

2019-2020

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Qualification en RHUMATOLOGIE

**L'incidence des fractures
pendant et au décours du
traitement de
l'ostéoporose**

CHORIN Emeline

Née le 8 décembre 1992 à ALENCON (61)

Sous la direction de M. Le Professeur LEGRAND Erick

Membres du jury

| | |
|--|------------|
| Madame le Professeur BOUVARD Béatrice | Présidente |
| Monsieur le Professeur LEGRAND Erick | Directeur |
| Monsieur le Professeur ANNWEILER Cédric | Membre |
| Madame le Docteur FRAIN DE LA GAULAYRIE Alix | Membre |

Soutenue publiquement le :
29 Octobre 2020

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Emeline CHORIN
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **22/04/2020**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | | |
|-----------------------------|--|-----------|
| ABRAHAM Pierre | Physiologie | Médecine |
| ANNWEILER Cédric | Gériatrie et biologie du vieillissement | Médecine |
| ASFAR Pierre | Réanimation | Médecine |
| AUBE Christophe | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |
| AUGUSTO Jean-François | Néphrologie | Médecine |
| AZZOUI Abdel Rahmène | Urologie | Médecine |
| BAUFRETON Christophe | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire | Médecine |
| BENOIT Jean-Pierre | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| BEYDON Laurent | Anesthésiologie-réanimation | Médecine |
| BIGOT Pierre | Urologie | Médecine |
| BONNEAU Dominique | Génétique | Médecine |
| BOUCHARA Jean-Philippe | Parasitologie et mycologie | Médecine |
| BOUVARD Béatrice | Rhumatologie | Médecine |
| BOURSIER Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie | Médecine |
| BRIET Marie | Pharmacologie | Médecine |
| CAILLIEZ Eric | Médecine générale | Médecine |
| CALES Paul | Gastroentérologue ; hépatologie | Médecine |
| CAMPONE Mario | Cancérologie ; radiothérapie | Médecine |
| CAROLI-BOSC François-xavier | Gastroentérologie ; hépatologie | Médecine |
| CHAPPARD Daniel | Cytologie, embryologie et cytogénétique | Médecine |
| CONNAN Laurent | Médecine générale | Médecine |
| COUTANT Régis | Pédiatrie | Médecine |
| CUSTAUD Marc-Antoine | Physiologie | Médecine |
| DE CASABIANCA Catherine | Médecine Générale | Médecine |
| DESCAMPS Philippe | Gynécologie-obstétrique | Médecine |
| D'ESCATHA Alexis | Médecine et santé au Travail | Médecine |
| DINOMAIS Mickaël | Médecine physique et de réadaptation | Médecine |
| DIQUET Bertrand | Pharmacologie | Médecine |
| DUBEE Vincent | Maladies Infectieuses et Tropicales | Médecine |
| DUCANCELLE Alexandra | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |

| | | |
|--------------------------|---|-----------|
| DUVAL Olivier | Chimie thérapeutique | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe | Pédopsychiatrie | Médecine |
| EVEILLARD Mathieu | Bactériologie-virologie | Pharmacie |
| FAURE Sébastien | Pharmacologie physiologie | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique | Anatomie | Médecine |
| FURBER Alain | Cardiologie | Médecine |
| GAGNADOUX Frédéric | Pneumologie | Médecine |
| GARNIER François | Médecine générale | Médecine |
| GASCOIN Géraldine | Pédiatrie | Médecine |
| GOHIER Bénédicte | Psychiatrie d'adultes | Médecine |
| GUARDIOLA Philippe | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| GUILET David | Chimie analytique | Pharmacie |
| HAMY Antoine | Chirurgie générale | Médecine |
| HENNI Samir | Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire | Médecine |
| HUNAULT-BERGER Mathilde | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| IFRAH Norbert | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| JEANNIN Pascale | Immunologie | Médecine |
| KEMPF Marie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |
| LACCOURREYE Laurent | Oto-rhino-laryngologie | Médecine |
| LAGARCE Frédéric | Biopharmacie | Pharmacie |
| LARCHER Gérald | Biochimie et biologie moléculaires | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond | Anesthésiologie-réanimation | Médecine |
| LEGENDRE Guillaume | Gynécologie-obstétrique | Médecine |
| LEGRAND Erick | Rhumatologie | Médecine |
| LERMITE Emilie | Chirurgie générale | Médecine |
| LEROLLE Nicolas | Médecine Intensive-Réanimation | Médecine |
| LUNEL-FABIANI Françoise | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |
| MARCHAIS Véronique | Bactériologie-virologie | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic | Dermato-vénérérologie | Médecine |
| MAY-PANLOUP Pascale | Biologie et médecine du développement et De la reproduction | Médecine |
| MENEI Philippe | Neurochirurgie | Médecine |
| MERCAT Alain | Réanimation | Médecine |
| MERCIER Philippe | Anatomie | Médecine |
| PAPON Nicolas | Parasitologie et mycologie médicale | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine | Chimie générale | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle | Pédiatrie | Médecine |
| PETIT Audrey | Médecine et Santé au Travail | Médecine |
| PICQUET Jean | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire | Médecine |
| PODEVIN Guillaume | Chirurgie infantile | Médecine |
| PROCACCIO Vincent | Génétique | Médecine |
| PRUNIER Delphine | Biochimie et Biologie Moléculaire | Médecine |

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| PRUNIER Fabrice | Cardiologie | Médecine |
| REYNIER Pascal | Biochimie et biologie moléculaire | Médecine |
| RICHARD Isabelle | Médecine physique et de réadaptation | Médecine |
| RICHOMME Pascal | Pharmacognosie | Pharmacie |
| RODIEN Patrice | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques | Médecine |
| ROQUELAURE Yves | Médecine et santé au travail | Médecine |
| ROUGE-MAILLART Clotilde | Médecine légale et droit de la santé | Médecine |
| ROUSSEAU Audrey | Anatomie et cytologie pathologiques | Médecine |
| ROUSSEAU Pascal | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique | Médecine |
| ROUSSELET Marie-Christine | Anatomie et cytologie pathologiques | Médecine |
| ROY Pierre-Marie | Thérapeutique | Médecine |
| SAULNIER Patrick | Biophysique et biostatistique | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis | Chimie organique | Pharmacie |
| TRZEPIZUR Wojciech | Pneumologie | Médecine |
| UGO Valérie | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| URBAN Thierry | Pneumologie | Médecine |
| VAN BOGAERT Patrick | Pédiatrie | Médecine |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| VERNY Christophe | Neurologie | Médecine |
| WILLOTEAUX Serge | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------|
| ANGOULVANT Cécile | Médecine Générale | Médecine |
| BAGLIN Isabelle | Chimie thérapeutique | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume | Biophysique et biostatistique | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline | Immunologie | Médecine |
| BELIZNA Cristina | Médecine interne | Médecine |
| BELLANGER William | Médecine générale | Médecine |
| BELONCLE François | Réanimation | Médecine |
| BENOIT Jacqueline | Pharmacologie | Pharmacie |
| BIERE Loïc | Cardiologie | Médecine |
| BLANCHET Odile | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| BOISARD Séverine | Chimie analytique | Pharmacie |
| CAPITAIN Olivier | Cancérologie ; radiothérapie | Médecine |
| CASSEREAU Julien | Neurologie | Médecine |
| CHAO DE LA BARCA | Juan-Manuel | Médecine |

| | | |
|----------------------------|---|-----------|
| CHEVALIER Sylvie | Biologie cellulaire | Médecine |
| CLERE Nicolas | Pharmacologie / physiologie | Pharmacie |
| COLIN Estelle | Génétique | Médecine |
| DERBRE Séverine | Pharmacognosie | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline | Bactériologie virologie | Pharmacie |
| FERRE Marc | Biologie moléculaire | Médecine |
| FORTRAT Jacques-Olivier | Physiologie | Médecine |
| HAMEL Jean-François | Biostatistiques, informatique médicale | Médicale |
| HELESBEUX Jean-Jacques | Chimie organique | Pharmacie |
| HINDRE François | Biophysique | Médecine |
| KHIATI Salim | Biochimie et biologie moléculaire | Médecine |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | Médecine légale et droit de la santé | Médecine |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine | Médecine Générale | Médecine |
| KUN-DARBOIS Daniel | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie | Médecine |
| LACOUEUILLE Franck | Biophysique et médecine nucléaire | Médecine |
| LEBDAI Souhil | Urologie | Médecine |
| LANDREAU Anne | Botanique/ Mycologie | Pharmacie |
| LEBDAI Souhil | Urologie | Médecine |
| LEGEAY Samuel | Pharmacocinétique | Pharmacie |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | Pharmacognosie | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise | Chimie générale | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck | Biologie cellulaire | Médecine |
| LIBOUBAN Hélène | Histologie | Médecine |
| LUQUE PAZ Damien | Hématologie; Transfusion | Médecine |
| MABILLEAU Guillaume | Histologie, embryologie et cytogénétique | Médecine |
| MALLET Sabine | Chimie Analytique | Pharmacie |
| MAROT Agnès | Parasitologie et mycologie médicale | Pharmacie |
| MESLIER Nicole | Physiologie | Médecine |
| MOUILLIE Jean-Marc | Philosophie | Médecine |
| NAIL BILLAUD Sandrine | Immunologie | Pharmacie |
| PAILHORIES Hélène | Bactériologie-virologie | Médecine |
| PAPON Xavier | Anatomie | Médecine |
| PASCO-PAPON Anne | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |
| PECH Brigitte | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence | Sociologie | Médecine |
| PIHET Marc | Parasitologie et mycologie | Médecine |
| PY Thibaut | Médecine Générale | Médecine |
| RAMOND-ROQUIN Aline | Médecine Générale | Médecine |
| RINEAU Emmanuel | Anesthésiologie réanimation | Médecine |
| RIOU Jérémie | Biostatistiques | Pharmacie |
| ROGER Emilie | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| SAVARY Camille | Pharmacologie-Toxicologie | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise | Chirurgie infantile | Médecine |
| SCHINKOWITZ Andréas | Pharmacognosie | Pharmacie |

| | | |
|-----------------------------|---|-----------|
| SPIESSER-ROBELET Laurence | Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique | Pharmacie |
| TANGUY-SCHMIDT Aline | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | Médecine Générale | Médecine |
| VENARA Aurélien | Chirurgie générale | Médecine |
| VIAULT Guillaume | Chimie organique | Pharmacie |

PROFESSEURS EMERITES

| | | |
|---------------------|-------------------------------------|----------|
| Philippe MERCIER | Neurochirurgie | Médecine |
| Dominique CHABASSE | Parasitologie et Médecine Tropicale | Médecine |
| Jean-François SUBRA | Néphrologie | Médecine |

AUTRES ENSEIGNANTS

| | | |
|-----------------------|------------------|-----------|
| AUTRET Erwan | Anglais | Médecine |
| BARBEROUSSE Michel | Informatique | Médecine |
| BRUNOIS-DEBU Isabelle | Anglais | Pharmacie |
| CHIKH Yamina | Économie-Gestion | Médecine |
| FISBACH Martine | Anglais | Médecine |
| O'SULLIVAN Kayleigh | Anglais | Médecine |

Mise à jour au 09/12/2019

REMERCIEMENTS

Merci à Monsieur le Professeur Erick LEGRAND, d'avoir encadré ce travail de thèse avec patience et bienveillance, de m'avoir permis d'aller m'enrichir du monde chirurgical au cours de mon internat et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de tout mon cursus, tant sur le plan médical, professionnel en général et personnel. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et membre du jury.

