU de Lille),
- Valeurs densitométriques au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale avec les valeurs brutes de densité minérale osseuse (en g/cm²), et les valeurs des T-scores,
- Évaluation du risque de fracture majeure et de fracture de hanche à 10 ans par le calcul du score FRAX®.

3. Données biologiques

Lorsqu'un bilan biologique est réalisé, les données suivantes sont collectées :

- Taux de 25 OH vitamine D (en ng/ml),
- Évaluation de la fonction rénale selon le CKD-EPI ou MDRD (en ml/min),
- Recherche d'une autre ostéopathie fragilisante sous-jacente ou d'une ostéoporose secondaire (électrophorèse des protéines sériques, TSH, VS, CRP, bilan phosphocalcique et parathormonémie).

4. Données de l'imagerie rachidienne

Lorsqu'une imagerie rachidienne est réalisée, les données suivantes sont récupérées :

- Existence ou non de fracture(s) vertébrale(s) ostéoporotiques,
- Nombre, localisation et ancienneté des fractures vertébrales,
- Type d'examen : VFA, radiographies standards, scanner et/ou IRM.

5. Instauration du traitement anti-ostéoporotique

Dans notre étude, l'instauration du traitement anti-ostéoporotique est définie comme un patient identifié et évalué par la FLS, ayant une indication à un traitement, et acceptant de le

prendre. A l'issue de l'évaluation, un courrier est rédigé. Celui-ci décrit les données recueillies, et détaille la prise en charge recommandée. L'instauration peut se faire de différentes façons :

- Après une hospitalisation en Rhumatologie, le courrier précise si le traitement a été débuté pendant l'hospitalisation, ou s'il doit être instauré à la sortie. Il est alors précisé si une ordonnance est remise en main propre au patient,
- Pour les patients évalués en consultation et ayant eu l'ensemble des investigations complémentaires, le courrier précise la conduite à tenir au médecin traitant ou au rhumatologue libéral, et si une ordonnance est remise en main propre,
- Pour les patients évalués en consultation et nécessitant des explorations complémentaires, la conduite à tenir est précisée lorsque les résultats sont récupérés :
 - o Pour les examens biologiques, le patient les transmet au cours d'une 2^{ème} consultation organisée à court-terme, ou les envoie par voie postale à la FLS,
 - o Pour un examen densitométrique, sa réalisation se fait soit au CHU de Lille et les résultats sont transmis directement à la FLS, soit en dehors du CHU de Lille, et les résultats sont transmis au cours d'une 2^{ème} consultation, ou par voie postale,
 - o Pour les examens radiographiques, ils sont généralement réalisés au décours de l'évaluation dans le service de radiologie ostéoarticulaire, et les résultats sont récupérés par la FLS,
 - o Une fois les résultats récupérés, soit l'ordonnance est transmise en main propre au cours d'une 2^{ème} consultation, ou envoyée par voie postale, soit un courrier complémentaire précise la conduite à tenir.

En cas d'indication à un traitement anti-ostéoporotique, sont également recueillis :

- Le type de traitement introduit : acide zolédronique (ZOL), TPTD, dénosumab, BPs oraux ou autres,
- La durée de traitement recommandé,
- Le mode de renouvellement du traitement :
 - Pour les BPs oraux, il est généralement demandé au médecin traitant du patient de renouveler le traitement,
 - Pour le ZOL et le dénosumab, le renouvellement annuel est réalisé par la FLS, le médecin traitant ou le rhumatologue libéral référent. La prescription initiale de dénosumab est valable pour les 2 premières injections,
 - Pour le TPTD, le renouvellement est réalisé au cours d'une consultation intermédiaire entre 3 et 6 mois au sein de la FLS,
- L'existence d'une supplémentation en vitamine D et/ou en calcium,
- L'existence d'un éventuel refus du patient à l'instauration du traitement.

D. Organisation du suivi du patient

Le patient est suivi par la FLS, son médecin traitant, ou son rhumatologue libéral référent. Cette information est explicitement indiquée dans le courrier. Lorsque le suivi est réalisé au sein de la FLS, un rendez-vous est systématiquement pris à la suite de la visite initiale et celui-ci est programmé un an plus tard sauf pour le TPTD entre 3 et 6 mois.

E. Données de suivi

Le recueil des données de suivi nécessaires pour notre étude a été réalisé entre Février et Avril 2020, et comprenait 2 parties.

1. Partie rétrospective

Pour les patients suivis au sein de la FLS pour lesquels il existait un courrier de consultation à 1 et 2 ans, les données étaient recueillies par la lecture rétrospective de ces courriers, et comprenaient :

- Une information sur l'initiation du traitement, avec la date d'initiation,
- Une information sur la persistance du traitement, avec les dates d'injection pour le ZOL et le dénosumab. En cas d'arrêt prématuré du traitement ou de non-initiation, une cause est recherchée à l'interrogatoire, de même que la date d'arrêt,
- L'existence d'éventuelle(s) nouvelle(s) chute(s),
- L'existence d'éventuelle(s) nouvelle(s) fracture(s), le type, et les circonstances de survenue,
- L'existence d'éventuel(s) effet(s) secondaire(s) lié(s) au traitement,
- L'existence d'éventuel(s) évènement(s) médical (médicaux) non lié(s) au traitement,
- Les nouvelles données anthropométriques : poids et taille,
- D'éventuelle(s) donnée(s) biologique(s) utilisée(s) pour le suivi du traitement (bilan phosphocalcique, fonction rénale et 25 OH vitamine D),
- Une information sur le renouvellement du traitement et la remise de l'ordonnance en main propre,
- Les résultats d'une éventuelle nouvelle imagerie vertébrale.

2. Partie prospective

Les patients suivis en ville (médecin traitant et rhumatologue libéral) et les patients suivis au sein de la FLS qui ne se présentaient pas en consultation à 1 et 2 ans étaient contactés par téléphone. En l'absence de réponse, la personne de confiance et le médecin traitant (ou le

rhumatologue libéral) étaient successivement contactés. Le patient était considéré comme perdu de vue lorsque personne ne répondait. Les données recueillies comprenaient :

- Une information sur l'initiation du traitement, avec la date d'initiation,
- Une information sur la persistance du traitement. Pour le ZOL et le dénosumab, les dates d'injection sont recueillies. En cas d'arrêt prématuré du traitement ou de non-initiation, une cause est recherchée à l'interrogatoire, de même que la date d'arrêt,
- L'existence d'éventuelle(s) nouvelle(s) chute(s),
- L'existence d'éventuelle(s) nouvelle(s) fracture(s), le type, et les circonstances de survenue,
- L'existence d'éventuel(s) effet(s) secondaire(s) lié(s) au traitement.

D'autre part, lorsque le patient décédait, nous recueillons systématiquement la date de décès.

F. Particularités du suivi des patients du PHRC CROSS

Le PHRC CROSS est un PHRC national mis en place en 2016. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique française de 912 patients avec fractures sévères (192 hommes et 720 femmes d'un âge ≥ 60 ans), dont les objectifs sont l'incidence des nouvelles fractures sévères et l'excès de mortalité à 2 et 5 ans. Ces patients bénéficient d'une consultation systématique à 3 mois de la visite initiale (ou d'un appel téléphonique par notre ARC à 6 mois lorsque la consultation n'a pas lieu), puis d'une consultation annuelle. Les données que nous avons recueillies pour notre étude sont identiques à celles des patients ne faisant pas partie du PHRC. Au total, 124 patients participant au PHRC ont été inclus dans notre étude.

G. Définitions de la persistance et de la non-persistance

Nous nous sommes basés sur les définitions utilisées couramment dans la littérature relative à la persistance des traitements anti-ostéoporotiques [38–40].

1. Initiation et non-initiation

Le traitement est considéré comme initié lorsque la première prise médicamenteuse a lieu et que l'information est explicitement rapportée au cours du suivi. Il s'agit d'une autodéclaration. A l'inverse, lorsqu'elle n'a pas lieu, il est considéré comme non-initié.

2. Persistance et non-persistance

La persistance est définie par le nombre de jours compris entre l'initiation du traitement et l'interruption supérieure à 90 jours, le décès du patient, ou la fin de l'étude.

Le patient est considéré comme persistant tant qu'il bénéficie du renouvellement de son traitement à l'identique sans interruption supérieure à 90 jours consécutifs.

Le patient est considéré comme non-persistant dans ces circonstances : arrêt du traitement plus de 90 jours consécutifs ; permutation vers un autre traitement anti-ostéoporotique (définie comme le changement de traitement avant la durée recommandée).

Concernant le TPTD, la persistance à 2 ans est retenue lorsqu'il a été pris pour une durée d'au moins 18 mois sans interruption supérieure à 90 jours consécutifs, avec un relais par un inhibiteur de la résorption osseuse. Si le relais n'est pas effectué, le patient est considéré comme non-persistant.

Le patient est considéré comme décédé ou perdu de vue lorsqu'aucun arrêt ni aucune permutation ne survient avant le décès ou la perte de vue.

H. Critères d'évaluation

1. Critère principal d'évaluation

Le critère principal d'évaluation est la persistance à 12 mois du traitement anti-ostéoporotique.

2. Critères secondaires d'évaluation

Les critères secondaires d'évaluation de notre étude portent sur :

- La persistance à 24 mois du traitement anti-ostéoporotique,
- La persistance à 12 et 24 mois pour chaque traitement,
- La recherche de facteurs prédictifs de non-persistance à 12 mois qui sont : l'âge, le sexe, l'IMC (obèses vs. non-obèses), l'antécédent de traitement de l'ostéoporose, le type de fracture (fractures vertébrales vs. fractures non vertébrales), le type de traitement anti-ostéoporotique (le ZOL est le traitement de référence), le score de Charlson, l'antécédent personnel de fracture, la polymédication, la survenue d'au moins 2 chutes au cours de l'année passée, la présence d'une ostéoporose densitométrique et la participation ou non au PHRC CROSS,
- Le recueil des nouvelles fractures au cours du suivi et le type de fracture,
- L'analyse des motifs de non-persistance du traitement de l'ostéoporose.

I. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en partie par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Pour les analyses descriptives, les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La persistance du traitement, chez les patients qui l'ont initié, a été estimée avec la méthode de Kaplan Meier, tous traitements confondus et pour chaque type de traitement (BPs oraux, ZOL, TPTD et dénosumab).

Pour les analyses comparatives, chez les patients initiant le traitement, les variables continues non gaussiennes ont été comparées entre les patients persistants et non persistants à 12 mois à l'aide d'un test U de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été comparées entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-deux. Des analyses post-hoc ont été réalisées pour la comparaison avec les différents traitements avec comme référence le traitement par ZOL, en appliquant la correction de Bonferroni. Les patients décédés ou perdus de vue étaient donc exclus de ces analyses.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

V. RESULTATS

A. Identification de la population

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 janvier 2019, 1241 patients ont été identifiés. L'origine des patients est décrite dans le **Tableau 1**. Trois-cent-quatre-vingts patients ont été inclus (30,6%), et 861 (69,4%) ont été exclus en présence de critères de non-inclusion, dont 266 qui n'ont pas répondu à la proposition d'une évaluation, 207 avaient des troubles cognitifs sévères au cours de l'hospitalisation, 141 ont accepté l'évaluation mais ne sont pas venus, et 78 ont refusé d'emblée. Les informations complémentaires sont précisées en **Annexe 2**.

Tableau 1 : Origine des patients identifiés par la FLS entre le 1er Janvier 2016 et le 31 Janvier 2019

	2016	2017	2018	2019	Total
Traumatologie	221	338	265	34	858 (69,1%)
Hospitalisation de Rhumatologie	45	34	43	3	125 (10,1%)
Consultations externes de Rhumatologie	39	34	23	3	99 (8%)
Urgences ambulatoires	45	3	100	11	159 (12,8%)
Total	350 (28,2%)	409 (33%)	431 (34,7%)	51 (4,1%)	1241

B. Caractéristiques des patients évalués et présentant une indication de traitement anti-ostéoporotique

1. Données démographiques et types de fractures

Parmi les 380 patients, 301 (79,2%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 76 (\pm 11) ans. L'IMC moyen était de 25,6 (\pm 5,2) kg/m² et 65 patients (17,1%) présentaient un IMC \geq 30

kg/m². Certains patients présentaient plusieurs fractures concomitantes et au total, 410 fractures ont été retrouvées. Cent-vingt-quatre patients (32,6%) participaient au PHRC CROSS. (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et types de fractures

	Total des patients (n=380)
Femmes, n (%)	301 (79,2%)
Age, années (moyenne ± DS)	76 ± 11
IMC (kg/m²) (moyenne ± DS)	25,6 ± 5,2
<i>IMC < 19 kg/m², n (%)</i>	24 (6,3%)
<i>19 ≤ IMC < 25 kg/m², n (%)</i>	180 (47,4%)
<i>25 ≤ IMC < 30 kg/m², n (%)</i>	111 (29,2%)
<i>IMC ≥ 30 kg/m², n (%)</i>	65 (17,1%)
Type de fracture, n (%)	
<i>Vertèbre</i>	178 (43,4%)
<i>Hanche</i>	78 (19,0%)
<i>Épaule</i>	40 (9,8%)
<i>Bassin</i>	34 (8,3%)
<i>Poignet ou avant-bras</i>	21 (5,1%)
<i>Jambe</i>	10 (2,4%)
<i>Côtes</i>	9 (2,2%)
<i>Diaphyse fémorale</i>	9 (2,2%)
<i>Coude</i>	8 (2,0%)
<i>Autres fractures</i>	23 (5,6%)
Fractures sévères, n (%)	360 (87,8%)

Fractures sévères : fracture de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, de la diaphyse humérale, des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal.

2. Comorbidités et traitements

Parmi les 380 patients, la comorbidité la plus fréquemment retrouvée était l'hypertension artérielle (54,5%), suivie de la dyslipidémie (31,8%) et des troubles du rythme (18,2%). L'indice de Charlson médian était de 4,0 (3,0–5,0). Quarante-vingt-quatre patients avaient une polymédication (22,1%). Les autres comorbidités et traitements sont présentés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Comorbidités et traitements des 380 patients évalués

Comorbidités, N (%)	
Hypertension, (%)	207 (54,5%)
Dyslipidémie, n (%)	121 (31,8%)
Troubles du rythme, n (%)	69 (18,2%)
Diabète de type 2, n (%)	65 (17,1%)
Néoplasie solide, n (%)	64 (16,8%)
Dysthyroïdie, n (%)	60 (15,8%)
Dépression, n (%)	43 (11,3%)
Antécédent d'AVC, n (%)	41 (10,8%)
Coronaropathie, n (%)	33 (8,7%)
Syndrome d'apnée du sommeil, n (%)	25 (6,6%)
BPCO, n (%)	20 (5,3%)
Asthme, n (%)	18 (4,7%)
AOMI, n (%)	16 (4,2%)
Maladie de Parkinson, n (%)	15 (3,9%)
Épilepsie, n (%)	13 (3,4%)
Cirrhose, n (%)	9 (2,4%)
Polyarthrite rhumatoïde, n (%)	7 (1,8%)
Traitements, N (%)	
Anti-hypertenseurs, n (%)	203 (53,4%)
Hypolipémifiants, n (%)	126 (33,2%)
Anticoagulants, n (%)	78 (20,5%)
Anxiolytiques, n (%)	64 (16,8%)
Antidépresseurs, n (%)	55 (14,5%)
Diurétiques, n (%)	53 (13,9%)
Antidiabétiques oraux, n (%)	47 (12,4%)
Hormones thyroïdiennes, n (%)	47 (12,4%)
Antiarythmiques, n (%)	44 (11,6%)
Corticothérapie orale, n (%)	44 (11,6%)
Hypnotiques, n (%)	37 (9,7%)
Corticothérapie inhalée, n (%)	27 (7,1%)
Insulines, n (%)	20 (5,3%)
Polymédication (> 5 traitements), n (%)	84 (22,1%)

3. Facteurs de risque d'ostéoporose, données densitométriques et biologiques

Dans notre population, 52,9% des patients (201/380) avaient un antécédent de fracture ostéoporotique et 81 (21,3%) avaient déjà pris au moins 1 traitement anti-ostéoporotique. Trente-six patients (9,5%) avaient un antécédent familial de fracture de hanche (**Tableau 4**).

Trois-cent dix-huit patients ont eu une évaluation densitométrique, et 45,3% présentaient une ostéoporose densitométrique (144/318). La médiane du score FRAX® pour

les fractures majeures et les fractures de hanche était de 14,0% (8,0–22,0), et de 4,6% (1,9–9,5), respectivement. Par ailleurs, 365 patients (96,1%) ont eu un bilan biologique. Un dosage de 25OH-vitamine D était fait chez 92,9% (353/365), et 37 avaient un taux inférieur à 10 ng/ml (10,5%).

Tableau 4 : Facteurs de risque d'ostéoporose, données densitométriques et biologiques

Facteurs de risque d'ostéoporose (n=380)	
Ménopause précoce (< 45 ans), n (%)	47 (15,6%)
Antécédent de THM, n (%)	48 (15,9%)
Tabagisme actif, n (%)	22 (5,8%)
Consommation excessive d'alcool, n (%)	21 (5,5%)
Antécédent familial de fracture de hanche, n (%)	36 (9,5%)
IMC < 19 kg/m ² , n (%)	24 (6,3%)
Corticothérapie prolongée, n (%)	32 (8,4%)
Antécédents fracturaires personnels, n (%)	201 (52,9%)
<i>Vertèbre, n (%)</i>	82 (21,6%)
<i>Poignet, n (%)</i>	60 (15,8%)
<i>Épaule, n (%)</i>	36 (9,5%)
<i>Hanche, n (%)</i>	31 (8,2%)
<i>Côtes, n (%)</i>	24 (6,3%)
<i>Cheville, n (%)</i>	16 (4,2%)
<i>Jambe, n (%)</i>	11 (2,9%)
<i>Bassin, n (%)</i>	8 (2,1%)
<i>Genou, n (%)</i>	7 (1,8%)
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique, n (%)	81 (21,3%)
<i>BPs oraux, n (%)</i>	68 (17,9%)
<i>ZOL, n (%)</i>	15 (3,9%)
<i>TPTD, n (%)</i>	10 (2,6%)
<i>Dénosumab, n (%)</i>	3 (0,8%)
<i>Raloxifène, n (%)</i>	3 (0,8%)
<i>Ranélate de strontium, n (%)</i>	5 (1,3%)
Chutes ≥ 2, n (%)	79 (20,8%)
Données densitométriques (n = 318)	
DMO normale à tous les sites, n (%)	30 (9,4%)
Ostéopénie, n (%)	144 (45,3%)
Ostéoporose densitométrique, n (%)	144 (45,3%)
Hanche totale	
<i>DMO normale, n (%)</i>	66 (24,7%)
<i>Ostéopénie densitométrique, n (%)</i>	132 (49,4%)
<i>Ostéoporose densitométrique, n (%)</i>	69 (25,8%)
Col fémoral	
<i>DMO normale, n (%)</i>	37 (13%)
<i>Ostéopénie densitométrique, n (%)</i>	149 (52,3%)
<i>Ostéoporose densitométrique, n (%)</i>	99 (34,7%)

Rachis lombaire	
<i>DMO normale, n (%)</i>	91 (31,9%)
<i>Ostéopénie densitométrique, n (%)</i>	121 (42,5%)
<i>Ostéoporose densitométrique, n (%)</i>	73 (25,6%)
Calcul du FRAX®	
<i>FRAX® hanche, médiane (Q1 – Q3)</i>	14 (8 – 22)
<i>FRAX® Fracture majeure, médiane (Q1 – Q3)</i>	4,6 (1,9 – 9,5)
Données biologiques (n=380)	
Réalisation d'un bilan biologique, n (%)	365 (96,1%)
25OHD Vitamine D	
Dosage 25OHD, n (%)	353 (92,9%)
<i>25OHD < 10 ng/mL, n (%)</i>	37 (10,5%)
<i>10 ≤ 25OHD < 20 ng/mL, n (%)</i>	55 (15,6%)
<i>20 ≤ 25OHD < 30 ng/mL, n (%)</i>	121 (34,3%)
<i>25OHD ≥ 30 ng/mL, n (%)</i>	140 (39,7%)
Mesure du DFG, n (%)	360 (94,7%)
<i>DFG < 30 ml/min, n (%)</i>	4 (1,1%)
<i>30 ≤ DFG < 60 ml/min, n (%)</i>	51 (14,2%)
<i>DFG ≥ 60 ml/min, n (%)</i>	305 (84,7%)

4. Dépistage des fractures vertébrales

Parmi les 202 patients qui présentaient une fracture non-vertébrale, 140 ont bénéficié d'une imagerie rachidienne (69,3%). Au moins 1 fracture vertébrale non connue était découverte chez 51 patients (36,4%).

5. Prescription médicamenteuse

Parmi les 380 patients, 7 patients ont refusé tout traitement (1,8%). Le choix du traitement n'était pas précisé pour 6 patients (1,6%) et cette information n'a pas été retrouvée malgré nos recherches.

Le traitement à introduire pour les 367 patients restants était le ZOL pour 217 patients (59,1%), le TPTD pour 70 patients (19,1%), le dénosumab pour 51 patients (13,9%), et un BP oral pour 29 patients (7,9%). Une supplémentation calcique était à introduire pour 145 patients (38,2%) et pour la vitamine D, il s'agissait de 312 (82,1%) patients.