Merci à Madame le Professeur Béatrice BOUVARD, de m'avoir enseigné cette belle spécialité depuis l'externat, pour ces heures passées ensemble, parfois jusqu'à tard le soir dans le service. Merci d'avoir encadré l'écriture de notre premier article. Merci pour votre bienveillance, votre engagement et votre rigueur. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci à Monsieur le Professeur Cédric ANNWEILER, de me faire l'honneur d'être présent dans mon jury de thèse, mais aussi pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon externat, en visite dans votre service de gériatrie, ou en cours à la faculté. Merci également pour la relecture de notre premier article commun, pour la Monographie de la Revue du Rhumatisme.

Merci à Madame le Docteur Alix FRAIN DE LA GAULAYRIE, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour ces moments passés dans le service et en dehors, pour les partages autour du sport et notamment du « poney ». Merci de m'avoir supporté en tant qu'externe, co-interne puis interne.

Merci au Docteur Emmanuel HOPPE, de m'avoir enseigné plus particulièrement l'échographie ostéo-articulaire, et initiée aux premiers gestes techniques. Je tâcherai de poursuivre mon perfectionnement au fil des années.

Merci au Docteur Régis LEVASSEUR d'avoir contribué à ma formation hospitalière, de m'avoir ouvert l'esprit sur des prises en charge alternatives comme le protocole hypnose.

Merci au Docteur CH-Arles MASSON d'avoir contribué à ma formation hospitalière, pour vos connaissances indiscutables et votre humour bien à vous.

Merci à Sophie, pour ton aide précieuse et ton soutien pendant mon internat. Merci de m'avoir aidée à coordonner la préparation de cette thèse.

Merci à Charles, Thomas, Benoit et Théo, pour votre gentillesse, votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils avisés. Je suis très heureuse de poursuivre l'aventure quelques mois supplémentaires avec vous.

Merci à Clémentine, et par extension Gauthier, d'avoir été ma co-interne, mon plus grand soutien de premier semestre, pour finalement devenir des amis. Merci pour ces conversations téléphoniques à rallonge, pour ces soirées indiennes, pour ces échanges sur notre travail, nos vies et nos perspectives d'avenir.

Merci à Clémence, ma co-interne de promo, pour le soutien mutuel qu'on peut s'apporter, les bons repas partagés et les séances de coaching mental.

Merci à Guillaume, Marin et Martin, pour votre patience et votre gentillesse à mon égard pendant ce semestre de chirurgie. Merci pour votre aide et vos conseils au bloc. Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Merci à Faten, Vincent et Maïté, des co-internes particuliers pour un semestre particulier. Merci pour le soutien qu'on a pu s'apporter, pour notre entraide, et pour nos fous rires.

Merci à Anne-Laure, ma « pote à soirées » d'externat, ma compatriote de D4, ma coloc' mancelle, et maintenant mon acolyte de trek. Vivement notre prochaine destination.

Merci à Claire et Chloé, mes amies d'externat, toujours là malgré la distance, ainsi qu'à Charlotte, restée près de moi. Merci pour cette amitié qui nous aura permis de se relever de bien des situations, pour ces années de partage, de discussion, rigolades et de voyages.

REMERCIEMENTS

Merci à Azélie et Léa, pour nos moments passés ensemble, pour ce soutien moral permanent, pour ce TBC de folie pendant le confinement, pour ces missions potins, pour la bienveillance qu'on peut avoir les unes envers les autres.

Merci à Nina, Julie, Cécile, Perrine, vous avoir rencontrées pendant l'internat n'aura rendu cette période que plus douce et belle. Merci également pour votre soutien pendant la préparation de cette thèse.

Merci à Elise, pour toute la bienveillance que tu as pour tout le monde, pour ta gentillesse, pour tes avis dermatologiques avisés, pour nos footings communs.

Merci à Mathieu et Lucie, pour votre simplicité et gentillesse malgré vos carrières ambitieuses, et tous les bons moments que nous pouvons partager.

Merci à Pierre-Luc, pour cette cohabitation et ces confidences, entre autres. Merci d'être désormais un ami à qui je tiens beaucoup et qui contribue à mon équilibre.

Merci à Agathe, ma sœur de cœur, pour tout ce qu'on a pu partager depuis notre enfance, en cours, au club ou chez nos parents, pour être toujours là après nos 10 ans d'études loin l'une de l'autre. Merci d'être la personne que tu es.

Merci à Justine, amie et pilier, souffre de décompression et partenaire à toute épreuve, pour ces années à tes côtés. Que rien ne change entre nous. L'union fait la force.

Merci à Lolo, Marjo et Perrine, amies de cheval devenues amies de la vie, pour votre soutien pendant ces longues années, ces dîners et brunchs, ces longues discussions. J'espère que nous continuerons nos chemins dans la même direction pendant encore longtemps.

Merci à Papa et Maman, de me soutenir dans ce parcours parfois difficile et fatigant, mais menant à un métier tellement passionnant et enrichissant. Merci de supporter mon caractère, en n'oubliant pas que je le tiens probablement de quelqu'un.

Merci à Ségo et Etienne, de supporter votre sœur si pénible, parfois fatiguée et fatigante, de faire comme si vous comprenez mes histoires, et d'être optimiste à ma place.

Merci à toute la famille, de comprendre et d'accepter mes absences répétées pour cause de garde, mes cernes au 3^e sous-sol pendant les révisions, de partager vos expériences à tous et de me rappeler qu'il n'y a pas que le travail dans la vie.

Merci à tous les internes et séniors avec qui j'ai pu être en stage que je n'ai pas déjà cité, et je pense notamment à Estelle, Graziella et Léna en Neurologie, Isa', Agathe V et C, Camille, Paul, Theo et Clarisse en Oncologie, d'avoir apporté de la joie et de la bonne humeur pendant ces semestres. Merci pour ce que vous êtes et tout ce que vous avez pu m'apporter.

Merci à l'ensemble des équipes médicales et para-médicales avec qui j'ai pris plaisir à travailler, et je pense plus particulièrement aux équipes de l'ICO Paul Papin, du service de Rhumatologie d'Angers et de Cholet, ainsi qu'aux équipes de Chirurgie osseuse et traumatologique du CH du Mans. Merci pour votre accueil, votre gentillesse, vos conseils, mais aussi votre dévouement auprès des patients. Je suis très heureuse d'avoir pu me former auprès de vous et d'avoir gardé contact avec la plupart d'entre vous.

Liste des abréviations

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

1. Méthologie générale de l'étude
2. Méthodes de recueil et définitions
3. Analyses statistiques

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

1. Données générales
2. Contexte clinique
3. Antécédents fracturaire familiaux et personnels
4. Thérapeutiques

Évènements survenus pendant la séquence thérapeutique

1. Incidence des fractures pendant la période thérapeutique
 - 1.1. Population totale
 - 1.2. Analyse en sous-groupe
 - a) Selon la durée du traitement
 - b) Selon le statut fracturaire vertébral initial
2. Évolution de la DMO sous traitement
3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture sous traitement

Évènements survenus au cours de la pause thérapeutique

1. Incidence des fractures pendant la pause thérapeutique
 - 1.1 Population totale
 - 1.2 Analyses en sous-groupe
 - a) Selon la durée de traitement
 - b) Selon le statut fracturaire vertébral
 - c) Selon le T-score au col fémoral mesuré à la fin de la séquence thérapeutique
2. Évolution de la DMO pendant la pause thérapeutique
3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture pendant la pause thérapeutique

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RESUME

Introduction

Le traitement de fond de l'ostéoporose réduit de 30 à 70% le risque de fracture. Après une première séquence de 3 à 5 ans de traitement, il est actuellement recommandé d'étudier la possibilité d'une pause thérapeutique, dont la durée et l'impact sont encore mal connus. L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence des fractures pendant et au décours de la séquence thérapeutique.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique au CHU d'Angers sur 203 patients traités pour l'ostéoporose, dont le traitement a été interrompu au titre de « vacances thérapeutiques » et qui ont ensuite été suivis au décours. La gravité initiale de l'ostéoporose, l'évolution de la DMO et la survenue des fractures au cours de la séquence thérapeutique puis au décours ont été colligées.

Résultats

Chez les 203 patients (âge 63,1 ans), plus de la moitié ($n = 112$) avait une ostéoporose fracturaire initiale. Tous les patients sauf un ont reçu des bisphosphonates associés à de la vitamine D. Pendant la séquence thérapeutique, (durée de 72.3 mois), nous avons observé la survenue de fractures chez 27 patients (13.3%) dont 23 patients avec une fracture majeure. Pendant la période de suspension thérapeutique, (durée de 46 mois), nous avons observé la survenue de fractures chez 38 patients (18.7%) dont 31 patients avec une fracture majeure. Pendant les 36 premiers mois suivant la suspension du traitement, la DMO est restée inchangée sur le rachis et le col fémoral et l'incidence des fractures était faible : 18 patients (8.8%) dont 13 fractures majeures. L'analyse en régression logistique multivariée a montré que pendant la période de suspension thérapeutique, le caractère

fracturaire initial de l'ostéoporose (RR 3.6, $p = 0.012$), la DMO fémorale de fin de séquence (RR 0.48, $p = 0.014$) et la durée de traitement (RR 1.18, $p = 0.017$) étaient associés à la survenue des fractures.

Conclusion

L'incidence des fractures n'est pas différente pendant la séquence thérapeutique et au cours des 36 mois suivant la suspension du traitement. Une pause thérapeutique inférieure à 36 mois semble possible, après un traitement bien conduit de l'ostéoporose.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse associée à des perturbations de la microarchitecture osseuse, responsables d'une augmentation du risque de fracture (1). Les fractures ostéoporotiques parfois appelées fractures de fragilité surviennent spontanément ou pour un traumatisme à faible énergie, comme une chute de sa hauteur. L'ensemble du squelette peut être touché, à l'exception du crâne, du rachis cervical, des trois premières vertèbres thoraciques, des doigts et des orteils.

Si l'ostéoporose est en elle-même asymptomatique, ses conséquences fracturaires sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Une enquête nationale récente réalisée par l'Assurance Maladie a mis en évidence un taux de mortalité de 23,5% chez les individus de plus de 55 ans dans l'année qui suit la survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) (2). Dans la littérature, il a été montré que le taux de mortalité à un an après une fracture de l'ESF était d'environ 20% dans la population britannique (3). Une autre étude sur plus de 6000 patients danois de plus de 65 ans a retrouvé un taux de mortalité de 30% dans l'année suivant la fracture de l'ESF (4). Le risque fracturaire est augmenté avec l'âge (risque relatif augmenté de 50% tous les 10 ans, à partir de 50 ans), d'une part en raison des modifications quantitatives et qualitatives du tissu osseux, et d'autre part en raison d'une augmentation du risque de chute. Cependant, la prise en charge de l'ostéoporose est importante à tout âge puisque l'excès de mortalité par rapport à la population générale est également observé chez les patients de moins de 70 ans (5).

La prise en charge de l'ostéoporose est donc un enjeu de santé publique lorsqu'on sait que cette pathologie touche 30 à 40% des femmes ménopausées et 15% des hommes de plus de 50 ans en France.

Actuellement, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles pour la prise en charge de cette pathologie, afin de réduire le risque de survenue des fractures. Les bisphosphonates, dont le mécanisme d'action est d'inhiber le remodelage osseux, sont les plus couramment utilisés et ont déjà démontré leur efficacité dans le maintien de la densité minérale osseuse et la réduction (de 30 à 70%) du risque de fractures, notamment vertébrales et fémorales (6)(7)(8)(9). Les études menées quant à leur sécurité d'utilisation ont été rassurantes (10). Certaines études ont également mis en évidence une baisse de la mortalité chez les individus bénéficiant d'une perfusion d'acide zolédonique après une première fracture de l'ESF (11). Leur durée d'utilisation est théoriquement de 3 à 5 ans pour une première séquence, délai à partir duquel se discute une pause thérapeutique ou « vacances thérapeutiques » ou selon la terminologie anglo-saxonne « drug holiday » (12). Pour les traitements per os (alendronate, riséronate), la durée la plus souvent utilisée est de 5 ans, alors qu'elle est plutôt de 3 ans pour l'acide zolédonique intraveineux.

La durée d'utilisation de ces traitements est limitée dans le temps en raison de l'observation d'effets secondaires rares mais graves, pouvant être liés à l'imprégnation prolongée du tissu osseux par ces traitements, comme les fractures atypiques du fémur ou l'ostéonécrose de la mâchoire (13)(14). Compte tenu de la connaissance de ces risques potentiels, il est proposé de ne pas utiliser de façon prolongée (au-delà de 5 à 7 ans) ces médicaments chez tous les patients, en particulier chez ceux dont le risque de fracture est faible dans un délai de 5 ans. D'un point de vue médico-économique, la pause thérapeutique a semblé être une option efficace et rentable (15).

En effet, des études ont rapporté l'absence de bénéfice supplémentaire à poursuivre un traitement anti-ostéoporotique chez des patientes à faible risque de fracture, ayant des T-score densitométriques supérieurs à -2,5 et sans antécédent fracturaire (16)(17). De plus, une étude récente menée par Dennis M. Black, réalisée dans une large population

multiethnique (Caucasienne, Asiatique, Hispanique), a rapporté que le risque de fracture atypique du fémur, qui augmentait avec la durée d'utilisation des bisphosphonates (surtout chez les asiatiques), diminuait rapidement, quelques mois après l'arrêt du traitement, suggérant l'intérêt d'une pause thérapeutique, même de courte durée (18).

En conséquence, les recommandations actuelles, qui restent largement discutées dans la communauté médicale et scientifique, préconisent, faute d'études de grande ampleur, d'évaluer l'intérêt de la pause thérapeutique à titre individuel (19).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des fractures survenant pendant le traitement et après une pause thérapeutique, chez des patients traités pour une ostéoporose et dont le traitement, après une évaluation osseuse spécialisée, a été suspendu. Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'observer l'évolution de la densité minérale osseuse pendant le traitement et après une pause thérapeutique, et de rechercher les paramètres (cliniques et/ou densitométriques) associés à la survenue de fractures pendant le traitement et après l'arrêt du traitement de l'ostéoporose.

MATERIELS ET MÉTHODES

1. Méthodologie générale de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle monocentrique sur 203 patients (35 hommes et 168 femmes) pris en charge en consultation par un Rhumatologue hospitalier ou hospitalisés dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'ANGERS. Ces patients ont tous eu un diagnostic d'ostéoporose, ont été traités pour cette pathologie pendant au moins trois ans et ont eu leur traitement interrompu pour le motif de « vacances thérapeutiques ».

Nous avons inclus dans cette analyse les patients pour lesquels une pause thérapeutique a été recommandée par un Rhumatologue du CHU d'Angers, appliquée par le patient et le médecin généraliste référent, et qui ont été évalués au moins une fois après le début de la pause thérapeutique d'un point de vue clinique, ostéodensitométrique et radiographique (recherche de fractures vertébrales morphométriques).

Nous avons exclu de l'étude les patients qui ont reçu un traitement par denosumab seul, denosumab + un autre traitement, ou par ranelate de strontium, les patients décédés (tous d'une autre cause qu'une complication fracturaire), ainsi que les patients qui n'ont pas été évalués dans les suites de l'arrêt de leur thérapeutique anti-ostéoporotique.

Nous avons représenté le diagramme de flux de notre étude en figure 1.

2. Méthodes de recueil et définitions

Le dossier médical informatisé de chaque patient inclus a été examiné pour recueillir les caractéristiques générales des patients, l'âge auquel le traitement a été débuté, les facteurs de risque principaux associés à l'ostéoporose, l'existence d'antécédents fracturaire ainsi que la localisation de ces fractures, la densité minérale osseuse avant le début du traitement, la

thérapeutique utilisée et la durée de traitement effectué, l'existence ou non d'une supplémentation en calcium et en vitamine D.

Le début de la pause thérapeutique a été défini comme :

- Le lendemain de la dernière prise d'un bisphosphonate par voie orale ou du raloxifène,
- 12 mois après la dernière perfusion d'acide zolédonique.

Nous avons recueilli la survenue de fractures pendant le traitement, leurs localisations, ainsi que les données de DMO et T-score en fin de séquence thérapeutique.

Dans le dossier de chaque patient, la survenue d'une nouvelle fracture a été rapportée par le Rhumatologue qui a reçu le patient en consultation. La recherche de nouvelles fractures a été menée par l'interrogatoire pour les fractures non vertébrales associée à une étude du dossier médical informatisé du patient, par la recherche d'une perte de taille significative entre deux consultations (≥ 2 cm) et par la réalisation systématique d'un cliché radiographique standard du rachis ou d'une VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) lors de la densitométrie osseuse, permettant d'évaluer les vertèbres du rachis thoracique et lombaire.

Nous avons considéré comme fracture incidente, l'apparition d'une fracture vertébrale sur un rachis antérieurement indemne de fracture, l'apparition d'une fracture vertébrale à un autre étage que les fractures vertébrales déjà connues, ou le passage d'une fracture vertébrale de grade 1 à une fracture vertébrale de grade 3, avec l'évidence d'un nouveau processus fracturaire.

Nous avons considéré comme fractures majeures, associées avec un excès de mortalité, les fractures vertébrales, de l'humérus, du fémur, du bassin, des côtes (3 fractures simultanées) et du tibia proximal.

La consommation de cortisone a été prise en compte dès lors que le patient a consommé par voie orale l'équivalent de plus de 7,5 mg de prednisone pendant au moins 3 mois.

La recherche d'antécédents familiaux ou de comorbidités à risque d'ostéoporose a été menée par l'anamnèse au cours de la consultation et par l'examen du dossier médical informatisé du CHU.

Le recueil de la densité minérale osseuse (en g/cm²) et des T-scores correspondants a été fait pour chaque évaluation. La DMO a été mesurée selon la technique de référence, par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA). L'appareil du service de rhumatologie du CHU d'ANGERS est un HOLOGIC® QDR 4500A ; Hologic Inc., Waltham, MA. Les mesures de DMO effectuées sur un appareil extérieur, en dehors du CHU, n'ont pas été prises en compte, pour l'évaluation de l'évolution densitométrique.

3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant un recueil des données sur Excel puis des calculs à l'aide du logiciel SPSS (version 22.0, IBM corps., Chicago). Les caractéristiques initiales des patients à l'inclusion, les facteurs de risque d'ostéoporose de chaque patient, l'existence de fractures et leur nombre ont été exprimés en moyenne associée à un écart type (variables quantitatives) ou en nombre de patients associé à un pourcentage (variables qualitatives). La survenue des fractures a été présentée en nombre de patients avec une nouvelle fracture sur la période considérée (traitement ou phase de suivi après arrêt thérapeutique) mais aussi en incidence fracturaire annuelle, en rapportant le nombre de fractures sur la durée moyenne (en années) de suivi. L'analyse des variations de valeur de DMO au cours du temps a été réalisée par un test t-Student pour échantillon apparié. Nous avons considéré les résultats comme significatifs dès lors que le p était inférieur à 0,05. Pour rechercher les facteurs associés à la survenue des fractures, nous avons utilisé un modèle de régression logistique multivariée, avec une méthode pas à pas, retenant uniquement pour le modèle final, les variables associées de façon significative à l'évènement fracturaire.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

1. Données générales

La cohorte comportait 203 patients : 168 femmes (82,8%) et 35 hommes (17,2%) avec une moyenne d'âge de 63,1 ans +/- 9,9 ans à l'initiation du traitement anti-ostéoporotique. L'IMC moyen de la population était de 23,8 kg/m². Le résumé des caractéristiques des patients à l'instauration du traitement anti ostéoporotique apparaît dans le tableau I.

2. Contexte clinique

Nous avons observé que plus de 75% des patients étaient suivis pour une pathologie ou un traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- 56 patients (27,6%) avaient une imprégnation cortisonique significative,
- 29 patients (14,3%) étaient suivis pour une polyarthrite rhumatoïde,
- 4 patients (2%) avaient une spondylarthrite associée à une maladie de Crohn,
- 12 patients (5,9%) étaient suivis pour une vascularite, une artérite à cellules géantes ou une pseudopolyarthrite rhizomélique,
- 5 patients (2,5%) avaient une hyperthyroïdie (maladie de Basedow),
- 63 patientes (31%) avaient un antécédent de cancer du sein,
- 5 patients (2,5%) avaient un antécédent de cancer de la prostate,
- 22 patients (10,8%) avaient une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI),
- 3 patients (1,5%) étaient suivis pour un lymphome,
- 5 patients (2,5%) étaient suivis pour une pathologie du métabolisme phosphocalcique (hyperparathyroïdie primitive, hypercalciurie).

3. Antécédents fracturaires familiaux et personnels

Nous avons noté que 28 patients (13,8%) avaient un antécédent familial de fracture de l'ESF chez un parent au premier degré.

Nous avons observé que 112 patients (55,2%) avaient une ostéoporose fracturaire, avec une ou plusieurs fractures vertébrales et/ou non vertébrales, lors de l'instauration du traitement anti-ostéoporotique.

- 91 patients (44,8%) avaient un antécédent de fracture vertébrale : 44 patients (21,7%) avaient une seule fracture vertébrale, 19 patients (9,4%) avaient 2 fractures vertébrales, 28 patients (17,8%) avaient au moins 3 fractures vertébrales.
- 4 patients (2%) avaient un antécédent de fracture de l'ESF, 4 patients (2%) avaient un antécédent de fracture du bassin et 4 patients (2%) avaient un antécédent de fracture du tiers supérieur du tibia.
- 7 patients (3,4%) avaient un antécédent de fracture de l'humérus et 31 patients (15,3%) avaient un antécédent de fracture du poignet.
- 27 patients (13.3%) avaient d'autres antécédents : 9 fractures de côtes, 13 fractures de la malléole, 2 fractures du coude, 1 fracture du métatarse, 1 fracture du scaphoïde, 1 fracture du talus.