La prescription médicamenteuse était réalisée au sein de la filière pour 300 patients (81,7%), dont 98 (26,7%) en hospitalisation de Rhumatologie, et 202 (55%) en consultation externe. Soixante-sept prescriptions étaient réalisées par le médecin traitant (18,3%).

6. Organisation du suivi

Sur les 367 patients ayant reçu une prescription, 284 ont été suivis dans la FLS (77,4%), et 83 en ville (22,6%).

C. Initiation thérapeutique

Après récupération de l'ensemble des informations, seuls 275 patients ont réellement initié un traitement anti-ostéoporotique (74,9%), dont 241 dans la FLS et 34 en ville. Dix patients ont initié leur traitement avec un retard de 1 an, dont 4 par peur des effets secondaires, et 6 par omission. Cent-cinquante ont initié du ZOL (54,5%), 63 du TPTD (22,9%), 39 du dénosumab (14,2%) et 23 un BP oral (8,4%). Un quart des patients (n=92/367, 25%) n'a pas débuté le traitement anti-ostéoporotique à 12 mois (49 en ville et 43 dans la filière) (**Tableau 5**).

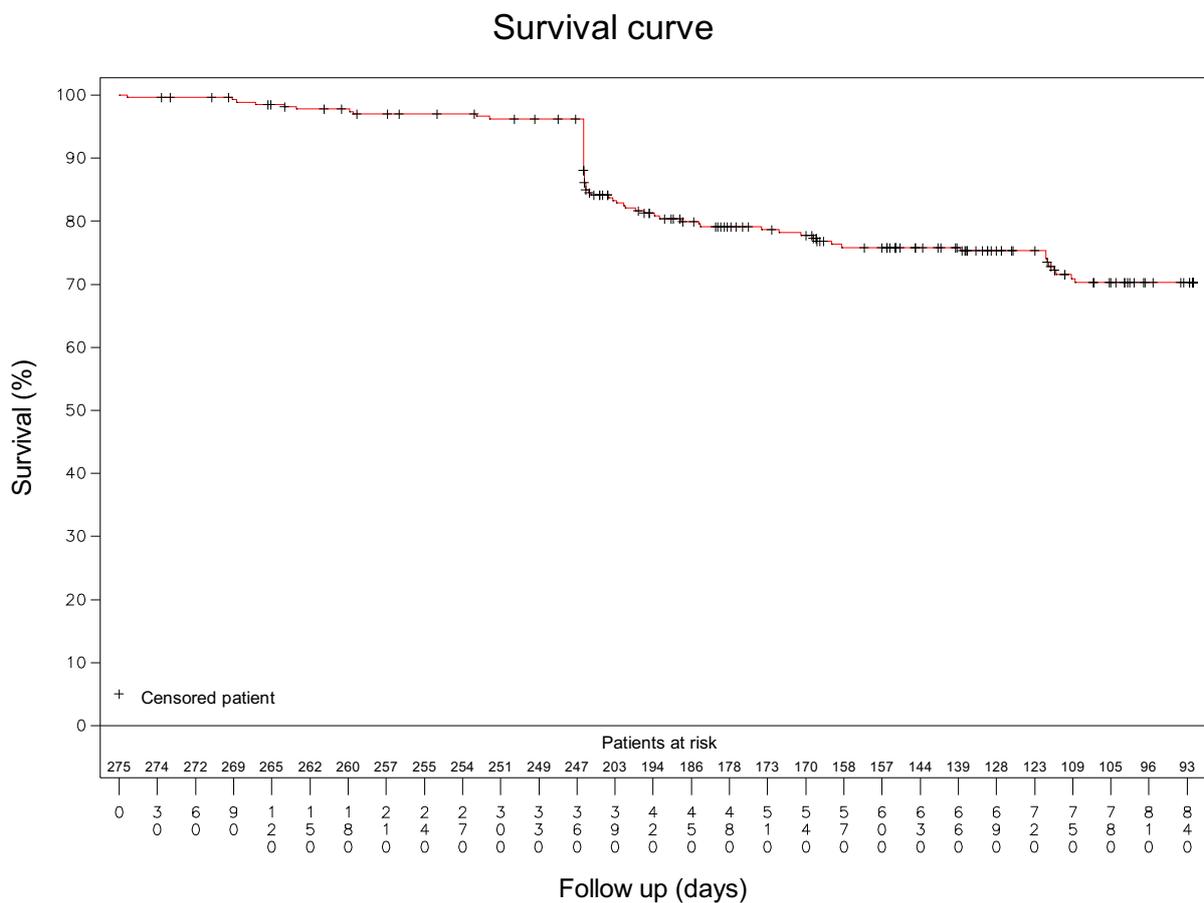
Tableau 5 : Motifs de non-initiation thérapeutique chez les patients recevant une prescription

	(n=92)
Refus d'initiation, sans précision apportée	30
Perdus de vue	17
Oubli du médecin traitant	10
Ordonnance perdue ou non reçue	8
Peur des effets secondaires	8
Second avis médical contradictoire	7
Polymédication	5
Survenue d'un autre problème de santé	5
Sentiment de ne pas être concerné	2

D. Persistance thérapeutique

Pour les patients ayant débuté leur traitement anti-ostéoporotique à l'issue de la visite initiale (n=275), la persistance à 12 et 24 mois était respectivement de 84,1% [IC95% : 70,1%-88,1%] et de 70,3% [IC95% : 63,7%-75,9%] (**Figure 5**). Les durées moyenne et médiane de suivi étaient respectivement de 521 (\pm 425) jours et 463 jours, avec un suivi minimal de 6 jours et maximal de 1437 jours.

Figure 5 : Persistance thérapeutique au cours du suivi

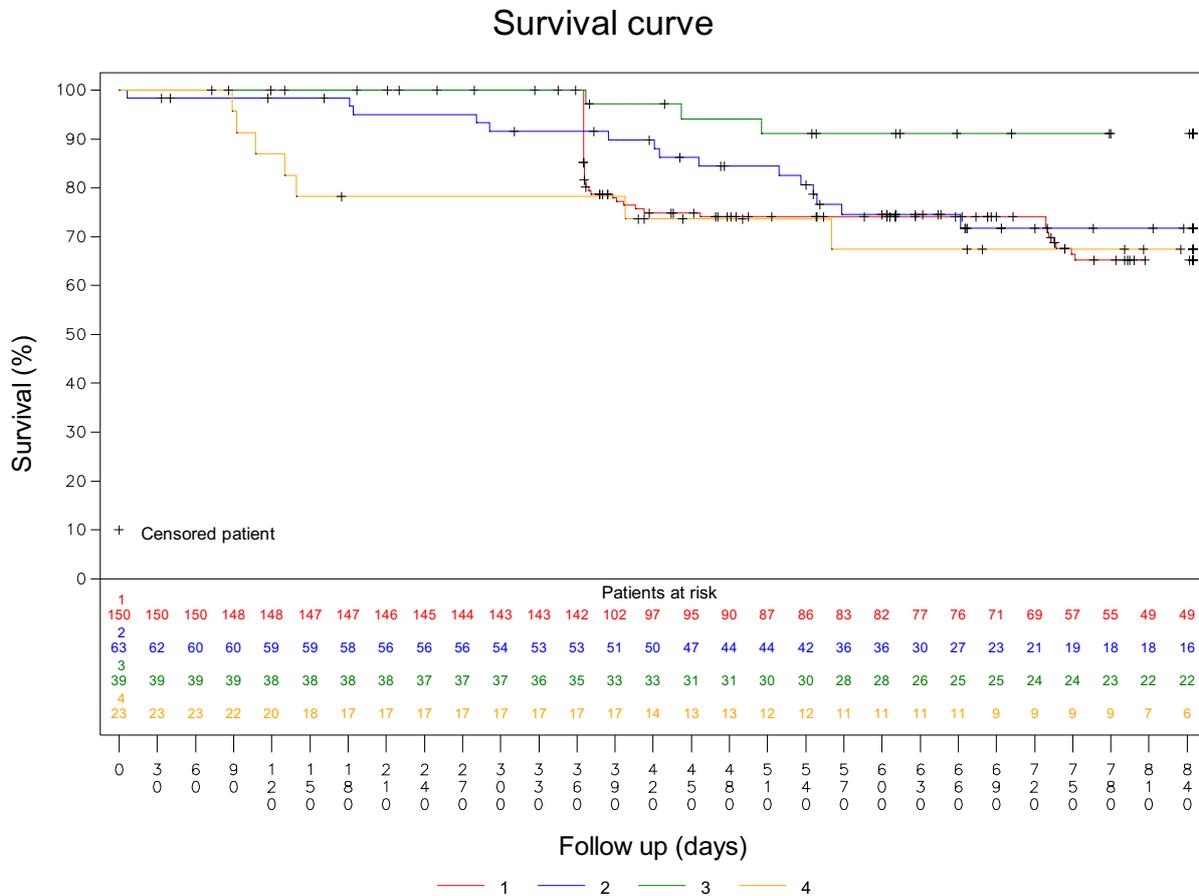


L'analyse en fonction du type de traitement est présentée dans la **Figure 6** et il a été retrouvé à 12 et 24 mois, les taux de persistance suivants :

- ZOL : 78,7% [IC95% : 71,0%-84,6%] et 70,9% [62,0%-77,9%]
- TPTD : 89,9% [78,8%-95,3%] et 71,8% [57,2%-82,1%]

- Dénozumab : 97,1% [81,4%-99,6%] et 91,1% [74,8%-97,0%]
- BPs oraux : 73,7% [50,5%-87,2%] et 67,5% [43,1%-83,3%]

Figure 6 : Persistance selon les différents traitements (1 : acide zolédronique, 2 : téraparatide, 3 : dénozumab et 4 : bisphosphonates oraux)



E. Patients décédés et perdus de vue

Au cours de la première année de suivi, 19 patients sont décédés (8 ZOL, 5 TPTD, 5 dénozumab et un BP oral) et 4 ont été perdus de vue (4 ZOL).

F. Facteurs associés à la non-persistance à 12 mois

Parmi les facteurs prédictifs, l'absence d'antécédent de traitement anti-ostéoporotique était significativement associé à la non-persistance à 12 mois ($p=0,03$) tout comme le type de traitement initié ($p=0,01$). L'analyse comparative 2 à 2 en utilisant le ZOL comme traitement

de référence était significativement associé à la non-persistence à 12 mois en comparaison avec le dénosumab ($p=0,03$). Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Analyse univariée des facteurs associés à la non-persistence à 12 mois*

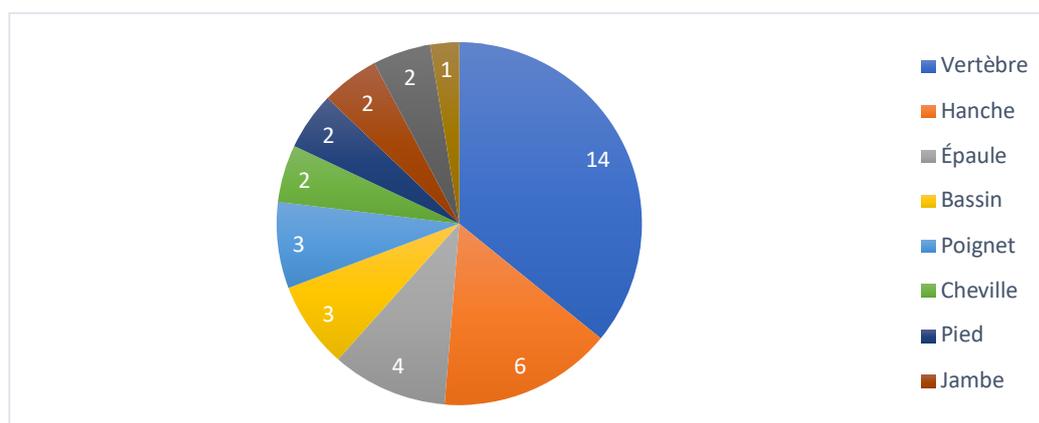
Facteurs de non-persistence à 12 mois	Persistants (N = 211)	Non- persistants (N = 41)	Valeur du <i>p</i>
Age, moyenne (\pm DS)	76,0 (66,0 ; 84,0)	75,0 (67,0 ; 82,0)	0,90
Sexe féminin, n/N (%)	171/211 (81,0)	32/41 (78,0)	0,66
IMC, moyenne (\pm DS)	24,8 (22,4 ; 29,0)	25,7 (23,8 ; 28,0)	0,32
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique, n/N (%)	53/211 (25,1)	4/41 (9,8)	0,03
Type de fracture (vertèbre vs. non-vertèbre), n/N (%)	108/211 (51,2)	20/41 (48,8)	0,78
Antécédent personnel de fracture, n/N (%)	111/210 (52,9)	21/41 (51,2)	0,85
Polymédication, n/N (%)	46/211 (21,8)	8/41 (19,5)	0,74
Chutes, n/N (%)	48/209 (23,0)	5/41 (12,2)	0,12
Ostéoporose densitométrique, n/N (%)	87/191 (45,5)	20/39 (51,3)	0,51
Participation au PHRC CROSS, n/N (%)	85/211 (40,3)	14/41 (34,1)	0,46
Score de Charlson, médiane (Q1 – Q3)	4,0 (3,0 ; 5,0)	4,0 (3,0 ; 6,0)	0,32
Type de traitement			0,01
ZOL vs TPTD, n/N (%)	30/138 (21,7)	5/58 (8,6)	0,09
ZOL vs dénosumab, n/N (%)	30/138 (21,7)	1/34 (2,9)	0,03
ZOL vs BPs oraux, n/N (%)	30/138 (21,7)	5/22 (22,7)	1,00

* Perdue de vue et décédés exclus des analyses comparatives (N=23)

G. Nouvelles fractures au cours du suivi

Trente-sept patients (13,5%) ont présenté au moins une nouvelle fracture au cours de la première année de suivi (37/275). En tout, 39 fractures sont survenues au cours de la première année de suivi. La répartition des nouvelles fractures est illustrée par la **Figure 7**.

Figure 7 : Type de fracture observée au cours du suivi



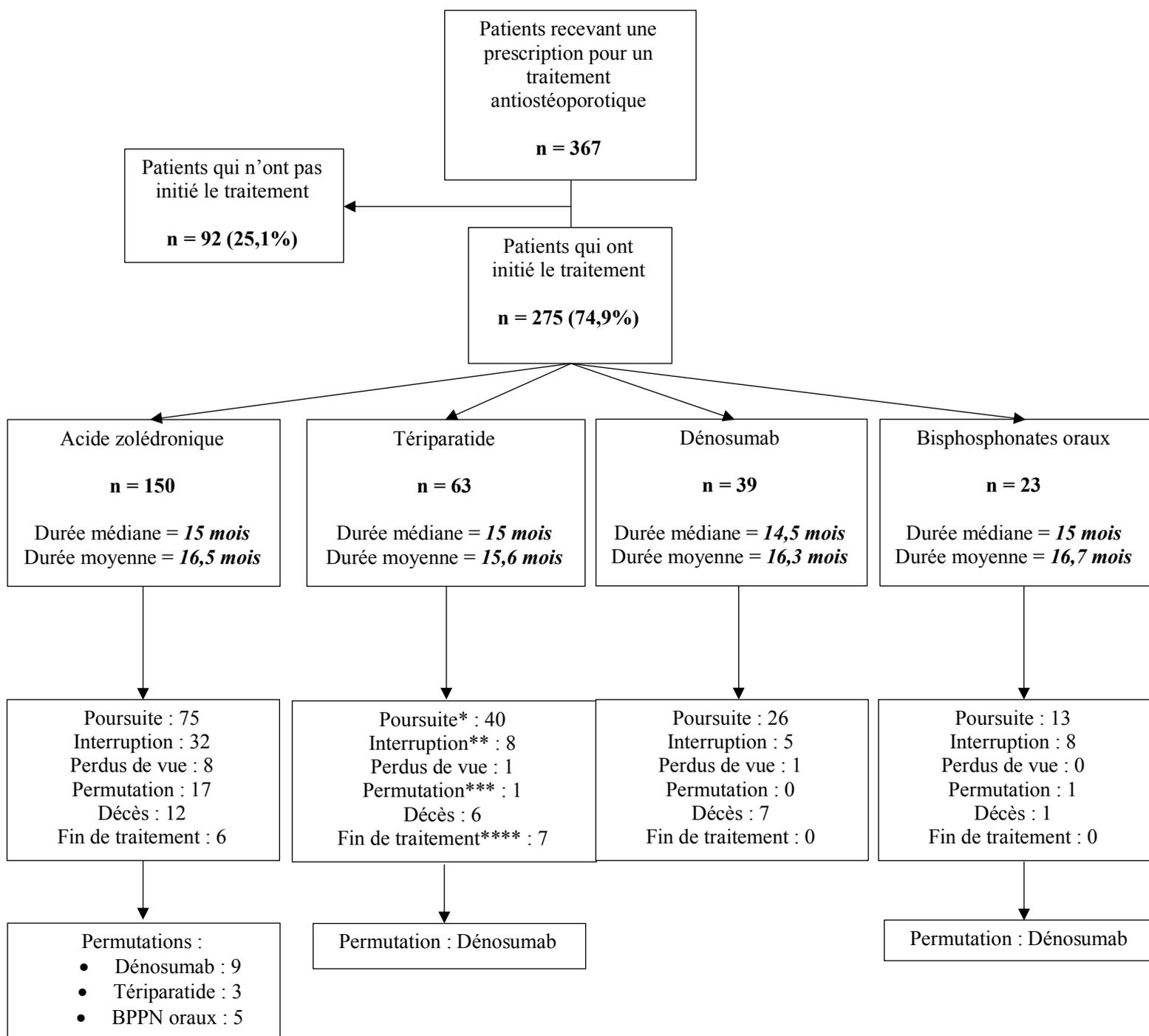
H. Analyse des motifs de non-persistance à 12 mois

Sur les 275 patients qui ont initié leur traitement, 41 patients étaient non-persistants à 12 mois pour les raisons suivantes :

- Vingt-six interruptions thérapeutiques dont :
 - Quatorze n'ont pas eu de renouvellement thérapeutique, dont 10 sous ZOL, 3 sous TPTD et un sous BP oral,
 - Quatre patients ont interrompu le ZOL, sans reprise ultérieure,
 - Quatre devant la survenue d'un problème de santé indépendant du traitement, dont une insuffisance cardiaque chez un patient sous TPTD, une hypercalcémie chez un patient sous ZOL, un syndrome coronarien aigu sous ZOL, et une épistaxis sous BP oral,
 - Deux refus de poursuivre, dont un BP oral et un ZOL,
 - Deux par peur des effets secondaires sous BP oral,
- Quinze permutations, comme suit :
 - Six patients sous ZOL sont passés au dénosumab, dont 5 pour syndrome pseudogrippal, et un pour difficultés d'administration,
 - Quatre patients sous ZOL sont passés à un BP oral, en raison d'un syndrome pseudogrippal,
 - Trois patients sous ZOL sont passés au TPTD, devant la découverte d'une fracture vertébrale supplémentaire à 12 mois,
 - Un patient sous BP oral est passé au dénosumab, devant la survenue d'une urticaire géante,
 - Un patient sous TPTD est passé sous dénosumab, devant la survenue de myalgies et de nausées.

Les données sur la persistance et la non-persistance au 31 Janvier 2020 sont illustrées par la **Figure 8**.

Figure 8 : Persistance et non-persistance thérapeutiques au 31 janvier 2020.



* Poursuite : tériparatide pris pendant au moins 18 mois, avec relais effectué

** Interruption : tériparatide arrêté avant 18 mois de traitement

*** Permutation du tériparatide = tériparatide pris pendant moins de 18 mois et remplacé par un autre traitement

**** Fin de traitement : tériparatide pris pendant au moins 18 mois, sans relais

VI. DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'analyser la persistance à 12 mois du traitement anti-ostéoporotique chez des patients de 50 ans ou plus identifiés et évalués par la filière fracture du CHU de Lille. Sur 380 patients (79% de femmes, âge moyen de 76 ans) ayant une ostéoporose fracturaire (fracture sévère dans 88% des cas), 367 d'entre eux (97%) ont accepté de débuter un traitement anti-ostéoporotique (acide zolédronique dans 59% des cas). Pourtant, le traitement prescrit n'a été réellement débuté que chez 275 patients (75%) : 150 ont initié de l'acide zolédronique (55%), 63 du téraparatide (23%), 39 du dénosumab (14%) et 23 un bisphosphonate oral (8%). Les taux de persistance étaient respectivement de 84,1% [IC95% : 70,1%-88,1%] à 12 mois et de 70,3% [IC95% : 63,7%-75,9%] à 24 mois. Concernant les facteurs prédictifs de la non-persistance à 12 mois, l'absence de traitement anti-ostéoporotique antérieur ($p < 0,03$) et le type de traitement initié ($p = 0,03$) étaient les seuls facteurs retrouvés. Les principaux motifs de non-persistance à 12 mois étaient l'arrêt du traitement ($n=26$) suivie de la permutation thérapeutique ($n=15$). Par ailleurs, le taux de refracture à 1 an était de 13,5% ($n=37/275$).

Analyse de la population

Mille-deux-cent quarante-et-un patients ont été identifiés entre le 1^{er} Janvier 2016 et le 31 Janvier 2019. On constate une augmentation du nombre de patients identifiés au fur et à mesure du temps. Cependant, le nombre de patients identifiés en Traumatologie au cours de l'année 2018 est inférieur à 2017. Cela s'explique probablement par un changement d'ARC au cours de l'année 2018, avec une période de transition ayant réduit le taux d'identification. Par rapport aux données de Pflimlin *et al.* [35], l'identification des patients des Urgences ambulatoires s'est améliorée grâce à la mise en place d'une liste transmise systématiquement à

notre ARC. Enfin, la FLS du CHU de Lille a bénéficié de l'implication d'un second rhumatologue en novembre 2018, ce qui a permis une augmentation du nombre de consultations consacrées aux patients de la filière.