4. Thérapeutiques

Nous avons constaté que :

- 95 patients (46,8%) avaient eu un traitement par acide zolédonrique à un moment de leur prise en charge,
- 75 patients (36,9%) ont pris des bisphosphonates oraux seuls ou en relais d'un autre traitement,
- 11 patients (5,4%) ont pris du raloxifene, dont 1 patient (0,4%) sans relai et 10 patients (4,9%) ont reçu un relai par un bisphosphonate,

- 22 patients (10,8%) ont reçu un traitement par tériparatide pendant 18 mois et tous ont eu une séquence de bisphosphonates en relais, soit oral soit intraveineux.

La durée moyenne de la séquence thérapeutique était de 72,3 +/- 35,0 mois, soit 6 ans.

Évènements survenus pendant la séquence thérapeutique

L'âge moyen de la population en fin de séquence thérapeutique était de 69,1 +/- 10,0 ans.

Les résultats principaux sont résumés dans les tableaux II et III.

1. Incidence des fractures pendant la période thérapeutique

1.1 Population totale

Pendant la période thérapeutique d'une durée moyenne de 6 ans, sur 203 patients, 27 (13,3%) ont présenté une nouvelle fracture soit une incidence fracturaire annuelle, tous sites confondus, de 2.22%. Nous avons observé que 23 patients (11,3%) ont présenté une fracture majeure soit une incidence fracturaire annuelle de 1.89%. L'incidence fracturaire annuelle est chiffrée à 1.3% pour les vertèbres (avec 12 patients s'étant fracturés une vertèbre, 1 patient 2 vertèbres, 2 patients 3 vertèbres et 1 patient 4 vertèbres), 0.16% pour l'ESF (n = 2), 0,08% pour le bassin (n = 1), 0.24% pour l'humérus (n = 3), 0,08% pour le tiers supérieur du tibia (n = 1), 0.24% pour le poignet (n = 3), 0,08% pour les côtes (n = 1) et 0.3% pour les autres évènements fracturaire, dont 2 fractures de malléole, une fracture d'un métatarsien et une fracture d'un os scaphoïde du carpe.

1.2 Analyses en sous-groupes

a) Selon la durée du traitement

Chez les 100 patients qui ont reçu 3 à 5 ans de traitement anti-ostéoporotique, avec une durée moyenne de traitement de 3,7 ans, nous avons observé une incidence fracturaire

annuelle de 1.62% (n = 6), dont 1.35% (n = 5) pour les fractures majeures. 4 patients ont eu au moins une fracture vertébrale sous traitement, 1 patient s'est fracturé l'humérus, et 1 patient a présenté une fracture du poignet.

Chez les 103 patients qui ont reçu un traitement prolongé de plus de 5 ans, avec une durée moyenne de traitement de 8,3 ans, nous avons observé une incidence fracturaire annuelle plus élevée de 2.46% (n = 21), dont 2.11% (n = 18) pour les fractures majeures. 12 patients ont eu au moins une fracture vertébrale, 2 patients se sont fracturés l'ESF, 1 patient s'est fracturé le bassin, 2 patients se sont fracturés l'humérus, 1 patient s'est fracturé le tibia, et 2 patients se sont cassés le poignet. 1 patient s'est fracturé les côtes. 2 patients ont eu un évènement fracturaire en un autre site (malléole).

b) **Selon le statut fracturaire vertébral initial**

Un patient n'a pas été inclus dans l'analyse, car son statut fracturaire à l'initiation du traitement n'était pas connu.

Parmi les 111 patients indemnes de fracture vertébrale au début du traitement, traités en moyenne pendant 6.1 années, nous avons observé une incidence fracturaire annuelle tous sites confondus de 2.36% (n = 16), et de 1.62% (n = 11) pour les fractures majeures. Nous avons recensé 8 patients ayant fait une fracture vertébrale, 1 patient ayant eu une fracture de l'ESF, 1 patient ayant eu une fracture de l'humérus, 3 patients ayant eu une fracture du poignet, 1 patient ayant eu une fracture costale et 2 patients ayant eu une fracture sur un autre site (malléole).

Parmi les 91 patients avec au moins une fracture vertébrale en début de traitement, traités en moyenne pendant 5.9 ans, nous avons observé une incidence fracturaire annuelle de 2.42% (n = 13), toutes les fractures étant majeures. 8 patients ont

présenté une fracture vertébrale, 1 patient s'est cassé l'ESF, 1 patient s'est fracturé le bassin, 2 patients se sont fracturés l'humérus et 1 patient s'est fracturé le tibia.

2. Évolution de la DMO sous traitement

A la fin de la séquence thérapeutique, le T-score au col fémoral était de -2,08 + /- 0,76, soit une DMO de 0,62 +/ - 0,09 g/cm². Le T-score à la hanche totale était de -1,72 +/ - 0,83, soit une DMO de 0,73 +/ - 0,11 g/cm². Le T-score au rachis lombaire était en moyenne de -2,55 +/ - 1,03, soit une DMO de 0,77 +/ - 0,11 g/cm².

Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la DMO entre le début du traitement anti ostéoporotique et la fin de séquence thérapeutique. Ainsi, la DMO passe de 0,71 +/ - 0,11 g/cm² à 0,77 +/ - 0,12 g/cm² au site lombaire ($p < 0,001$), de 0,61 +/ - 0,08 g/cm² à 0,62 +/ - 0,09 g/cm² au col fémoral ($p = 0,022$) et de 0,72 +/ - 0,09 g/cm² à 0,73 +/ - 0,11 g/cm² à la hanche totale ($p = 0,012$).

3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture sous traitement

En analyse multivariée, nous avons recherché les facteurs associés à la survenue d'une fracture majeure sous traitement. L'âge au début de la séquence thérapeutique est le seul facteur identifié avec un RR à 1,16 (IC 1.034-1.296 $p = 0,011$) pour chaque année supplémentaire, soit une augmentation du risque de fracture de 110% pour un âge plus élevé de 5 ans.

Évènements survenus au cours de la pause thérapeutique

L'ensemble des 203 patients inclus dans la cohorte ont été évalués au moins une fois après l'arrêt de leur traitement anti-ostéoporotique. **Le délai moyen de suivi au décours de l'arrêt du traitement de l'ostéoporose était de 45,8 +/ - 24 mois, soit 3,8 ans.**

119 patients (58,6%) ont été évalués une fois au cours du suivi, 60 patients (29,6%) ont été évalués 2 fois, 24 (11,9%) ont été évalués au moins 3 fois au cours de leur suivi.

Les résultats principaux sont résumés dans les tableaux II et IV.

1. Incidence des fractures pendant la pause thérapeutique

1.1 Population totale

165 patients (81,3%) n'ont pas présenté de nouvelle fracture durant la pause thérapeutique.

38 patients (18,7%) ont présenté au moins une fracture au cours de cette période de pause thérapeutique, dont 31 patients (15,3%) une fracture majeure.

L'incidence fracturaire annuelle était de :

- Pour l'ensemble des fractures : 4.93%,
- Pour les fractures majeures : 4.02%.

Parmi ces 38 patients fracturés :

- 32 patients ont fait un seul évènement fracturaire,
- 4 patients ont eu deux épisodes fracturaire,
- 1 patient a eu trois épisodes fracturaire,
- 1 patient en a eu quatre.

Parmi ces patients fracturés, nous avons observé les localisations suivantes (parfois multiples chez un même patient) :

- 27 patients ont eu au moins une fracture vertébrale : 22 patients avec une fracture vertébrale unique, 5 patients avec 2 ou 3 fractures vertébrales. Le délai médian de survenue d'une fracture vertébrale est de 40 mois après le début de la pause thérapeutique, le délai moyen de 45,3 mois.
- 1 patient a eu une fracture de l'ESF au cours du suivi, 31 mois après le début de la pause thérapeutique,

- 3 patients ont présenté une fracture du bassin, 16, 20 et 27 mois après le début de la pause thérapeutique,
- 2 patients ont présenté une fracture de l'humérus, 34 et 75 mois après le début de la pause thérapeutique,
- 7 patients ont eu une fracture du poignet durant la pause thérapeutique, avec un délai médian de survenue de 16 mois, un délai moyen de 28 mois,
- 1 patient s'est fracturé la fibule durant le suivi, à 9 mois de l'arrêt du traitement.

Nous avons évalué la cinétique de survenue des fractures au fil du temps.

Nous avons résumé, dans le tableau V, le nombre et le site des fractures survenues par année de suivi après l'arrêt des traitements. Ce tableau nous a permis de calculer l'incidence cumulée des fractures majeures présent dans le tableau VI. Nous avons observé une augmentation quasi linéaire du risque cumulé de fracture au fil du temps avec l'évidence que plus la pause thérapeutique a été prolongée, plus le nombre de patients avec des nouvelles fractures s'accroît. Nous avons mis en évidence que pendant les 36 premiers mois de la pause thérapeutique, seuls 18 patients ont présenté une fracture dont 13 patients une fracture majeure. L'incidence fracturaire annuelle était ainsi de 2.95% pour toutes les fractures et 2.13% pour les fractures majeures, au cours de cette période de 36 mois.

1.2 Analyses en sous-groupes

a) Selon la durée du traitement

Chez les 100 patients qui ont reçu 3 à 5 ans de traitement anti-ostéoporotique, nous avons observé des fractures chez 15 patients, dont 12 patients avec des fractures majeures. 11 patients ont eu au moins une fracture vertébrale, 1 patient s'est fracturé l'ESF, 1 patient a eu une fracture du bassin. 3 patients ont présenté une fracture du poignet au cours du suivi.

Chez les 103 patients qui ont reçu un traitement prolongé de plus de 5 ans, nous avons observé des fractures au cours du suivi chez 22,3% des patients (n = 23) et des fractures majeures chez 18,4% (n = 19) d'entre eux. 16 patients (15,5%) ont eu au moins une fracture vertébrale, 2 patients (1,9%) ont eu une fracture du bassin, 2 patients (1,9%) se sont fracturés l'humérus. 4 patients (3,9%) ont présenté une fracture du poignet et un patient (1%) s'est fracturé en un autre (fibule).

b) Selon le statut fracturaire vertébral

Parmi les 111 patients indemnes de fracture vertébrale au début du traitement, nous avons observé des fractures chez 16,2% (n = 18) des patients, et des fractures majeures chez 10,8% (n = 12) des patients. 11 patients (9,9%) ont fait une fracture vertébrale au cours du suivi, 1 patient (0,9%) s'est cassé l'humérus, 5 patients (4,5%) se sont fracturés le poignet, et 1 patient (0,9%) a présenté une fracture sur un autre site (fibule).

Parmi les 91 patients avec au moins une fracture vertébrale en début de traitement, nous avons observé des fractures tous sites confondus chez 22% (n = 20) des patients, et des fractures majeures chez 20,9% (n = 19) des patients. 16 patients (17,6%) se sont fracturés au site vertébral, 1 patient (1,1%) s'est fracturé l'ESF, 3 patients (3,3%) ont eu une fracture du bassin, 1 patient (1,1%) s'est fracturé l'humérus, 2 patients (2,2%) se sont cassés le poignet.

c) Selon le T-score au col fémoral mesuré à la fin de la séquence thérapeutique

Chez les 53 patients avec un T-score ≤ - 2,5 au col fémoral à la fin de la séquence thérapeutique, des fractures tous sites confondus sont survenues chez 26,4% (n = 14) des patients, et des fractures majeures chez 24,5% (n = 13) des patients. 10 patients (18,9%) ont fait au moins une fracture vertébrale au cours du suivi, 2 patients (3,8%) se sont cassés

le bassin, 2 patients (3,8%) se sont cassés l'humérus, 2 patients (3,8%) se sont cassés le poignet.

Chez les 121 patients avec un T-score > - 2,5 au col fémoral à la fin de la séquence thérapeutique, des fractures surviennent pendant la pause thérapeutique chez 16,5% (n = 20) des patients, dont 12,4% (n = 15) pour les fractures majeures. 14 patients (11,6%) ont fait au moins une fracture vertébrale, 1 patient (0,8%) s'est fracturé l'extrémité supérieure du fémur, 1 patient (0,8%) s'est fracturé le bassin, 4 patients (3,3%) se sont fracturés le poignet, et 1 patient (0,8%) s'est fracturé en un autre site (fibule).

2. Évolution de la DMO pendant la pause thérapeutique

Nous n'avons pas observé de différence significative de la DMO lombaire ou fémorale au cours des 36 mois séparant la fin du traitement et la réévaluation densitométrique. Il existe en revanche une différence significative pour la DMO du col fémoral qui baisse (- 0,011 g/cm², p = 0,045) entre l'arrêt du traitement et la réévaluation, chez les 49 patients dont la mesure de densité osseuse a été réalisée au-delà de 36 mois. Ainsi, la DMO au col fémoral passe de 0,62 +/- 0,10 g/cm² à 0,61 +/- 0,09 g/cm² entre la fin de la séquence thérapeutique et l'évaluation après arrêt du traitement. Cette baisse de densité osseuse n'est en revanche pas observée pour la mesure lombaire ou celle de l'ESF.

3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture pendant la pause thérapeutique

En analyse univariée, nous avons recherché les facteurs associés à la survenue de fracture majeure lors de la pause thérapeutique. Ces facteurs sont :

- L'âge à la fin de la séquence thérapeutique, avec un RR de 1,05 (p = 0,02),
- La survenue de fracture sous traitement, avec un RR de 3,5 (p = 0,007),
- La densité osseuse fémorale à la fin de la séquence thérapeutique, avec un RR de 0,52 (p = 0,025).

De façon non significative, mais avec une tendance, nous avons trouvé deux autres facteurs :

- La présence d'une ostéoporose fracturaire à l'initiation du traitement, avec un RR de 2,2 ($p = 0,063$),
- La durée du traitement, avec un RR de 1,12 ($p = 0,068$).

En revanche, dans notre étude, l'IMC, la corticothérapie au long cours, le tabagisme actif, la consommation d'alcool, l'existence d'une maladie inflammatoire ne sont pas associés de façon significative au risque de survenue de fracture lors de la suspension thérapeutique.

En prenant en compte l'ensemble de ces facteurs de risque, l'analyse en régression logistique multivariée fait apparaître comme paramètres prédictifs de la survenue de fracture lors de la pause thérapeutique :

- La DMO fémorale (exprimée en T-score ou écart type) à la fin de la séquence,
- La durée du traitement exprimée en années,
- La présence d'une ostéoporose fracturaire à l'initiation du traitement anti-ostéoporotique.

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau VII.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans cette étude nous avons mesuré l'incidence des fractures pendant et après le traitement de fond de l'ostéoporose, chez 203 patients ostéoporotiques, traités majoritairement par un bisphosphonate seul, suivis dans une consultation hospitalière de Rhumatologie.

Notre étude a plusieurs limites méthodologiques.

Nous avons réalisé un travail rétrospectif, générateur de données manquantes. L'étude a été menée de manière mono-centrique, générant un biais de sélection et limitant la possibilité d'extrapolation des résultats à une grande population. La taille de la population étudiée était moyenne, ce qui limite la puissance de l'étude, en particulier pour réaliser des analyses en sous-groupes. La population de patients traitée était hétérogène, certains individus ayant reçu du tériparatide avant le bisphosphonate. La durée de traitement a été variable d'un patient à l'autre, en raison de sévérités différentes de l'ostéoporose initiale. Certains patients ont été évalués pour la première fois plusieurs années après la suspension du traitement, rendant impossible une vraie analyse temps dépendante. L'observance des patients n'a pas pu être monitorée de façon quantitative pendant la séquence thérapeutique.

Notre étude dispose également de points forts.

Tous les dossiers ont été analysés, de façon détaillée, selon la même grille de lecture : il ne s'agit donc pas de l'analyse d'une base de données. Pour toutes les observations, le diagnostic d'ostéoporose a été affirmé par un Rhumatologue expérimenté en pathologie osseuse, en incluant l'analyse des fractures, une mesure de la densité minérale osseuse, la recherche systématique de fractures vertébrales par les radiographies et/ou la VFA. Ce dernier point est capital car au moins 2 fractures vertébrales sur trois sont asymptomatiques

et donc non repérées en l'absence d'imagerie vertébrale. La majorité des nouvelles fractures observées dans cette étude étaient bien vertébrales. La décision d'interrompre le traitement (bisphosphonates pour 202 patients) a aussi été prise par un Rhumatologie sénior, disposant de données objectives quant à l'évolution de l'ostéoporose sous traitement. Enfin, une pause thérapeutique a été réalisée pour tous les patients et nous sommes en mesure de comparer, pour tous les individus inclus, l'incidence des fractures pendant la période thérapeutique et pendant la pause thérapeutique.

La population étudiée.

Notre étude a inclus 203 patients, avec une majorité de femmes (plus de 80%), comme attendu dans le cadre de l'ostéoporose. Notre population, d'un âge moyen de 63 ans, était relativement jeune par rapport à l'ensemble de la population des patients ostéoporotiques traités en France. Nos patients étaient aussi plus jeunes que les individus habituellement inclus dans les études internationales de phase III, portant sur l'efficacité des traitements de fond de l'ostéoporose. L'IMC moyen, 23,8 kg/m², était moins élevé que les principales études prospectives portant sur la même thématique, mais menées sur des patients américains. Notre cohorte comportait beaucoup de patients avec des comorbidités (maladies inflammatoires, cancers, GMSI) et des traitements inducteurs de perte osseuse (glucocorticoïdes, anti estrogènes, anti androgènes). Il s'agit cependant du recrutement logique pour un service de Rhumatologie d'un CHU prenant en charge des pathologies inflammatoires graves et des cancers. Ainsi plus d'un quart des patients avait une ostéoporose en partie cortisonique et près de la moitié des patients avait un antécédent oncologique. Enfin et c'est un point capital, l'ostéoporose était majoritairement sévère selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), puisque fracturaire chez plus de la moitié des patients, avec une majorité de fractures vertébrales (45% des patients). Le

pronostic de l'ostéoporose est en effet étroitement lié à la présence (ou non) de fractures initiales ; chaque fracture ostéoporotique multipliant par un facteur 2 le risque de fracture ultérieure, et même par 5 le risque de nouvelle fracture dans l'année qui suit l'évènement incident (20).

Les traitements.

Tous les patients (à l'exception d'une femme traitée par du raloxifène) ont reçu un traitement par bisphosphonates, classe majoritairement utilisée à l'heure actuelle pour la prise en charge de l'ostéoporose. Les bisphosphonates s'accumulent dans le tissu osseux et produisent un effet thérapeutique rémanent au-delà de la période de prescription, compris entre 2 et 5 ans, en fonction des molécules choisies. C'est pour ces raisons que le Rhumatologue a décidé à un moment (qui dépend du dossier médical mais aussi de son expérience personnelle et des données de la littérature scientifique) d'interrompre ce traitement pour une phase de pause thérapeutique. Les patients de notre étude ont été traités en moyenne 72 mois, soit 6 ans. La situation thérapeutique est en fait hétérogène avec 49.2% des patients qui ont reçus 3 à 5 ans de traitement et 50.8% des patients qui ont été traités plus de 5 ans.

Incidence des fractures sous traitement.

Dans notre population, 13,3% des patients ont présenté une fracture sous traitement, tous sites fracturaires pris en compte. Harris, dans l'étude VERT, évaluant l'efficacité du risédronate contre placebo chez 489 femmes ménopausées, a mis en évidence une incidence de 11% de fractures tous sites confondus au terme des 5 années de traitement par risédronate (9). L'incidence était un peu plus faible que dans notre étude, mais la population étudiée par Harris a été suivie moins longtemps (5 ans versus 6 ans), pour une ostéoporose

moins sévère, avec moins de fractures à l'initiation du traitement. Dans une étude post-hoc de FIT, chez les patients ayant une ostéoporose densitométrique mais sans fracture vertébrale prévalente, l'incidence fracturaire sous traitement était de 12,3% au cours d'une période de suivi moyenne de 4,2 ans (21). Cependant, la comparaison est difficile avec notre étude puisque, dans notre cohorte, nous avions une majorité de patients avec une ostéoporose fracturaire. Dans l'étude HORIZON, essai multicentrique randomisé de phase III comparant l'efficacité de l'acide zolédrone (utilisé pendant 3 ans) à un placebo (7), Black a mis en évidence une incidence fracturaire au terme des 3 années de traitement de 8,4% pour l'ensemble des fractures cliniques, et 3,3% pour les fractures vertébrales morphométriques. Cette incidence est inférieure à celle de notre étude, mais la durée de traitement est deux fois plus courte que celle de notre étude, et le seul traitement utilisé, l'acide zolédrone, est le plus puissant des bisphosphonates utilisé actuellement.

Nous avons observé que plus de la moitié des fractures survenant sous traitement concernait le rachis (7,9% des patients), ce qui confirme la nécessité d'organiser une imagerie du rachis pour le suivi de l'ostéoporose traitée (12)(22). De façon paradoxale, l'incidence annuelle des fractures sous traitement semble plus élevée chez les patients dont le traitement a été le plus prolongé. Dans le cadre d'une étude de cohorte, non randomisée, il est possible que ce résultat, surprenant, non retrouvé dans les études d'extension randomisées FLEX (17) et HORIZON (23) résulte de biais méthodologiques. Nous ne pouvons pas exclure le fait que le Rhumatologue, confronté à une ostéoporose plus sévère avec des fractures vertébrales, ait choisi un schéma de traitement plus efficace et plus prolongé, incluant par exemple du tériparatide. Toutefois l'analyse séparée des patients ayant reçu uniquement des bisphosphonates, sans tériparatide, montre les mêmes résultats : plus la durée du traitement est augmentée, plus le risque de fracture est élevé au cours de la période de suivi. Il est

possible que chez les patients traités de façon prolongée, plus de nouvelles fractures aient été observées en raison de l'allongement de la période de suivi.

Incidence des fractures après l'arrêt des traitements.