Parmi les patients identifiés (n=1241) sur ces 3 premières années de fonctionnement de la filière fracture, 30% des patients ont accepté et ont bénéficié d'une évaluation initiale. Ce taux semble inférieur à ce qui est retrouvé dans la littérature même si les comparaisons sont difficiles car les critères employés peuvent diverger dans leur définition. Dans la revue systématique de Vranken *et al.*, un taux d'évaluation supérieur à 50% était retrouvé pour la majorité des filières [41]. A l'inverse, l'étude de Dehamchia *et al.* rapportait un taux de 39%, comparable au nôtre [34]. Cela s'explique en partie par le fait que notre FLS et celle d'Amiens n'évaluent que les patients donnant leur accord.

Dans notre étude, 79,2% des patients étaient des femmes. L'âge moyen était de 76 (\pm 11) ans et l'IMC moyen était de 25,6 (\pm 5,2) kg/m², avec 17,1% des patients présentant une obésité. Ces données sont en accord avec deux études hollandaises [41,42].

Une fracture sévère était retrouvée dans 87,8% des cas et les fractures vertébrales étaient particulièrement représentées. Cela s'explique par l'inclusion dans notre filière des patients identifiés en hospitalisation et en consultation de rhumatologie, où ce type de fracture est le plus fréquemment rencontré.

Notre étude montre également un faible nombre de fractures de poignet, par rapport à d'autres filières [32,34,43]. Ce type de fracture est habituellement identifié aux Urgences ambulatoires. Beaucoup de ces patients identifiés étaient difficilement joignables, ou refusaient l'évaluation par la filière fracture. En revanche, nous nous sommes aperçus que les patients évalués par la filière fracture à la suite d'une fracture du poignet avaient été adressés directement en consultation externe par les internes de traumatologie, et non contactés par notre ARC, ce qui pourrait constituer un moyen d'améliorer le taux d'évaluation de ces patients.

Les filières fractures sont censées identifier les patients après la survenue d'une première fracture de fragilité. En réalité, les patients des filières ont bien souvent déjà un antécédent de fracture de fragilité. C'est notamment le cas de notre filière avec 53% des patients ayant un antécédent de fracture ostéoporotique. Dans une étude portant sur l'analyse de 632 patients hospitalisés pour une fracture de hanche, Edwards *et al.* rapportaient un antécédent de fracture pour 45% d'entre eux [44]. Dans une méta-analyse compilant les données de 11 cohortes, Kanis *et al.* rapportaient un antécédent de fracture allant de 9 à 51% des patients [45].

Nos résultats sur les comorbidités, les médications [30,35,46], et la fréquence de l'ostéoporose densitométrique [31,32,34] sont concordants avec les données d'autres FLS.

Parmi les 140 patients qui ont bénéficié d'une imagerie rachidienne, 36,4% se sont vus découvrir une fracture vertébrale. Dans l'étude de Gallacher *et al.*, parmi 337 patients pris en charge pour une fracture non-vertébrale, 25% présentaient une fracture vertébrale sur la morphométrie vertébrale [47]. Toutefois, dans cette population, il existait 43% de fractures non sévères, et 72% des patients n'avaient pas d'antécédent personnel de fracture. Dans l'étude de Reniu *et al.*, il était également retrouvé en VFA 25% de fractures vertébrales non connues chez 567 patients (72 ± 9,4 ans) évalués pour une fracture non-vertébrale [48]. Là encore, il existait une majorité de fractures non sévères dont une majorité de fracture du poignet (~65%). Dans notre étude, la majorité des patients présentaient une fracture sévère (~88%), et 53% avaient un antécédent personnel de fracture, ce qui suppose donc une ostéoporose plus sévère, et un risque de fracture vertébrale plus important.

Choix du traitement anti-ostéoporotique

L'une des particularités de notre étude est la faible proportion de BPs oraux prescrits (7,9%) comparativement à la plupart des FLS [31–34]. La prédominance de fractures sévères et de fractures vertébrales, la découverte de fractures vertébrales méconnues lors du dépistage,

l'âge élevé de notre population, la fréquence de la polymédication et l'antériorité de traitement anti-ostéoporotique sont autant de raisons qui nous ont incités à prescrire majoritairement du ZOL. Le taux de prescription de TPTD reflétait la prédominance des fractures vertébrales de notre population (43,4%), situation où nous privilégions ce traitement lorsqu'au moins 2 fractures vertébrales étaient retrouvées. Enfin, un certain nombre de patients avaient déjà bénéficié d'un traitement antiostéoporotique, ce qui justifiait la prescription de dénosumab en 1^{ère} intention pour ces patients. L'objectif de notre FLS était aussi d'atteindre une efficacité antifracturaire optimale ce qui suppose une bonne adhésion thérapeutique et donc une persistance satisfaisante. Cette meilleure persistance sous bisphosphonate injectable, notamment le ZOL, a été retrouvée dans plusieurs filières fractures [46,49,50]. D'autre part, des études ont montré que les patients accordaient une préférence aux traitements injectables par rapport aux traitements oraux [51].

Taux d'initiation thérapeutique

Dans notre étude, seuls 75% des patients ont réellement initié leur traitement ce qui a constitué une certaine surprise. En grande majorité, le refus était la cause principale de non-initiation. Cela peut être en partie lié à l'absence de visite intermédiaire 3 à 6 mois après la visite initiale pour la majorité des patients en dehors des patients sous TPTD. Il sera donc important de corriger cette différence en instaurant un appel téléphonique systématique 3 à 6 mois après la visite initiale. D'après une récente publication, des programmes d'éducation, une interaction répétée avec le patient et une simplification du schéma thérapeutique sont à privilégier en vue d'une meilleure initiation [25].

Persistance thérapeutique

Dans la littérature, plusieurs études ont apporté la preuve d'un maintien thérapeutique insuffisant dans l'ostéoporose prise en charge en dehors des FLS. Dans une population britannique de 72256 patientes (74 ans en moyenne, 36% avec un antécédent fracturaire personnel) prises en charge en soins primaires, la persistance du traitement anti-ostéoporotique (95% de BPs oraux) à 12 et 24 mois était de 43,6% et 31%, respectivement [49]. Dans une étude rétrospective américaine de 43543 patientes (65 ans en moyenne, 7,8% avec un antécédent fracturaire personnel) initiant un traitement anti-ostéoporotique (70% de BPs oraux), la persistance à 12 et 24 mois était de 48,4% et 26,6%, respectivement [50]. De même, une étude espagnole de 19953 patientes âgées de plus de 50 ans (24% avec un antécédent fracturaire personnel), rapportait un taux de persistance à 12 et 24 mois de 47% et 26%, respectivement, et pour une utilisation de BPs oraux dans 68% des cas [46]. Enfin, une récente étude française portant sur 71913 patientes débutant un traitement anti-ostéoporotique (BPs oraux pour 66%) dans l'année suivant un premier épisode fracturaire, montrait des taux de persistance similaires, de 49% à 12 mois et 31,7% à 24 mois [52].

L'un des objectifs des filières fractures est d'améliorer la persistance des traitements de l'ostéoporose. Dans l'étude rétrospective de Boudou *et al*, 155 patients (73 ans en moyenne, 46% de fracture de hanche) ont été évalués au sein de la FLS de Saint-Étienne. Des BPs oraux étaient initiés pour 88% des patients. Le suivi était réalisé par le médecin traitant pour 84% des patients. A 12 mois, la persistance était de 80% [33]. Eekman a mené une étude prospective au sein de 4 filières avec 337 patients (70 ans en moyenne, 75% femmes) ayant initié un traitement anti-ostéoporotique (90% de BPs oraux). Ils étaient ensuite revus tous les 3 mois avec une persistance de 88% à 12 mois [43]. Dans une étude ambispective amiénoise comparable à la nôtre, Dehamchia a rapporté un taux de persistance à 12 mois de 74,1% parmi 166 patientes évaluées au sein d'une filière fracture [34]. Une autre étude espagnole rapportait un taux de

persistance à 12 et 24 mois de 73% et 72% respectivement [32]. Enfin, une équipe de Montréal rapportait chez 260 patients (65 ans en moyenne) ayant initié un traitement (79% de BPs oraux) une persistance de 66,4% et 55,6% à 12 et 24 mois [31].

Au cours de notre étude, 84,1% et 70,3% des patients étaient persistants à 12 et 24 mois, respectivement, ce qui semble confirmer l'intérêt des FLS pour améliorer la persistance du traitement anti-ostéoporotique. Toutefois, nos résultats doivent être interprétés avec précaution. Contrairement aux FLS précédentes, il s'agissait d'une population extraite d'un centre de référence, au profil particulièrement sévère (~88% de fractures sévères). Cela nous a conforté dans l'idée de renforcer le suivi et nous a amené à prescrire majoritairement du ZOL, ce qui a participé à l'amélioration de la persistance. Ces résultats confortent l'utilisation des traitements injectables dans ce type de population.

Persistance selon le traitement

A 12 et 24 mois de suivi, le dénosumab présentait le taux de persistance le plus élevé comparativement au ZOL, ce qui s'accorde avec la littérature. En effet, plusieurs études ont montré une persistance plus importante pour le dénosumab et les autres traitements injectables, par rapport aux BPs oraux [46,49–51,56,57]. Leur prescription s'adresse généralement à un profil de patients particulier : patients âgés et fragiles, fractures sévères, échec des BPs oraux, prescrits en première intention le plus souvent [52], prescription par des spécialistes de l'ostéoporose (notamment pour le TPTD), implication plus importante du patient. Le rythme d'administration (semestriel ou annuel) participe également à une meilleure persistance. Enfin, un profil d'effets secondaires généralement mieux toléré est en leur faveur [51].

Pour l'acide zolédronique, des données en « vraie vie » sont disponibles dans la littérature. Dans une étude de cohorte rétrospective québécoise portant sur l'analyse de 6657

patients (96,3% de femmes, 73 ans en moyenne), Tremblay a retrouvé une persistance sous ZOL de 74,8% à 24 mois. Il est important de noter que les critères de non-persistance ne sont pas les mêmes selon les études et que dans cette étude un retard de renouvellement de 4 mois était autorisé contre 3 mois dans notre étude [39]. Dans une étude coréenne de Lee, la persistance à 12 mois était seulement de 36,3%, mais 67 patients étaient perdus de vue, et 98 ont refusé une deuxième injection. Il y avait logiquement plus d'effets secondaires lors de la première perfusion chez les patients refusant une deuxième injection ($p < 0,001$) et moins d'antériorité de traitement, par rapport aux patients acceptant une nouvelle perfusion ($p = 0,007$) [59]. Enfin, dans une étude récente rétrospective suédoise réalisée au sein d'un service d'endocrinologie, parmi 414 patients ostéoporotiques (86% femmes, 71 ans en moyenne) traités par ZOL, 85% et 77% étaient persistants à 24 et 36 mois, respectivement [60]. Cependant, ces patients étaient contactés par une infirmière avant chaque perfusion, et bénéficiaient d'un rappel automatisé.

Nos données semblent montrer une bonne persistance sous ZOL à 12 et 24 mois. Cela s'explique par le fait que la majorité des patients sous ZOL bénéficiait d'un suivi au sein de la filière (vs. suivi en ville), avec un rendez-vous systématiquement fixé à l'avance à 12 mois, ce qui a probablement réduit le risque de non-renouvellement. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude analysant spécifiquement la persistance du ZOL prescrit au sein d'une FLS. A 12 mois, on observe une chute du taux de persistance pour le ZOL qui s'explique également par un changement de traitement pour 15 patients. Ce changement de traitement (permutation) était considéré comme un critère de non-persistance dans notre étude.

En France, le TPTD est indiqué en présence d'au moins 2 fractures vertébrales. D'autre part, le renouvellement se fait généralement tous les 3 à 6 mois, impliquant un contact plus régulier avec le médecin prescripteur. Enfin, le profil de tolérance du TPTD est généralement

très bon [38]. Ces éléments peuvent donc expliquer la persistance de 89,9% retrouvée dans notre étude à 12 mois. Dans une étude rétrospective allemande portant sur 50 patientes atteintes d'une ostéoporose sévère avec en moyenne 4 fractures vertébrales prévalentes, la persistance à 12 mois était de 79%, et 66% avaient achevé leur traitement à 18 mois [61]. Dans notre étude, on retrouvait des données similaires avec 75% de nos patients (47/63) qui arrivaient au terme d'un traitement par TPTD. Cependant, 7 d'entre eux ne bénéficiaient pas d'un relais par un inhibiteur de la résorption, ce qui constituait un critère de non-persistance. Dans un registre national danois, la persistance à 18 mois était évaluée à 56,5% chez les patients avec un suivi d'au moins 24 mois [62]. Sur l'analyse des bases de données américaines, la persistance à 12 mois était de 57% au sein d'une population ostéoporotique (72 ans en moyenne) [63]. Avec une méthodologie semblable, une étude rétrospective taïwanaise a rapporté une persistance au-delà de 12 mois chez seulement 24,9% des patients analysés [64].

Le dénosumab est indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à un traitement par BPs. Dans plusieurs études, il a été retrouvé une meilleure persistance que celle des autres traitements [50,56,57].

Une étude de cohorte prospective multicentrique portait sur la persistance au sein d'une population européenne (germanique, autrichienne, grecque et belge) de 1500 patients (66,4 à 72,4 ans, en moyenne). A 12 mois, la persistance était de 87% à 95% selon le site. A 24 mois, elle était de 75% à 86% [65,66]. En « vraie vie », une étude de cohorte rétrospective américaine s'est intéressée à la persistance au sein d'une population de 1158 patients (96,3% femmes, 68 ans en moyenne), dont 79% avaient une antériorité de traitement par un BP. Un retard de 8 semaines était autorisé entre 2 injections consécutives. La persistance était de 76,9% à 12 mois, de 59,6% à 24 mois et de 50,7% à 36 mois [67]. Au cours d'une étude de cohorte rétrospective canadienne portant sur l'analyse de 6032 patients (75 ans en moyenne), Tremblay a rapporté

une persistance à 12 et 24 mois de respectivement 81,6% et 63,3% [39]. Dans une étude rétrospective suédoise basée sur l'analyse des données de prescription médicamenteuse, la persistance à 12 et 24 mois était de 83% et 62%, respectivement [40].

Dans notre étude, la persistance à 1 an sous dénosumab atteignait 97%. Trois-quarts des patients initiant ce traitement avaient une antériorité de traitement anti-ostéoporotique (30/39), tout comme dans les études où 80 à 93% des patients sont concernés. D'autre part, l'introduction du dénosumab est la réponse logique à une ostéoporose sévère en échec d'une première ligne (survenue d'une nouvelle fracture). Enfin, ce traitement présente un bon profil de tolérance et un rythme d'administration plus confortable pour le patient (une injection semestrielle), ce qui participe vraisemblablement à une meilleure persistance.

En soins primaires, les BPs oraux représentent la première thérapeutique médicamenteuse prescrite dans l'ostéoporose post-ménopausique. Sur la base des données de prescription américaine « vraie vie », le taux de persistance à 12 mois est compris entre 31,7% et 43,4% selon la molécule considérée et à 24 mois, la persistance tombe entre 19,6% et 23,7% [50]. Pour les données espagnoles, les résultats sont similaires, de l'ordre de 33,4% à 47,8% pour la persistance à 12 mois, et de 17,2% à 28,9% à 24 mois [46]. Dans une méta-analyse suédoise de 2015, Karlsson retrouvait une persistance à 12 et 24 mois allant de 10% à 78% et de 16% à 46% selon les études avec des estimations poolées de 45% et 30%, respectivement. A noter que la persistance à 12 mois était différente selon que le rythme d'administration était journalier (36%) ou hebdomadaire (48%) [40].

La persistance des BPs oraux initiés au sein des filières fractures a fait l'objet de plusieurs études. Dans une étude prospective australienne, la persistance à 24 mois était comparable entre une prise en charge spécialisée au sein d'une FLS et une prise en charge non spécialisée en ville (64% vs 61%, $p=0,75$) tout en sachant que l'identification et l'initiation

thérapeutique se faisaient initialement au sein de la filière fracture. Cependant, le faible effectif (n = 51 dans chaque groupe) et le suivi prospectif pouvaient expliquer l'absence de différence entre les deux groupes d'une part et le taux de persistance relativement élevé d'autre part [53]. Dans une étude prospective hollandaise, 90% des patients identifiés par 4 FLS débutaient un traitement par BPs oraux. A 12 mois, la persistance était de 88% [43]. Des études rétrospectives portant sur l'analyse de FLS, ont montré des résultats comparables, avec majoritairement des BPs oraux initiés en première intention [32,34].

Notre étude montre un taux de persistance à 1 an sous BPs oraux de 73%, satisfaisant et comparable aux données de la littérature. Contrairement à l'étude hollandaise [43], nos patients ne bénéficiaient pas d'un appel téléphonique tous les 3 mois. D'autre part, le renouvellement des BPs oraux était bien souvent à la charge du médecin traitant. Il est donc rassurant de constater la bonne continuité des soins avec la médecine de ville.

Facteurs associés à la non-persistance

Dans notre étude, l'antécédent de traitement anti-ostéoporotique et le type de traitement initié étaient les deux facteurs prédictifs de non-persistance à 12 mois. La persistance de tout traitement dépend d'un certain nombre de facteurs [24]. Concernant l'ostéoporose, plusieurs ont été étudiés.

Parmi les facteurs démographiques, plusieurs études ont rapporté qu'un âge > 80 ans était prédictif d'une non-persistance du traitement [31,39,55,58,60,65,67,68], alors qu'une revue récente de la littérature semble aller dans le sens contraire [25]. A l'opposé, un âge < 60 ans serait également prédictif d'une non-persistance [31,55]. Or, les fractures non-sévères (poignet, cheville) surviennent généralement à cet âge. Le nombre de comorbidités et notamment les troubles cognitifs pourraient également favoriser une moindre persistance [65,67,72]. Il existe donc une relation complexe entre l'âge et les comorbidités (exprimées par

le score de Charlson). Dans notre travail, ces deux facteurs pris indépendamment n'étaient pas associés à la non-persistence. Les patients présentant des fractures non-sévères ou des troubles cognitifs étaient sous-représentés dans notre étude, ce qui a pu réduire le risque de non-persistence. Le genre masculin est associé au risque de non-persistence [25,32,55,59,68], sauf pour le TPTD [69]. Peu d'études se sont intéressées au rôle de l'IMC dans la persistence, mais il semblerait que l'obésité soit un facteur de non-persistence [53,68]. Chez les patients obèses, les fractures surviennent principalement à la cheville et à l'épaule, et l'ostéoporose densitométrique est moins fréquente, ce qui peut perturber la prise de conscience de la sévérité des fractures. Dans notre étude, ce lien statistique n'était pas retrouvé.

Un antécédent de traitement anti-ostéoporotique est également décrit comme un facteur prédictif de meilleure persistence [32,39,40,56,58,63,65,67,68,70]. Une des explications serait la meilleure prise de conscience de la sévérité de la maladie par le patient. Dans notre étude, la majorité des patients présentaient une ostéoporose sévère, et un patient sur cinq avait déjà pris un traitement. En revanche, la persistence ne semble pas influencée par le type de fracture [25,31,32,53,63].

La survenue de chute(s) dans l'année précédent une fracture réduirait la persistence [24,25,65]. Cependant, il pourrait s'agir d'un marqueur de fragilité du patient, puisque souvent retrouvé en association avec la polymédication et un nombre important de comorbidités [65]. Un diagnostic d'ostéoporose densitométrique pourrait améliorer la persistence [24,31,39,63,70], probablement en améliorant la perception et la compréhension de la maladie du patient [75]. Enfin, l'influence des antécédents fracturaires sur la persistence ne fait pas consensus [39,53,63,65,67], les études montrant soit un effet favorisant [69,70], soit défavorisant sur la persistence [25,76].

Pour finir, même si cet élément ne fait pas consensus dans la littérature [32,55,63], la persistance dépendrait de l'identité du prescripteur, avec un effet favorisant en cas de médecin spécialiste d'organe vs. médecin généraliste [53,58]. Dans notre étude, la prescription était réalisée par les médecins généralistes dans seulement 20% des cas, ce qui a pu améliorer la persistance.

Fractures incidentes

Une récurrence fracturaire est survenue dans la première année de suivi chez 13,5% de nos patients suivis dans la filière. Ce taux important de récurrence fracturaire doit être interprété avec précautions : premièrement, 88,7% de nos patients présentaient une fracture sévère lors de l'évaluation initiale, et 43,4% une fracture vertébrale. Le risque imminent de refracture était donc particulièrement élevé. Deuxièmement, ce risque imminent de fracture est surtout élevé au cours de la première année (3/4 des récurrences fracturaires), notamment en cas de fracture vertébrale prévalente [5]. Dans l'étude amiénoise de 2014, une récurrence fracturaire était observée à 18 mois de suivi chez 7% des patients [34]. Dans une étude hollandaise, elle concernait seulement 2% des patients à 12 mois de suivi [43]. Enfin, une étude australienne a rapporté une récurrence fracturaire à 12 mois chez 7,1% des femmes et 6,1% des hommes [77]. Cependant, dans ces trois études, le profil de patients pris en charge semblait beaucoup moins sévère, avec une prédominance de fractures non-sévères, une antériorité fracturaire moins fréquente, et un âge moyen plus bas. D'autre part, aucun des patients de l'étude amiénoise ne présentait de fracture vertébrale lors de l'évaluation [34], et ces mêmes fractures étaient sous-diagnostiquées dans l'étude australienne [77]. Dans notre étude, fait intéressant, une majorité des récurrences fracturaires étaient vertébrales et cela en lien avec le profil des patients inclus dans notre étude.