Notre étude a montré la survenue d'au moins une fracture chez 18,7% des patients, au cours d'une période de suivi de 46 mois. Il s'agissait de fractures majeures chez 15.3% des patients. Mais, au cours des 36 premiers mois, seuls 8.8% des patients ont présenté une fracture, et 6.4% une fracture majeure. Les fractures lors de la pause thérapeutique sont plus fréquentes chez les patients avec des fractures vertébrales au diagnostic et chez les patients avec un T-score ≤ -2.5 à la fin de la séquence thérapeutique. Cette donnée, frontale, est confirmée par l'étude multivariée qui retrouve aussi un lien entre une durée de traitement prolongée et la survenue ultérieure de fractures lors de la pause thérapeutique.

Nos résultats étaient concordants avec ceux retrouvés dans la littérature. L'étude menée par Bindon sur 401 patients, dont 371 femmes et 30 hommes, d'âge moyen 66,8 ans, ayant eu un traitement par bisphosphonates pendant 6,3 ans, a montré la survenue de fractures avec une expression clinique chez 15,5% des patients au cours des cinq années suivant l'arrêt du traitement (24). Notre étude a mis en évidence une incidence un peu plus élevée, mais dans l'étude de Bindon, seules les fractures vertébrales cliniques ont été recensées ce qui entraîne une sous-estimation de l'incidence fracturaire globale.

Chiha et al., dans leur étude de cohorte rétrospective portant sur 209 patients dont 191 femmes et 18 hommes, ayant pris en moyenne 6,7 ans de bisphosphonates oraux, ont décrit la survenue de 11 fractures (soit 5%) durant les deux premières années suivant la suspension thérapeutique (25). A deux ans, dans notre étude, l'incidence était de 5,9%, ce qui concorde avec l'étude de Chiha.

Dans l'extension de l'étude FIT, appelée FLEX, Black et al. (17) n'ont pas observé de différence significative sur la survenue des fractures non vertébrales en comparant les patients qui poursuivaient l'alendronate durant cinq ans aux patients qui arrêtaient l'alendronate après une exposition initiale de 5 ans. L'incidence des fractures cliniques était de 21,3% à cinq ans, dans le groupe placebo, un plus élevée que dans notre cohorte, mais avec une durée de pause moyenne plus longue, et une utilisation uniquement de l'alendronate. Adams et al. (26) se sont intéressés à une large population américaine (55% des individus sont caucasiens) et ont calculé l'incidence des fractures ostéoporotiques après un traitement par bisphosphonates d'une durée moyenne de 5,2 ans et une durée de vacances thérapeutiques moyenne de 3,1 ans, qui était de 7,4%. Ce chiffre est très proche de celui observé dans notre étude, au cours des 36 premiers mois de suivi.

Évolution de la DMO.

Nous avons mis en évidence un gain significatif de DMO entre le début et la fin de la séquence thérapeutique. Cette donnée est attendue et confirmée par la littérature. Dans l'étude HORIZON, Black a montré également un gain de la DMO chez les patients recevant 3 années consécutives de l'acide zolédrone, qui se majore lors de la prolongation du traitement à 6 ans selon Black (23). De même, dans l'étude VERT (9), Harris a montré un gain significatif de la DMO au terme des 3 années de traitement par risédronate. Black et al, dans l'étude évaluant l'efficacité de l'alendronate sur la réduction du risque de fracture, a mis en évidence les mêmes résultats de gain significatif de DMO au cours des 3 années de traitement (6). En revanche, lors de l'étude intermédiaire d'extension de FLEX, Ensud et al (27), ont montré l'absence de gain supplémentaire de DMO lors de la prolongation du traitement par alendronate 3 années supplémentaires après 5 ans initiaux de traitement. De

même, Black et al. n'ont pas montré de gain supplémentaire de DMO tout site confondu en prolongeant le traitement par acide zolédonique à 9 ans (comparativement à 6 ans) (16). Dans notre étude, la DMO est restée globalement stable lors des 36 premiers mois suivants l'arrêt des traitements. Elle a baissé en revanche de façon significative au col fémoral au-delà de 36 mois de pause thérapeutique. Tonino et al. (28) ont montré qu'à 2 ans de l'arrêt du traitement par alendronate, pris pendant 5 ans durant une étude de phase III, la DMO restait stable tous sites confondus. En revanche, Bone et al. (29), en réalisant une extension supplémentaire de 3 ans (soit 5 ans de pause thérapeutique au total), ont mis en évidence une baisse significative de la DMO au col et à la hanche totale, mais pas au site lombaire dans le groupe ayant interrompu le traitement par alendronate. L'analyse intermédiaire à 3 ans de l'étude FLEX (27) a mis en évidence de façon significative une diminution de la DMO au col et à la hanche totale dans le groupe placebo par rapport au groupe poursuivant l'alendronate, cependant la DMO est restée bien supérieure aux valeurs avant l'initiation des traitements, montrant le caractère rémanent de l'alendronate sur le tissu osseux. De plus, la baisse de DMO à la hanche était évaluée à 2-3% pour 5 ans de suivi, bien inférieure aux valeurs de 5-10% de perte retrouvées dans les études observationnelles de patientes naïves de tout traitement aux mêmes âges (30).

Analyse multivariée.

Nous avons observé que le facteur associé à la survenue de fracture pendant le traitement était l'âge. Dans une étude monocentrique Lilloise, Mignot a mis en évidence comme seul facteur associé à la survenue de fracture clinique que ce soit sous traitement ou pendant la pause thérapeutique, l'âge avancé (31). Chez les patients âgés, la survenue des fractures est aussi déterminée par le risque de chute, risque non contrôlé par le traitement de fond de l'ostéoporose.

Nous avons observé que les facteurs associés à la survenue de fractures pendant la pause thérapeutique étaient la présence d'une ostéoporose fracturaire à l'initiation du traitement, la durée du traitement et la DMO fémorale en fin de séquence thérapeutique. Dans une analyse post hoc de la cohorte FLEX, menée par Bauer et al (32), les facteurs de risques associés à la survenue de fracture pendant les 5 années qui suivent l'arrêt de l'alendronate étaient l'âge avancé et une DMO fémorale basse au moment de l'arrêt du traitement. Chiha et al., ont montré également qu'à l'arrêt des bisphosphonates, la survenue de nouvelle fracture clinique survient chez des patients plus âgés et à faible DMO lors du début de la pause thérapeutique (25). En analyse multivariée, nous n'avons pas mis en évidence l'âge comme étant un facteur associé à la survenue de fracture à l'arrêt du traitement, probablement lié au à l'âge jeune de nos patients (63 ans) avec peu de patients âgés de plus de 75 ans (n = 26).

Conclusions

Notre étude réalisée chez 203 patients ostéoporotiques, traités en moyenne pendant 6 ans puis suivis pendant 4 ans, après suspension d'un bisphosphonate, apporte les résultats suivants :

1. Au cours du traitement, l'incidence annuelle des fractures était de 2.22%.
2. Au cours de la pause thérapeutique, l'incidence annuelle des fractures était de 4.93%.
3. Au cours des 36 premiers mois suivant la suspension du traitement, l'incidence annuelle des fractures était de 2.95% et s'élevait de façon linéaire si la pause thérapeutique se poursuivait au-delà de la troisième année.
4. La DMO est restée stable au cours des 36 premiers mois suivant la suspension du traitement.

5. Les facteurs associés à la survenue des fractures lors de cette pause thérapeutique étaient la présence de fractures au diagnostic, la DMO fémorale basse en fin de séquence et la durée prolongée du traitement de l'ostéoporose.
6. Les résultats observés étaient très proches des chiffres déjà publiés dans la littérature, qui par ailleurs n'apporte pas de preuves convaincantes en faveur d'un traitement très prolongé par bisphosphonate.

Ces résultats suggèrent qu'une pause thérapeutique courte (< 36 mois) peut être proposée aux patients habituels, non graves (absence de fractures vertébrales multiples et de fracture de l'ESF), sans majorer le risque de fracture.

La conduite à tenir pour les patients les plus graves (fractures vertébrales multiples à l'inclusion et densité osseuse fémorale très basse) doit être particulièrement prudente, en s'assurant (avant la pause thérapeutique) que la séquence de traitement initial a été bien choisie (tériparatide, acide zolédonique), bien réalisée et a bien atteint ses objectifs (absence de baisse densitométrique significative, absence de nouvelle fracture, y compris vertébrale morphométrique), sans oublier la prise en charge du risque de chute.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marwick C. Consensus Panel Considers Osteoporosis. *JAMA*. 2000;283:2093-95
2. Oberlin, P, Mouquet, M-C. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ?, Etudes et résultats [en ligne]. 2016;0848:1-6 [consulté le 26 juillet 2020]. Disponible sur Interne : <<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er948.pdf>>
3. Klop C, Welsing PMJ, Cooper C, Harvey NC, Elders PJM, Bijlsma JWJ, et al. Mortality in British hip fracture patients, 2000–2010: A population-based retrospective cohort study. *Bone*. 2014;66:171-7.
4. Lund CA, Møller AM, Wetterslev J, Lundstrøm LH. Organizational Factors and Long-Term Mortality after Hip Fracture Surgery. A Cohort Study of 6143 Consecutive Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. Salluh JIF, éditeur. *PLoS ONE*. 2014;9:e99308.
5. LeBlanc ES. Hip Fracture and Increased Short-term but Not Long-term Mortality in Healthy Older Women. *Arch Intern Med*. 2011;171:1831-7
6. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. 2000;85:4118-24.
7. Black DM, Boonen S, Leung PC, Caminis J, Sellmeyer D. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;14:1809-22.
8. 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. *The Lancet*. 1996;348:1535-41.
9. Harris ST. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal OsteoporosisA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282:1344-52.
10. Lewiecki EM. Safety of Long-Term Bisphosphonate Therapy for the Management of Osteoporosis: Drugs. 2011;71:791-814.
11. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-809.
12. 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.