Motifs de non-initiation

Les motifs de non-initiation ont de multiples origines [24] : les fausses croyances et les mauvaises connaissances sont souvent retrouvées [24], La réalité de l'ostéoporose et de sa sévérité potentielle sont parfois mal perçues, et le lien entre fracture et ostéoporose peut manquer chez le patient [75] ; les patients peuvent ne pas se sentir concernés même si la preuve d'un risque fracturaire élevé leur est démontré [75]. Les effets secondaires tels que les ostéonécroses de la mâchoire ont été décrits dans les années 2010, et représentent également un frein à l'initiation [75,78]. Enfin, le manque de motivation du médecin traitant peut être un frein à l'initiation [25]. En revanche, la polymédication peut renforcer l'initiation [24,25].

Dans une étude réalisée au CHU de Saint-Etienne, 15 patients n'initiaient pas leur traitement, les motifs les plus fréquents étant le sentiment de ne pas être concerné, et la peur des effets secondaires [33]. Dans l'étude amiénoise, seuls 4 patients n'initiaient pas leur traitement, principalement à cause du mode d'administration [34]. 30 patients de notre étude refusaient d'initier leur traitement sans raison exprimée, et tous souhaitaient interrompre leur suivi. Les autres motifs étaient la peur des effets secondaires, le manque de motivation du médecin traitant, et le sentiment de ne pas être concerné, en proportions similaires aux études précédentes.

Motifs de non-persistance

Dans notre étude, la principale cause de non-persistance à 1 an était l'interruption suivie de la permutation. Dans l'étude amiénoise, 50 patients ont interrompu leur traitement, majoritairement à cause du non-renouvellement et de la peur des effets secondaires (30/50) [34]. Nos résultats étaient comparables, puisque 14 non-renouvellements étaient retrouvés parmi les 26 arrêts. S'agissant en majorité du ZOL, un système de rappel automatique pourrait être mis en place. D'autre part, la majorité des permutations faisait suite à la survenue d'un syndrome pseudogrippal sous ZOL. Dans les études d'Amiens et de Saint-Étienne, la peur des

effets secondaires était aussi le principal motif de permutation, mais en proportion moindre [33,34]. Cette différence s'explique par la fréquence d'utilisation du ZOL dans notre étude, où le syndrome pseudogrippal survient au décours de la 1^{ère} perfusion dans 20 à 30% des cas. Malgré son caractère bénin, cet effet secondaire reste inconfortable pour le patient, et selon sa demande, une permutation pouvait être faite.

Limites et forces de l'étude

L'une des forces de notre étude est le recueil standardisé et systématique des informations des patients lors de l'évaluation initiale, réduisant le nombre de données manquantes. Nous bénéficions également d'un recul de 2 ans pour une majorité des patients. D'autre part, l'originalité de notre étude repose sur le profil des patients (fractures sévères dans ~90% des cas et notamment les fractures vertébrales) et la prescription majoritaire des traitements injectables et notamment l'acide zolédronique (~60%). Les résultats de notre étude permettent de renforcer l'idée d'élargir l'implantation de nouvelles filières fractures. En effet, les taux de persistance à 12 et 24 mois semblent satisfaisants par rapport aux données récentes en population générale [52].

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif et monocentrique. Un nombre conséquent de patients éligibles refusent l'évaluation initiale, parmi lesquels des patients âgés et fragiles, mais aussi des patients plus jeunes avec essentiellement des fractures non-sévères. Cela suppose que des ressources doivent être mises en œuvre pour renforcer l'implication des patients dans la prévention de la récurrence fracturaire. Notre population présente donc un profil ostéoporotique sévère pour lequel nous privilégions des traitements moins contraignant dans leur mode d'administration. Ainsi, il existe un biais de recrutement ne permettant pas de garantir la validité externe de notre étude. Ensuite, notre définition de la persistance est basée sur la méthodologie utilisée dans un certain nombre d'études [39,52], avec

un arrêt autorisé inférieur à 90 jours consécutifs, quel que soit le traitement. Cependant, les traitements ont des pharmacocinétiques différentes. Par exemple, les BPs ont une rémanence osseuse, ce qui signifie que même après un arrêt prolongé, les effets sur l'os persistent. Le préjudice clinique d'un arrêt > 90 jours semble donc plus important pour les autres traitements et notamment le dénosumab avec le risque de rebond fracturaire.

Conclusion

Notre étude a donc montré l'efficacité de la FLS du CHU de Lille sur la persistance des traitements antiostéoporotiques à 12 mois. L'absence de traitement antérieur et le type de traitement initié étaient associés à la non-persistance à 1 an. La refracture survenait chez 13,5% de nos patients, principalement à cause du risque imminent de fracture. Enfin, les causes de non-persistance étaient l'interruption et la permutation thérapeutique.

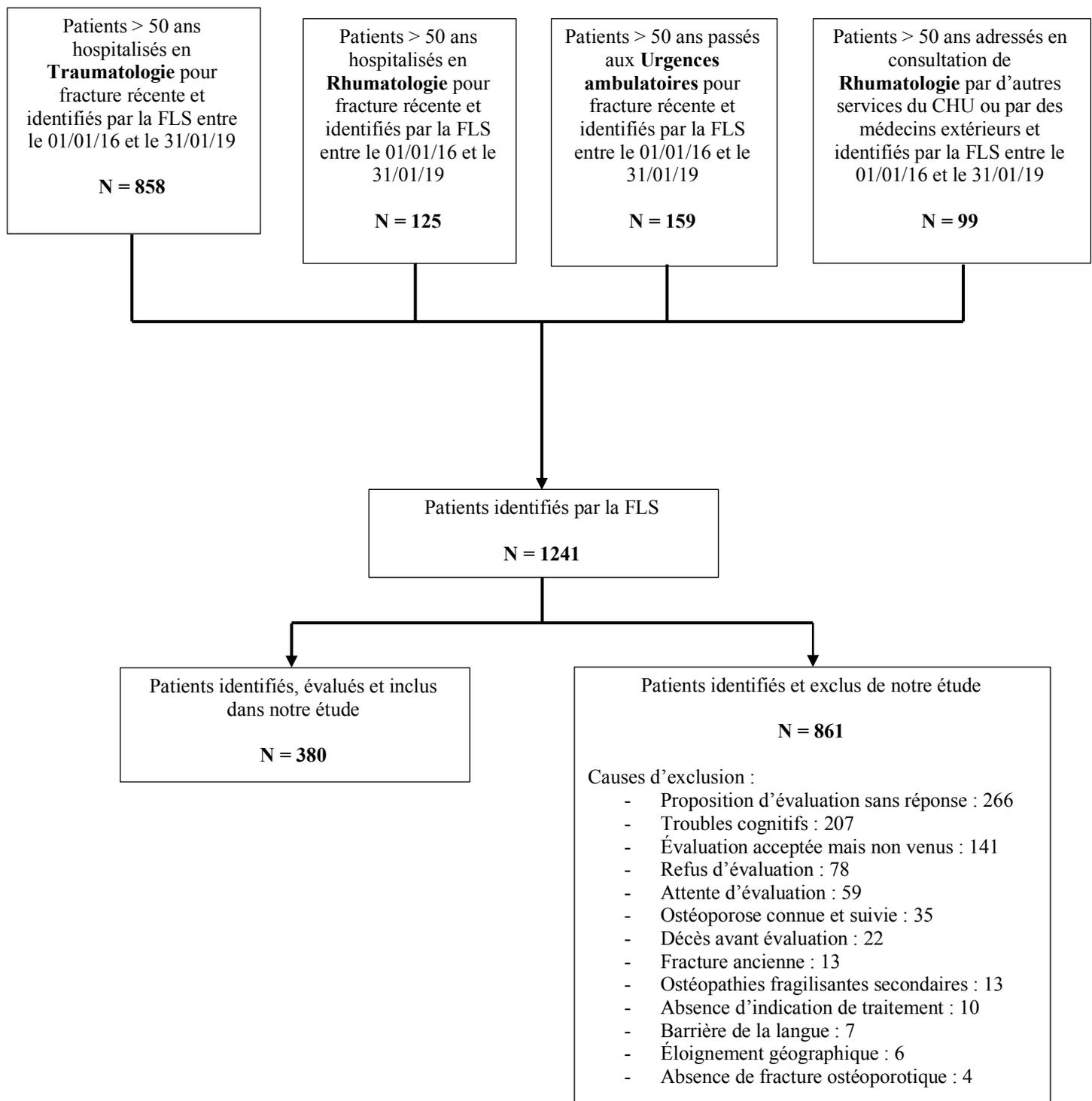
Il est cependant nécessaire d'apporter des améliorations à notre filière. L'identification des patients des Urgences semble efficace, mais nous devons modifier la façon dont ils sont adressés en consultation, en renforçant la participation des internes de Traumatologie. Il faut également faciliter la communication entre notre ARC et les internes de Rhumatologie qui prennent en charge des patients fracturés en hospitalisation. Si ces mesures sont bien appliquées, il faudra s'attendre à une augmentation des demandes de consultations, et nous devons renforcer l'équipe de la filière. Le taux de non-initiation de notre étude justifie la mise en place d'un appel téléphonique systématique entre 3 et 6 mois de l'évaluation initiale, dans le but de renforcer la participation du patient. Enfin, pour les patients suivis en ville et traités par ZOL, il est nécessaire de renforcer l'implication des IDE libérales et du médecin traitant dans le renouvellement annuel de ce traitement.

VII.ANNEXES

Annexe 1 : Indice de comorbidité de Charlson pondéré à l'âge. Adapté de [8].

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
	2
Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)	
Diabète compliqué	
Tumeur solide	
Leucémie	
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)
<hr/>	
50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Annexe 2 : Diagramme de flux des patients > 50 ans, avec fracture récente, identifiés par la FLS du CHU de Lille entre le 1er janvier 2016 et le 31 janvier 2019



VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* janv 1991;90(1):107-10.
- [2] Broken Bones, Broken Lives, 2018, International Osteoporosis Foundation.
- [3] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population prospects Highlights, 2019 revision Highlights, 2019 revision. 2019.
- [4] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res* 2010;15:721–39.
- [5] van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009;68:99–102.
- [6] Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017;28:1765–9.
- [7] Oberlin P, Mouquet M-C. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? 2016:6.
- [8] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- [9] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA.* 4 févr 2009;301(5):513-21.
- [10] Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:S12–9.
- [11] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2001:8.
- [12] Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- [13] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet Lond Engl* 1996;348:1535–41.
- [14] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J*

Med 2009;361:756–65.

[15] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial: *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:39.

[16] Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2013;29:1005–14.

[17] Khan AA, Rios LP, Sándor GKB, Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011;38:1396–402.

[18] Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2018;85:428–40.

[19] Thomas et al. Thomas T et al. Evaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des données de la base SNIIRAM. *Rev Rhum* 2015;82S:A125(0116) (abstract) 2015.

[20] Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJM, Welsing PMJ, Leufkens HGM, Harvey NC, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000–2010. *Osteoporos Int* 2015;26:1919–28.

[21] Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture in U.S. Patients Between 2002 and 2011: OSTEOPOROSIS MEDICATION AFTER HIP FRACTURE, U.S. PATIENTS, 2002-2011. *J Bone Miner Res* 2014;29:1929–37.

[22] Khosla S, Shane E. A Crisis in the Treatment of Osteoporosis: EDITORIAL. *J Bone Miner Res* 2016;31:1485–7.

[23] Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.

[24] Yeam CT, Chia S, Tan HCC, Kwan YH, Fong W, Seng JJB. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2018;29:2623–37.

[25] Hiligsmann M, Cornelissen D, Vrijens B, Abrahamsen B, Al-Daghri N, Biver E, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int* 2019;30:2155–65.

- [26] Yu S, Burge RT, Foster SA, Gelwicks S, Meadows ES. The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes. *Osteoporos Int* 2012;23:1103–13.
- [27] IOF Fracture Working Group, Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013;24:2135–52.
- [28] Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone* 2018;111:92–100.
- [29] van Geel TACM, Bliuc D, Geusens PPM, Center JR, Dinant G-J, Tran T, et al. Reduced mortality and subsequent fracture risk associated with oral bisphosphonate recommendation in a fracture liaison service setting: A prospective cohort study. *PLOS ONE* 2018;13:e0198006.
- [30] Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Möller M, Lorentzon M. Association Between Recurrent Fracture Risk and Implementation of Fracture Liaison Services in four Swedish hospitals A Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2020.
- [31] Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. *Arch Osteoporos* 2019;14.
- [32] Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-González BV, Rodríguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int* 2015;26:2579–85.
- [33] Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int* 2011;22:2099–106.
- [34] Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int* 2014;25:2409–16.
- [35] Pflimlin A, Gournay A, Delabrière I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, et al. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018. *Osteoporos Int* 2019;30:1779–88.
- [36] Avis n°2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - le bilan de médication, convention entre l'UNCAM et les syndicats d'officinaux. 4 octobre 2017.
- [37] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
- [38] Taisne N, Mignot M-A, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Teriparatide persistence and

tolerance in patients with osteoporosis: Observational data from clinical practice. *Joint Bone Spine* 2018;85:641–2.

[39] Tremblay É, Perreault S, Dorais M. Persistence with denosumab and zoledronic acid among older women: a population-based cohort study. *Arch Osteoporos* 2016;11.

[40] Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26:2401–11.

[41] Vranken L, Wyers CE, van den Bergh JPW, Geusens PPM. The Phenotype of Patients with a Recent Fracture: A Literature Survey of the Fracture Liaison Service. *Calcif Tissue Int* 2017;101:248–58.

[42] Vranken L, Wyers CE, Van der Velde RY, Janzing HM, Kaarsemaker S, Geusens PP, et al. Comorbidities and medication use in patients with a recent clinical fracture at the Fracture Liaison Service. *Osteoporos Int* 2018;29:397–407.

[43] Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, Verhaar HJJ, Bultink IEM, Geusens PP, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int* 2014;25:701–9.

[44] Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior Fractures Are Common in Patients With Subsequent Hip Fractures: *Clin Orthop* 2007;PAP.

[45] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375–82.

[46] Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2017;28:2997–3004.

[47] Gallacher SJ, Gallagher AP, McQuillian C, Mitchell PJ, Dixon T. The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:185–92.

[48] Reniu AC, Ong T, Ajmal S, Sahota O. Vertebral fracture assessment in patients presenting with a non-hip non-vertebral fragility fracture: experience of a UK Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos* 2017;12.

[49] Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2020;31:533–45.

[50] Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos* 2017;12.

- [51] Freemantle N, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:317–26.
- [52] IQVIA. FRACTOS study report. Décembre 2019.
- [53] Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int* 2014;25:1345–55.
- [54] Keshishian A, Boytsov N, Burge R, Krohn K, Lombard L, Zhang X, et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:1178–90.
- [55] van Boven JFM, de Boer PT, Postma MJ, Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31:562–70.
- [56] Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, Niedhart C, Hofbauer LC, Schwarz H, et al. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporos Int* 2016;27:2967–78.
- [57] Modi A, Sajjan S, Insinga R, Weaver J, Lewiecki EM, Harris ST. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2017;28:1355–63.
- [58] Curtis JR, Yun H, Matthews R, Saag KG, Delzell E. Adherence with intravenous zoledronate and IV ibandronate in the U.S. medicare population. *Arthritis Care Res* 2012;n/a-n/a.
- [59] Lee Y-K, Nho J-H, Ha Y-C, Koo K-H. Persistence with intravenous zoledronate in elderly patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2329–33.
- [60] Spångeus A, Johansson S, Woisetschläger M. Adherence to and persistence with zoledronic acid treatment for osteoporosis—reasons for early discontinuation. *Arch Osteoporos* 2020;15.
- [61] 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* 2010;26:675–81.
- [62] 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.
- [63] 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* 2011;22:551–7.

- [64] 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* 2016;27:2855–65.
- [65] Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Toffis C, Frieling I, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos* 2017;12.
- [66] Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Zhang E, Frieling I, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int* 2015;26:2479–89.
- [67] Borek DM, Smith RC, Gruber CN, Gruber BL. Long-term persistence in patients with osteoporosis receiving denosumab in routine practice: 36-month non-interventional, observational study. *Osteoporos Int* 2019;30:1455–64.
- [68] Martín-Merino E, Huerta-Álvarez C, Prieto-Alhambra D, Montero-Corominas D. Cessation rate of anti-osteoporosis treatments and risk factors in Spanish primary care settings: a population-based cohort analysis. *Arch Osteoporos* 2017;12.
- [69] 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* 2014;25:2721–8.
- [70] Silverman SL, Siris E, Kendler DL, Belazi D, Brown JP, Gold DT, et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study. *Osteoporos Int* 2015;26:361–72.
- [71] Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 2009;20:299–307.
- [72] Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437–43.
- [73] Høiberg MP, Rubin KH, Holmberg T, Rothmann MJ, Möller S, Gram J, et al. Use of antiosteoporotic medication in the Danish ROSE population-based screening study. *Osteoporos Int* 2019;30:1223–33.
- [74] Hansen C, Pedersen BD, Konradsen H, Abrahamsen B. Anti-osteoporotic therapy in Denmark—predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int* 2013;24:2079–97.
- [75] Alami S, Hervouet L, Poiraudou S, Briot K, Roux C. Barriers to Effective Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A Qualitative Study of Patients’ and Practitioners’

Views. PLOS ONE 2016;11:e0158365.

[76] Tasci I, Cintosun U, Safer U, Naharci MI, Bozoglu E, Aydogdu A, et al. Assessment of geriatric predictors of adherence to Zoledronic acid treatment for osteoporosis: a prospective follow-up study. *Acta Clin Belg* 2018;73:237–43.

[77] Frost SA, Kelly A, Gaudin J, Evoy LM, Wilson C, Marov L, et al. Establishing baseline absolute risk of subsequent fracture among adults presenting to hospital with a minimal-trauma-fracture. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:133.

[78] Jha S, Wang Z, Laucis N, Bhattacharyya T. Trends in Media Reports, Oral Bisphosphonate Prescriptions, and Hip Fractures 1996-2012: An Ecological Analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2015;30:2179–87.

AUTEUR : DELBAR Anthony

Date de soutenance : 9 Juin 2020

Titre de la thèse : Persistance des traitements anti-ostéoporotiques dans la Filière

Fracture du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine / Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : ostéoporose, filière fracture, persistance

Résumé :

Contexte : L'ostéoporose est un problème de santé publique. Sa prise en charge reste largement insuffisante. Son amélioration passe notamment par la prévention secondaire des fractures avec la création de filières fractures au sein des structures hospitalières.

Objectif : L'objectif principal de ce travail était de décrire la persistance du traitement anti-ostéoporotique à 12 mois et d'évaluer les facteurs prédictifs de la non-persistance chez les patients de la filière fracture du CHU de Lille au cours de ses trois premières années d'existence.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective portant sur l'ensemble des patients inclus dans la filière fracture entre le 1er janvier 2016 et le 31 janvier 2019 et ayant un suivi d'au moins 12 mois jusqu'au 31 janvier 2020. Les caractéristiques démographiques des patients étaient analysées ainsi que le taux de persistance à 12 mois et 24 mois. Les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et les facteurs prédictifs de non-persistance à 12 mois ont été analysés tout comme le taux de récurrence fracturaire au cours du suivi.

Résultats : Sur 380 patients (79,2% de femmes, âge moyen de 76 ± 11 ans) ayant une ostéoporose fracturaire (fracture sévère dans 87,8% des cas) inclus dans la filière fracture, 367 patients (96,6%) ont accepté de débuter un traitement anti-ostéoporotique (acide zolédronique pour 59,1% d'entre eux). Pourtant, le traitement prescrit n'a été initié que chez 275 patients (74,9%) : 150 ont initié de l'acide zolédronique (54,5%), 63 du téraparatide (22,9%), 39 du dénosumab (14,2%) et 23 un bisphosphonate oral (8,4%). Les taux de persistance étaient respectivement de 84,1% [IC95% : 70,1% - 88,1%] à 12 mois et de 70,3% [IC95% : 63,7% - 75,9%] à 24 mois. Concernant les facteurs prédictifs de la non-persistance à 12 mois, l'absence de traitement anti-ostéoporotique antérieur ($p < 0,03$) et le type de traitement initié ($p = 0,03$) étaient les seuls facteurs retrouvés. Les principaux motifs de non-persistance à 12 mois étaient l'interruption thérapeutique ($n = 26$), et la permutation thérapeutique ($n = 15$). Par ailleurs, le taux de refracture à 12 mois était de 13,5% ($n = 37/275$).

Conclusion : Notre étude démontre le bon fonctionnement de notre filière quant à la prise en charge thérapeutique des patients vus en consultation. Les taux d'initiation thérapeutique et de persistance au cours du suivi des patients de la filière restent cependant à améliorer.

Composition du Jury :

Président : Pr Bernard CORTET

Assesseeurs : Pr Christophe CHANTELOT, Pr François PUISIEUX, Dr Isabelle LEGROUX-GEROT,

Directeur de thèse : Pr Julien PACCOU