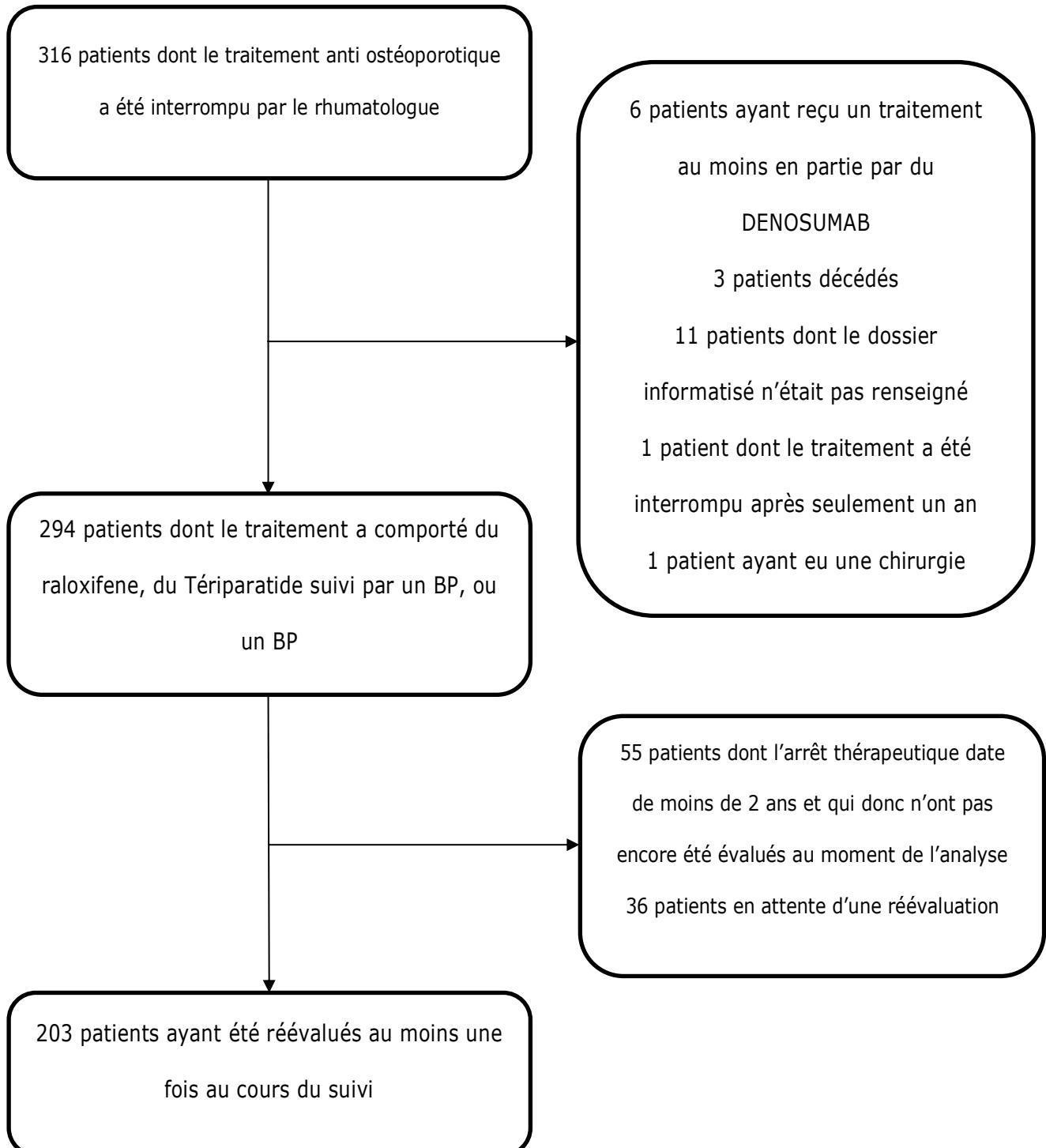
13. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral Research. J Bone Miner Res. 2010;25:2267-94.
14. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:243-53.
15. Nayak S, Greenspan SL. Cost-effectiveness of five versus ten years of alendronate treatment prior to drug holiday for women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2020;31:1273-82
16. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2015;30:934-44.
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA. 2006;296:2927-38.
18. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. N Engl J Med. 2020;383:743-53.
19. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. Osteoporos Int. 2019;30:705-20.
20. 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.
21. Cummings SR. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures : Results From the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998;280:2077-82.
22. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. Osteoporos Int. 2005;16:403-10.
23. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial

(PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243-54.

24. Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, Sandhu J, Camacho P. Osteoporotic fractures during bisphosphonates drug holiday. *Endocr Pract.* 2018;2:163-9.
25. Chiha M, Myers L, Ball C, Sinacore J, Camacho P. Long-Term Follow-Up of Patients on Drug Holiday from Bisphosphonates: Real-World Setting. *Endocr Pract.* 2013;19:989-94.
26. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, et al. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1252-9.
27. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized Trial of Effect of Alendronate Continuation Versus Discontinuation in Women With Low BMD: Results From the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1259-69.
28. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes C-J, Wasnich RD, et al. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *2000;85:3109-15.*
29. Bone HG, Tucci JR, Rodriguez-Portales JA, Gupta J, Liberman UA. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
30. Ensrud KE, Palermo L, Black DM, Cauley J, Jergas M, Orwoll ES, et al. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: Longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2009;10:1778-87.
31. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28:3431-8.
32. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study. *JAMA* 2014;174:1126-34.

FIGURE

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude



TABLEAUX

Tableau I : Résumé des caractéristiques générales des patients à l'initiation du traitement, et la répartition des traitements anti-ostéoporotiques reçus.

| Caractéristiques | <i>n</i> | % |
|--|----------|------|
| Sexe | | |
| <i>Féminin</i> | 168 | 82,8 |
| <i>Masculin</i> | 35 | 17,2 |
| Facteurs de risque d'ostéoporose | | |
| <i>Antécédent de corticothérapie</i> | 56 | 27,6 |
| <i>Tabagisme actif</i> | 15 | 7,4 |
| <i>Polyarthrite rhumatoïde</i> | 29 | 14,3 |
| <i>Autres maladies inflammatoires</i> | 16 | 7,9 |
| <i>Cancer du sein hormono-dépendant</i> | 63 | 31 |
| <i>GMSI</i> | 22 | 10,8 |
| <i>Pathologies du métabolisme phospho-calcique</i> | 5 | 2,5 |
| <i>Fracture ESF chez parent au premier degré</i> | 28 | 13,8 |
| Antécédents personnels fracturaires | | |
| <i>Nombre de patients avec au moins une fracture</i> | 112 | 55,2 |
| <i>Fracture vertébrale</i> | 91 | 44,8 |
| <i>Fracture ESF</i> | 4 | 2 |
| <i>Fracture bassin</i> | 4 | 2 |
| <i>Fracture humérus</i> | 7 | 3,4 |
| <i>Fracture poignet</i> | 31 | 15,3 |
| <i>Fracture tibia</i> | 4 | 2 |
| <i>Autres localisations fracturaires</i> | 27 | 13,3 |
| Traitements reçus | | |
| <i>Raloxifene monothérapie</i> | 1 | 0,4 |
| <i>Raloxifene + BP</i> | 10 | 4,9 |
| <i>BP oraux</i> | 75 | 36,9 |
| <i>TPT + BP</i> | 22 | 10,8 |
| <i>BP IV</i> | 95 | 46,8 |

Abréviations : GMSI = Gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; ESF = Extrémité supérieur du fémur ; BP = Bisphosphonates ; TPT = Tériparatide ; IV = Intraveineux

Tableau II : Résumé des événements fracturaires survenant pendant la période thérapeutique et au cours de la pause thérapeutique.

Les fractures tous sites et les fractures majeures sont exprimées en nombre de patients fracturés, en tenant compte du premier événement fracturaire de chaque patient.

| | Pendant le traitement (durée 6 ans) | Pendant la pause thérapeutique (durée 3,8 ans) |
|--------------------|---|--|
| F tous sites (%) | 27 (13,3) | 38 (18,7) |
| F majeures (%) | 23 (11,3) | 31 (15,3) |
| F vertébrales (%) | 16 (7,9) | 27 (13,3) |
| F ESF (%) | 2 (1) | 1 (0,5) |
| F bassin (%) | 1 (0,5) | 3 (1,5) |
| F humérus (%) | 3 (1,5) | 2 (1) |
| F tibia (%) | 1 (0,5) | 0 (0) |
| F poignet (%) | 3 (1,5) | 7 (3,4) |
| F côtes (%) | 1 (0,5) | (0) |
| F autres sites (%) | 4 (2) | 1 (0,5) |

Abréviations : *F* = *Fracture* ; *ESF* = *Extrémité supérieur du fémur*

Tableau III : Résumé des évènements fracturaires au cours de la période thérapeutique ; Analyses en sous-groupes (Durée de traitement ; Statut fracturaire vertébral à l'initiation du traitement).

| Durée de traitement | <i>3 - 5 ans (n = 100)</i> | <i>> 5 ans (n = 103)</i> |
|----------------------------|--|--|
| F tous sites (%) | 6 (6) | 21 (20,4) |
| F majeures (%) | 5 (5) | 18 (17,5) |
| F vertébrales (%) | 4 (4) | 12 (11,5) |
| F ESF (%) | 0 (0) | 2 (1,9) |
| F bassin (%) | 0 (0) | 1 (1) |
| Statut fracturaire | <i>Pas de fracture vertébrale initiale</i> <i>(n = 111)</i> | <i>Fracture vertébrale initiale</i> <i>(n = 91)</i> |
| F tous sites (%) | 16 (14,4) | 13 (14,2) |
| F majeures (%) | 11 (9,9) | 13 (14,2) |
| F vertébrales (%) | 8 (7,2) | 8 (8,8) |
| F ESF (%) | 1 (0,9) | 1 (1,1) |
| F bassin (%) | 0 (0) | 1 (1,1) |

Abréviations : n = Nombre, F = Fractures, ESF = Extrémité supérieure du fémur

Tableau IV : Résumé des évènements fracturaires au cours de la pause thérapeutique ; Analyse en sous-groupes (Durée de traitement ; Statut fracturaire vertébral à l'initiation du traitement ; T-score au col fémoral en fin de séquence thérapeutique).

| Durée de traitement | 3 - 5 ans (n = 100) | > 5 ans (n = 103) |
|---|--|--|
| F tous sites (%) | 15 (15) | 23 (22,3) |
| F majeures (%) | 12 (12) | 19 (18,4) |
| F vertébrales (%) | 11 (11) | 16 (15,5) |
| F ESF (%) | 1 (1) | 0 (0) |
| F bassin (%) | 1 (1) | 2 (1,9) |
| Statut fracturaire | Pas de fracture vertébrale initiale (n = 111) | Fracture vertébrale initiale (n = 91) |
| F tous sites (%) | 18 (16,2) | 20 (22) |
| F majeures (%) | 12 (10,8) | 19 (20,9) |
| F vertébrales (%) | 11 (9,9) | 16 (17,6) |
| F ESF (%) | 0 (0) | 1 (1,1) |
| F bassin (%) | 0 (0) | 3 (3,3) |
| DMO fémorale fin de séquence | T-score ≤ - 2,5 (n = 53) | T-score > - 2,5 (n = 121) |
| F tous sites (%) | 14 (26,4) | 20 (16,5) |
| F majeures (%) | 10 (18,9) | 15 (12,4) |
| F vertébrales (%) | 10 (18,9) | 14 (11,6) |
| F ESF (%) | 0 (0) | 1 (0,8) |
| F bassin (%) | 2 (3,8) | 1 (0,8) |

Abréviations : n = nombre, F = Fractures, ESF = Extrémité Supérieur du Fémur, DMO = Densité Minérale osseuse

Tableau V : Survenue des nouvelles fractures, après la suspension thérapeutique, par localisation et pour chaque année de suivi.

| Délai en mois | ≤ 12 | >12 et ≤ 24 | >24 et ≤ 36 | >36 et ≤ 48 | >48 et ≤ 60 | >60 | Totale (%) |
|---------------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---------------|
| Fracture vertébrale | 3 | 4 | 2 | 8 | 4 | 6 | 27 (13,3) |
| Fracture ESF | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,5) |
| Fracture bassin | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 (1,5) |
| Fracture humérus | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 (1) |
| Fracture poignet | 1 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7 (3,4) |

Abréviations : ESF = Extrémité Supérieur du Fémur, n = Nombre

Tableau VI : Nombre de patients ayant présenté une nouvelle fracture pour chaque année de pause thérapeutique. Incidence cumulée des fractures tous sites confondus et des fractures majeures.

| Délai en mois | ≤ 12 | >12 et ≤ 24 | >24 et ≤ 36 | >36 et ≤ 48 | >48 et ≤ 60 | >60 | Totale (%) |
|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fracture totale (n, %) | 4 (2) | 8 (3,9) | 6 (3) | 7 (3,4) | 5 (2,5) | 8 (3,9) | 38 (18,7) |
| Incidence cumulée (n, %) | 4 (2) | 12 (5,9) | 18 (8,8) | 25 (12,3) | 30 (14,8) | 38 (18,7) | 38 (18,7) |
| Fracture majeure (n, %) | 3 (1,5) | 5 (2,5) | 5 (2,5) | 7 (3,4) | 4 (2) | 7 (3,4) | 31 (15,3) |
| Incidence cumulée (n, %) | 3 (1,5) | 8 (3,9) | 13 (6,4) | 20 (9,9) | 24 (11,8) | 31 (15,3) | 31 (15,3) |

Tableau VII : Analyse multivariée des facteurs associés à la survenue de fracture de fragilité lors de la pause thérapeutique. Le seuil de significativité retenu est 0,05.

| Facteur de risque | RR | IC 95% | p |
|--|-------------|-------------|--------------|
| DMO fémorale (écart type) | 0,48 | 0,27 – 0,86 | 0,014 |
| Durée du traitement (année) | 1,18 | 1,03 – 1,35 | 0,017 |
| Ostéoporose fracturaire à l'initiation du traitement | 3,60 | 1,32 – 9,80 | 0,012 |

Abréviations : RR = Risque Relatif, IC 95% = Intervalle de confiance à 95%, DMO = Densité Minérale Osseuse.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.....32

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Résumé des caractéristiques générales des patients à l'initiation du traitement, et la répartition des traitements anti-ostéoporotiques reçus. | 33 |
| Tableau II : Résumé des évènements fracturaires survenant pendant la période thérapeutique et au cours de la pause thérapeutique | 34 |
| Tableau III : Résumé des évènements fracturaires au cours de la période thérapeutique ; Analyses en sous-groupes..... | 35 |
| Tableau IV : Résumé des évènements fracturaires au cours de la pause thérapeutique ; Analyses en sous-groupes..... | 36 |
| Tableau V : Survenue des nouvelles fractures, après la suspension thérapeutique, par localisation et pour chaque année de suivi..... | 37 |
| Tableau VI : Nombre de patient ayant présenté une nouvelle fracture pour chaque année de pause thérapeutique. Incidence cumulée des fractures tous sites confondus et des fractures majeures..... | 37 |
| Tableau VII : Analyse multivariée des facteurs associés à la survenue de fracture de fragilité lors de la pause thérapeutique. Le seuil de significativité retenu est 0,05..... | 38 |

Table des matières

| | |
|---|-------------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | VIII |
| PLAN | IX |
| RESUME | 2 |
| INTRODUCTION | 4 |
| MATERIELS ET MÉTHODES | 7 |
| 1. Méthodologie générale de l'étude..... | 7 |
| 2. Méthodes de recueil et définitions..... | 7 |
| 3. Analyses statistiques | 9 |
| RÉSULTATS | 10 |
| Caractéristiques de la population..... | 10 |
| 1. Données générales | 10 |
| 2. Contexte clinique..... | 10 |
| 3. Antécédents fracturaire familiaux et personnels | 11 |
| 4. Thérapeutiques..... | 11 |
| Évènements survenus pendant la séquence thérapeutique..... | 12 |
| 1. Incidence des fractures pendant la période thérapeutique..... | 12 |
| 1.1 Population totale | 12 |
| 1.2 Analyses en sous-groupes | 12 |
| a) Selon la durée du traitement | 12 |
| b) Selon le statut fracturaire vertébral initial | 13 |
| 2. Évolution de la DMO sous traitement | 14 |
| 3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture sous traitement | 14 |
| Évènements survenus au cours de la pause thérapeutique..... | 14 |
| 1. Incidence des fractures pendant la pause thérapeutique | 15 |
| 1.1 Population totale | 15 |
| 1.2 Analyses en sous-groupes | 16 |
| a) Selon la durée du traitement | 16 |
| b) Selon le statut fracturaire vertébral | 17 |
| c) Selon le T-score au col fémoral mesuré à la fin de la séquence thérapeutique .. | 17 |
| 2. Évolution de la DMO pendant la pause thérapeutique | 18 |
| 3. Recherche de facteurs associés à la survenue de fracture pendant la pause thérapeutique | 18 |
| DISCUSSION ET CONCLUSION | 20 |
| BIBLIOGRAPHIE | 29 |
| FIGURE | 32 |
| TABLEAUX | 33 |
| LISTE DES FIGURES | 39 |
| LISTE DES TABLEAUX | 40 |
| TABLE DES MATIERES..... | 41 |
| ANNEXES | I |

Annexes

Analyses exploratoires : Comparaison des densités minérales osseuses entre les patients fracturés et non fracturés

Tableau VII : Comparaison des DMO (en g/cm²) à l'arrêt du traitement entre les patients qui ont ou non fracturés durant le suivi

| | Non fracturés | Fracturés | Différence | p |
|------------------------|----------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <u>DMO lombaire</u> | 0,772 | 0,721 | 0,051 | 0,015 |
| <u>DMO col fémoral</u> | 0,629 | 0,589 | 0,04 | 0,035 |
| <u>DMO hanche</u> | 0,738 | 0,691 | 0,047 | 0,026 |

Tableau VIII : Comparaison des DMO (en g/cm²) lors de la réévaluation entre les patients qui ont fracturés et ceux qui n'ont pas fracturé au cours du suivi

| | Non fracturés | Fracturés | Différence | p |
|------------------------|----------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <u>DMO lombaire</u> | 0,760 | 0,723 | 0,037 | ns |
| <u>DMO col fémoral</u> | 0,613 | 0,581 | 0,032 | 0,047 |
| <u>DMO hanche</u> | 0,763 | 0,678 | 0,085 | 0,045 |

Impact du traitement par tériparatide sur les fractures

Parmi les 22 patients ayant reçu un traitement par tériparatide, systématiquement suivi d'un bisphosphonate, 19 patients (86,3%) avaient un diagnostic de fractures vertébrales multiples, condition nécessaire pour le remboursement de la molécule. 1 seul patient (4,5%) avait une fracture de l'ESF.

Pendant la séquence thérapeutique, nous avons observé une incidence fracturaire de 22,7% (n = 5), correspondant uniquement à des fractures majeures. Seul 2 patients (9%) se sont fracturés au site vertébral durant la séquence thérapeutique.

Au décours de l'arrêt du traitement, nous avons observé une incidence fracturaire de 27,3% (n = 6), correspondant uniquement à des fractures majeures. 5 patients (22,7%) se sont fracturés au site vertébral au décours de la pause thérapeutique, dont 4 patients (18,2%) a eu une fracture vertébrale unique, et 1 patient (4,5%) a eu deux fractures vertébrales.

L'incidence des fractures pendant et au décours du traitement de l'ostéoporose

Introduction

Le traitement de fond de l'ostéoporose réduit de 30 à 70% le risque de fracture. Après une première séquence de 3 à 5 ans de traitement, il est actuellement recommandé d'étudier la possibilité d'une pause thérapeutique, dont la durée et l'impact sont encore mal connus. L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence des fractures pendant et au décours de la séquence thérapeutique.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique au CHU d'Angers sur 203 patients traités pour l'ostéoporose, dont le traitement a été interrompu au titre de « vacances thérapeutiques » et qui ont été suivis au décours. La gravité initiale de l'ostéoporose, l'évolution de la DMO et la survenue des fractures au cours de la séquence thérapeutique puis au décours ont été colligées.

Résultats

Chez les 203 patients (63,1 ans), plus de la moitié ($n = 112$) avait une ostéoporose fracturaire initiale. Tous les patients sauf un ont reçu des bisphosphonates associés à de la vitamine D. Pendant la séquence thérapeutique, (durée 72.3 mois), nous avons observé la survenue de fractures chez 27 patients (13.3%) dont 23 patients avec une fracture majeure. Pendant la période de suspension thérapeutique, (durée 46 mois), nous avons observé la survenue de fractures chez 38 patients (18.7%) dont 31 patients avec une fracture majeure. Pendant les 36 premiers mois suivant la suspension du traitement, la DMO est restée inchangée sur le rachis et le col fémoral et l'incidence des fractures est faible : 18 patients (8.8%) dont 13 patients (6,4%) avec fractures majeures. L'analyse en régression logistique multivariée a montré que pendant la période de suspension thérapeutique, le caractère fracturaire initial de l'ostéoporose (RR 3.6, $p = 0.012$), la DMO fémorale de fin de séquence (RR 0.48, $p = 0.014$) et la durée de traitement (RR 1.18, $p = 0.017$) étaient associés à la survenue des fractures.

Conclusion

L'incidence des fractures n'est pas différente pendant la séquence thérapeutique et au cours des 36 mois suivant la suspension du traitement. Une pause thérapeutique inférieure à 36 mois semble possible, après un traitement bien conduit de l'ostéoporose.

Mots-clés : ostéoporose, bisphosphonates, pause thérapeutique, fracture.

Fractures incidence during and after osteoporosis treatment

Introduction

Osteoporosis treatment decreases from 30 to 70% the fracture risk. After a first line of 3 to 5 years of treatment, it is currently recommended to take a « drug holiday », even though but the duration and the impact are still not well understood. The main objective of our study is to determine the incidence of fractures during the treatment and the "drug holiday".

Patients and methods

This is a single-center cohort study at Angers University Hospital. 203 patients were followed and treated for osteoporosis, whose treatment was discontinued as a "drug holiday" and which were then followed up. The initial severity of osteoporosis, the evolution of BMD and the occurrence of fractures during the first line of treatment and then during the drug holiday were collected.

Results

Among the 203 patients (63,1 years), more than half ($n = 112$) had previous fracture. All but one of the patients received bisphosphonates in combination with vitamin D. During the first sequence (average length 72.3 months), we observed an occurrence of fractures in 27 patients (13.3%) including 23 patients with a major fracture. During the "drug holiday" (average length 46 months), we observed an occurrence of fractures in 38 patients (18.7%) including 31 patients with a major fracture. During the first 36 months of "drug holiday", the BMD unchanged on the spine and the femoral neck and the incidence of fractures is low : 18 patients (8.8%) including 13 major fractures. Multivariate logistic regression analysis shows that during the drug holiday, the previous fracture at beginning of treatment (RR 3.6, $p = 0.012$), the femoral BMD at the end of the first line of treatment (RR 0.48, $p = 0.014$) and the duration of treatment (RR 1.18, $p = 0.017$) are associated with the occurrence of fractures.

Conclusion

The incidence of fractures is not different during the treatment and during the 36 months following the drug holidays. A drug holiday less than 36 months seems possible after a well-managed treatment for osteoporosis.

Keywords : osteoporosis, bisphosphonate, drug holiday, fracture.